

Zuurstofmeting als inprocescontrole

Tot voor kort gebruikte de apotheek van Ziekenhuis de Heel tijdens de bereiding van oxidatiegevoelige parenteralia een pasteurse pipet bij de stikstofdoorleiding. Deze methode was niet gevalideerd. Onderzoek leidde tot de aanbeveling een zuurstofmeter te gebruiken.



P.M.G. Filius



J.M. Sterrenburg



F.A. Boom

Van een aantal parenteralia is bekend dat ze gevoelig zijn voor oxidatie. De effectiefste manier om oxidatie te voorkomen, is het verwijderen van zuurstof door het doorleiden van een gas (bijvoorbeeld stikstof, argon of kooldioxide) en het verhinderen dat zuurstof naderhand weer in de oplossing komt. Bij kleinschalige bereidingen kan het doorleiden met behulp van een pipet of een poreus filter gebeuren. Bij grootschalige bereidingen wordt meestal een rotorstatormenger gebruikt [1].

Daarnaast kunnen aan de oplossing complexvormers en/of antioxidanta die het oxidatieproces remmen worden toegevoegd. Bij de bereiding van parenteralia in de ziekenhuisapotheek wordt het oxidatieproces veelal tegengegaan met doorleiding van stikstof en toevoeging van de complexvormer natriumedetaat en het antioxidans natriummetabisulfit. Nadeel van de laatste stof is dat deze met sommige geneesmiddelen een reactie aangaat en zo de werkzaamheid van het geneesmiddel verlaagt. Daarnaast leidt toevoeging van natriummetabisulfit aan steriele preparaten voor inhalatie bij circa 10% van de patiënten tot overgevoelighedsreacties [2].

Tot voor kort werd in de apotheek van Ziekenhuis de Heel te Zaandam bij de bereiding van oxidatiegevoelige parenteralia stikstof doorgeleid met een pasteurse pipet gedurende een arbitrair gekozen tijdsduur. Een artikel van de Commissie Bereiding van de NVZA vormde de aanleiding voor een nader onderzoek van het proces van stikstof doorleiden in onze ziekenhuisapotheek en voor het nagaan op welke wijze dat proces zou kunnen worden verbeterd [3].

Materialen

Voor het meten van het zuurstofgehalte wordt gebruikgemaakt van de zuurstofmeter HI9142 van Hanna Instruments (Zeta Engineering, Gouda). Stikstof wordt doorgeleid met behulp van een pasteurse

pipet (Mainz, Boom, Meppel), een polypropyleen pipet 3 ml (Copan Italia, Boom, Meppel), een metalen HPLC-inletfilter 10 µm (Phase Sep, Waddinxveen) en een poreus filter 5 µm van polytetrafluorethyleen (PTFE) (Aurora Borealis Control art.nr. 32170, Schoonebeek). Deze materialen zijn met behulp van een siliconenslang (doorsnede 8 mm) via een filter (Millipore 0,2 µm, Millex FG50) aangesloten op een stikstofkraan. Medicinale stikstof wordt afgetapt van de centrale stikstofcirculatie in de apotheek. De bereidingen vinden plaats in cilindrische vaten (glaswerk Schott Duran).

Methode

De factoren die de effectiviteit van het doorleiden van stikstof kunnen beïnvloeden, zijn samengevat in tabel 1. Het is belangrijk deze variabelen goed te definiëren en constant te houden tijdens de experimenten en tijdens de bereiding van oxidatiegevoelige geneesmiddelen. Om pragmatische redenen is gekozen voor zuurstofverwijdering met behulp van stikstof. Er is geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van andere gassen.

Kernpunten

- Het proces van verwijderen van zuurstof bij de bereiding van oxidatiegevoelige geneesmiddelen dient gevalideerd te worden in de ontwerpfase van een gestandaardiseerd bereidingsvoorschrift.
- Onderbouwde richtlijnen voor het doorleiden van stikstof op het chargebereidingsvoorschrift kunnen worden verkregen door in de ontwerpfase tijdens het bereiden van de oplossing met een zuurstofmeter continu het zuurstofgehalte te meten.
- Bij de bereiding van elke charge wordt het zuurstofgehalte vlak voor uitvullen van de oplossing als inprocescontrole door de bereider gemeten.

Om de wijze van doorleiden te optimaliseren, zijn een pasteurse pipet, een polypropyleen pipet (knijpballon afgeknipt), een metalen inlaatfilter en een poreus PTFE-filter met elkaar vergeleken ten aanzien van de tijdsduur waarin 7,5 l gekoeld gedestilleerd water zuurstofvrij gemaakt kan worden in een Duran-fles van 10 l. Nadat was vastgesteld met welk hulpmiddel stikstof het effectiefst kan worden doorgeleid, is gekeken wat de maximale stikstofdruk is waarbij, in combinatie met een vaste roersnelheid, de oplossing niet over de rand van het bereidingsvat borrelt (de optimale stikstofstroom).

Filius PMG, Sterrenburg JM, Boom FA. Zuurstofmeting als inprocescontrole. Bereiding van oxidatiegevoelige geneesmiddelen. Pharm Weekbl 2000;135(24):862-867.

Trefwoorden

Geneesmiddelbereiding
Inprocescontrole
Oxidatie en reductie
Stikstof
Zuurstof

Samenvatting

In dit artikel wordt beschreven op welke wijze de zuurstofmeter kan worden ingezet tijdens de bereiding van oxidatiegevoelige geneesmiddelen. Door stikstof onder voldoende druk, met behulp van een poreus polytetrafluorethyleen filter en onder continu roeren, door de oplossing te leiden, ontstaat een efficiënte methode van zuurstof verwijderen. Aanbevolen wordt in de ontwerpfase van een bereiding, tijdens het bereiden van de oplossing, continu het zuurstofgehalte te meten. Op grond hiervan kunnen onderbouwde richttijden voor het doorleiden van stikstof op het chargebereidingsvoorschrift worden opgenomen. Vervolgens dient bij de bereiding van elke charge het zuurstofgehalte vlak voor uitvullen van de oplossing als inprocescontrole door de bereider te worden gemeten.

Aanvaard april 2000.

Compounding of drugs susceptible to oxidative degradation.
Monitoring of the oxygen level as an in-process control

Keywords

Drug compounding
In-process control
Nitrogen
Oxidation reduction
Oxygen

Abstract

In this article recommendations are made for the use of an oxygen meter during the compounding of drugs susceptible to oxidative degradation. The method of preparing oxygen-free solutions has been standardized. Nitrogen is conducted through the water by using a polytetrafluoroethylene filter in combination with an optimal gas flow and by stirring the solution. Continuous monitoring of the oxygen level is only advised in the designing phase of the pharmaceutical preparation. Subsequently the time of conducting nitrogen needed to reach a zero ppm oxygen level is implemented in the batch preparation instruction. In daily practice the oxygen level is only measured by the operator as an in-process control to check whether the zero ppm oxygen level has been reached.

Correspondentie kan worden gericht aan mevr. drs. P.M.G. Filius, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.



Om vast te stellen wat de optimale werkwijze is bij het oplossen van oxidatiegevoelige geneesmiddelen, zijn daarna de volgende experimenten verricht.

- Zuurstofvrij maken van 7,5 l gedestilleerd water met en zonder toevoeging van 10 g natriummetabisulfiet.
- Toevoegen van 80 g natriumchloride aan 7,5 l zuurstofvrij gedestilleerd water (met 10 g natriummetabisulfiet); het vat gedurende een aantal minuten open laten staan (simuleren van pH-meten).
- Toevoegen van 2,5 l gedestilleerd water aan de oplossing onder b.

Ten slotte is op basis van bovenstaande experimenten de bereiding van norepinefrine-injectievloeistof geoptimaliseerd en onder continue zuurstofmeting uitgevoerd.

Bij de experimenten werd het zuurstofgehalte continu gemeten volgens de werkwijze zoals die is beschreven in tabel 2.

Resultaten

Alle metingen zijn in duplo uitgevoerd, de gemiddelde waarden zijn weergegeven in de figuren 1-5. ➔

De effectiefste manier om oxidatie te voorkomen, is het verwijderen van zuurstof door het doorleiden van een gas (bijvoorbeeld stikstof, argon of koolstofdioxide) en het verhinderen dat zuurstof naderhand weer in de oplossing komt

[863]

De auteurs [1]

Drs. P.M.G. (Margreet) Filius studeerde farmacie aan de Rijks-universiteit Utrecht en behaalde in 1994 het apothekers-examen. In Ziekenhuis de Heel in Zaandam en in het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit te Amsterdam volgde zij de opleiding tot ziekenhuis-apotheker. Sinds februari 2000 is zij werkzaam als wetenschappelijk onderzoeker bij de afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

J.M. (Bob) Sterrenburg is als klinisch-farmaceutisch analist werkzaam in Ziekenhuis de Heel in Zaandam. Hij is lid van het kwaliteitsteam van de apotheek en heeft als aandachtsgebied de kwaliteitsborging bij de genees-middelenbereiding.

Tabel 1 FACTOREN DIE DE EFFECTIVITEIT VAN HET DOORLEIDEN VAN STIKSTOF BEÏNVLOEDEN

De wijze van het doorleiden van stikstof
Het instellen van de stikstofstroom
De temperatuur van de oplossing
De mate waarin de oplossing wordt geroerd
Het volume van de oplossing
De vorm en de grootte van de bereidingsvaten
Het aantal handelingen tijdens de bereiding

Tabel 2 GESTANDAARDISEERDE WERKWIJZE VOOR CONTINUE METING VAN HET ZUURSTOFGEHALTE IN DE ONTWERPFASE

Zuurstofmeter justeren volgens aanwijzingen fabrikant
Bereidingsvat vullen met in het ontwerpvoorschrift aangegeven hoeveelheid gekoeld gedestilleerd water
Natriummetabisulfit, natriumedetaat en de overige niet-oxidatiegevoelige grondstoffen oplossen
Magneetroerder aanzetten
Stikstofkraan tot de in het ontwerpvoorschrift aangegeven druk opendraaien
Polytetrafluorethyleen filter net boven de roervlo hangen
Zuurstofmeter in de oplossing hangen
Zuurstofgehalte continu meten tot de concentratie 0 mg/l benadert
Stikstofkraan sluiten
Zuurstofmeter uit oplossing halen
Oxidatiegevoelige grondstof(fen) oplossen
Aanvullen met koud gedestilleerd water tot aangegeven volume
Zuurstofmeter in de oplossing hangen en gehalte meten
Stikstofkraan weer opendraaien
Zuurstofgehalte continu meten tot de concentratie 0 mg/l benadert
Stoppen met roeren, zuurstofmeter en polytetrafluorethyleen filter uit oplossing halen
Bereidingsvat afsluiten

In figuur 1 zijn de resultaten weergegeven van het onderzoek naar de effectiviteit van het doorleiden van stikstof met behulp van de verschillende pipetten en filters. 7,5 l gedestilleerd water in een Duran-fles van 10 l is met een PTFE-filter het snelst zuurstofvrij (12 min). Met een pasteurse pipet duurt dit het langst (30 min). Het verschil tussen het PTFE-filter en het metalen filter is gering; zuurstofvrij na 12 respectievelijk 15 min. Op grond van de effectiviteit van het zuurstofvrij maken en het feit dat het PTFE-filter disposable is (geen kruis-contaminatie), is ervoor gekozen de stikstof in het vervolg door te leiden met het PTFE-filter.

De effectiviteit van het doorleiden van stikstof bij verschillende drukken staat weergegeven in figuur 2.

Een druk van 0,2 bar is te laag. Bij drukken van 0,8 bar en van 1,1 bar bereikt de oplossing 2 respectievelijk 4 min eerder een zuurstofgehalte van 0 mg/l dan bij een druk van 0,5 bar. Vanwege het risico op spatten bij de hogere drukken, is gekozen voor een optimale stroom van 0,5 bar voor een bereiding in een Duran-fles van 10 l.

Op grond van de resultaten in figuur 3 zal in het vervolg bij de bereiding met oxidatiegevoelige grondstoffen eerst het grootste gedeelte van het water in aanwezigheid van natriummetabisulfit zuurstofvrij worden gemaakt. Het zuurstofvrij maken van water in aanwezigheid van natriummetabisulfit lijkt namelijk iets effectiever te verlopen dan in afwezigheid van water.

Uit figuur 4 blijkt dat het toevoegen van een grondstof (in dit geval 80 g natriumchloride) aan een zuurstofvrije oplossing niet leidt tot heropname van zuurstof. Dit lijkt dan ook het juiste moment om een oxidatiegevoelig geneesmiddel toe te voegen. Ook blijkt uit figuur 4 dat het open laten staan van het bereidingsvat (bijvoorbeeld om de pH te meten) nauwelijks leidt tot heropname van zuurstof. Dit in tegenstelling tot het aanvullen tot volume. Een aanzienlijke heropname van zuurstof in de oplossing vindt dan plaats. Op zichzelf is dit niet zo verwonderlijk omdat het toegevoegde water niet zuurstofvrij is.

Figuur 5 geeft het zuurstofgehalte tijdens de bereiding van de norepinefrine-injectievloeistof weer. In 7,5 l gedestilleerd water worden eerst 10 g natriummetabisulfit, 1 g natriumedetaat en 80 g natriumchloride (respectievelijk het antioxidans, de complexvormer en de niet-oxidatiegevoelige grondstof) opgelost. Onder roeren wordt stikstof doorgeleid. Vervolgens wordt 19,9 g norepinefrinetartraat toegevoegd, de pH ingesteld, aangevuld met gedestilleerd water tot 10 l en opnieuw stikstof doorgeleid tot zuurstofvrij. Figuur 5 bevestigt hetgeen in de figuren 1-4 is aangetoond en wordt door ons de 'zuurstofgehalte versus tijd curve' genoemd.

Beschouwing

Uit eerder onderzoek in onze ziekenhuisapotheek blijkt dat de vorm van het bereidingsvat en het te bereiden volume in belangrijke mate bepalen hoe lang het duurt voordat een oplossing zuurstofvrij is. Een vat met een smalle opening kan in een relatief kortere tijd zuurstofvrij worden gemaakt dan een vat met een grote opening. Na standaardiseren en optimaliseren van de werkwijze van het doorleiden van stikstof, zoals hierboven is beschreven, is het handig voor elk bereidingsvat deze tijd te bepalen. Met deze gegevens kan een redelijke inschatting worden gemaakt van de tijd van het doorleiden van stikstof bij het ontwerp van een nieuw bereidingsvoorschrift. Met de daarna experimenteel vast te stellen 'zuurstofgehalte versus tijd curve' kunnen voor dit nieuwe voorschrift de definitieve tijden van het doorleiden van stikstof worden vastgesteld en in het bereidingsvoorschrift worden opgenomen. Het inzetten van de zuurstofmeter tijdens de bereiding kan bij deze werkwijze beperkt blijven tot een controle op het zuurstofarm zijn van de

oplossing vlak voor het toevoegen van de oxidatiegevoelige stof en tot een controle op het zuurstofvrij zijn van de oplossing vlak voor het uitvullen. Een voorbeeld van de in een chargebereidingsvoorschrift opgenomen aanwijzingen voor de bereider is opgenomen in figuur 6.

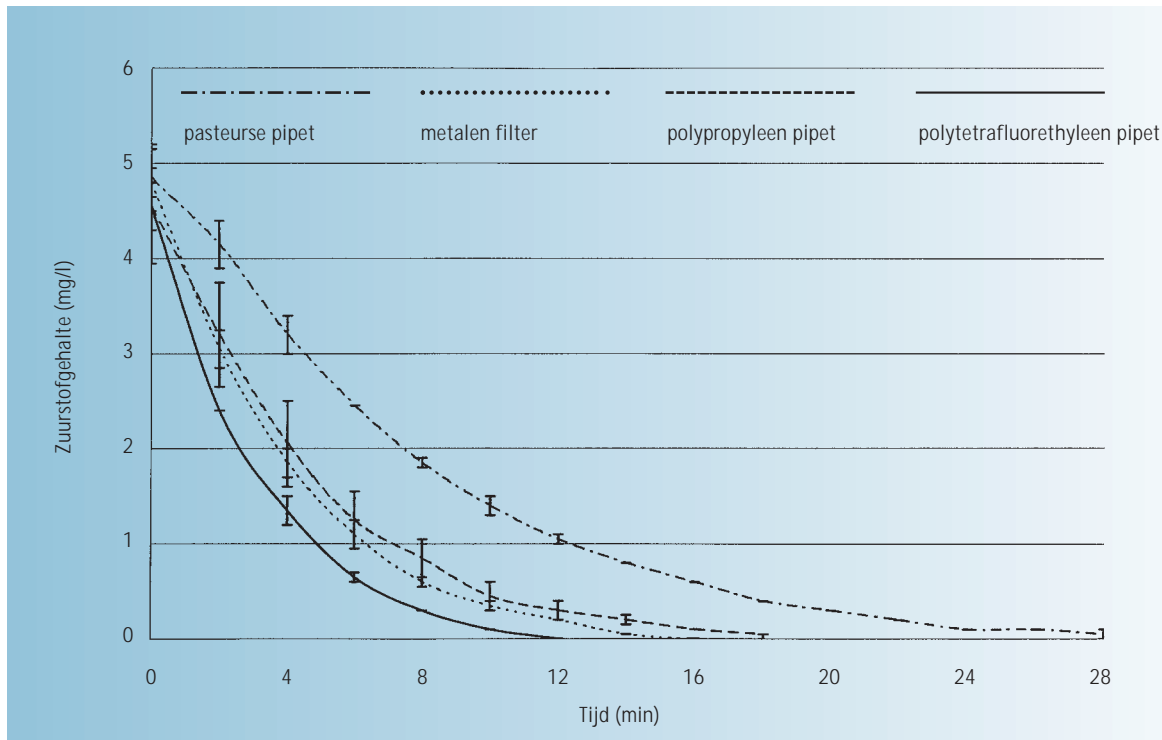
Uit de figuren 4 en 5 blijkt dat na aanvullen tot volume weer een aanzienlijke hoeveelheid zuurstof is opgenomen in de oplossing. Omdat het maken van een oplossing in het algemeen niet veel tijd vergt, zou de procedure van het zuurstofvrij maken en het meten van het zuurstofgehalte misschien wel beperkt kunnen blijven tot de laatste stap van de bereiding, dus nadat de

oplossing al op volume is gebracht. Dit hebben wij echter niet nader onderzocht.

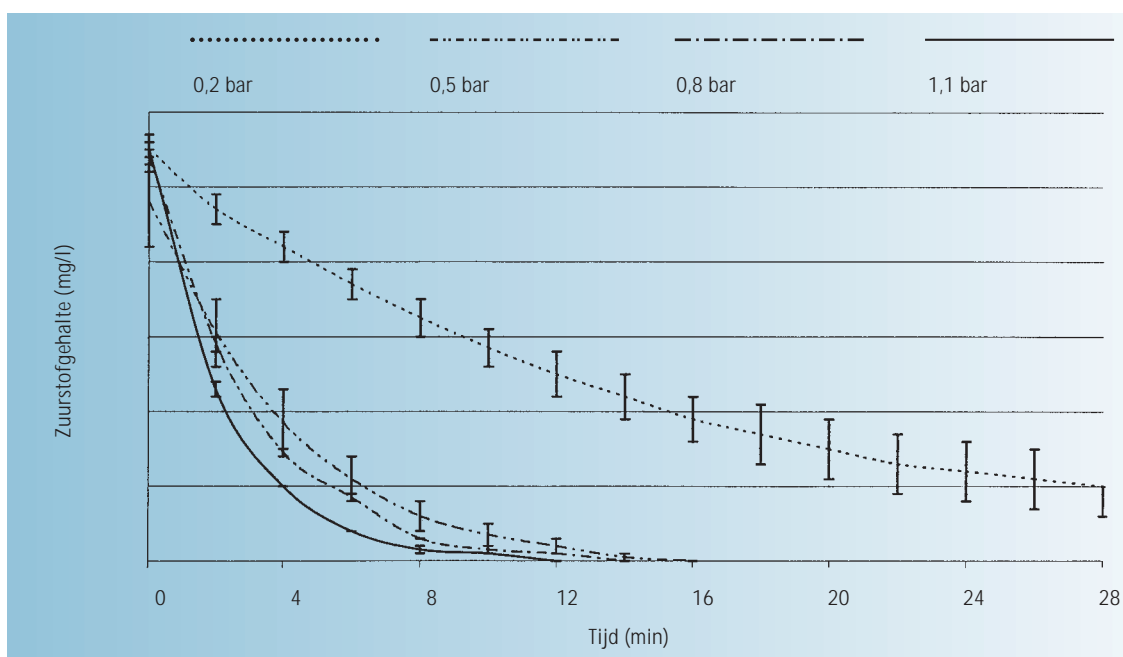
Bij het uitvullen van ampullen is het niet denkbeeldig dat er weer zuurstof in de oplossing komt, ondanks het doorleiden van stikstof in de lege ampul vlak voordat deze wordt gevuld. Omdat de door ons gebruikte elektrode te groot is voor de nauwe opening van een ampul, konden wij dit aspect van het valideren van het zuurstofvrij maken niet onderzoeken. De kans dat er alsnog ontleding zal optreden door restanten zuurstof, lijkt klein in aanwezigheid van een antioxidans en een complexvormer. Hoe dit echter ligt bij de (ex FNA) injectievoorschriften zonder antioxidans →

De auteurs [2]

Drs. F.A. (Frits) Boom is als ziekenhuis-apotheker werkzaam in Ziekenhuis de Heel in Zaandam. Naast het management van de ziekenhuis-apotheek en de centrale sterilisatie-afdeling heeft de steriele en aseptische bereiding van geneesmiddelen zijn bijzondere belangstelling. Hij is een van de opstellers van de GMP-Ziekenhuis-farmacie.

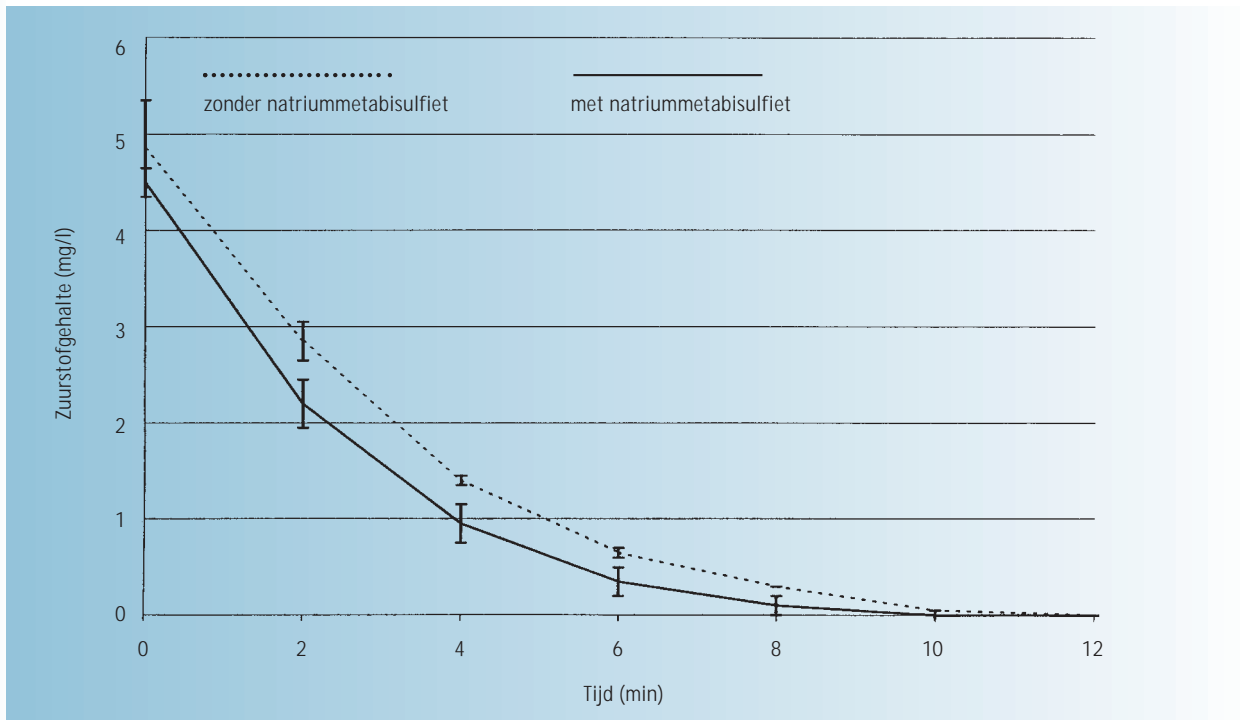


Figuur 1
Effectiviteit van verschillende wijzen van doorleiden van stikstof

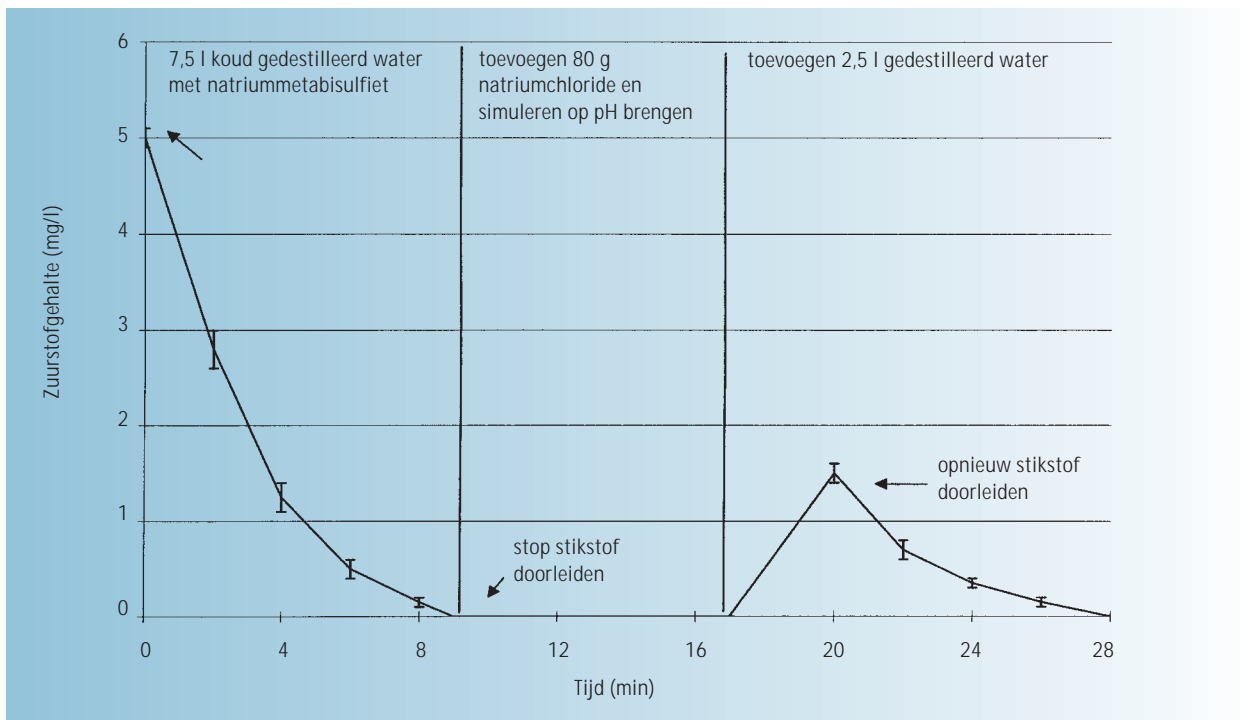


Figuur 2
Effectiviteit van doorleiden van stikstof met een polytetrafluorethyleen filter bij verschillende drukken

Figuur 3
Zuurstofvrij maken in aan- en in afwezigheid van natriummetabisulfit



Figuur 4
Invloed op het zuurstofgehalte van toevoeging van 80 g natriumchloride, open laten staan van het bereidingsvat en aanvullen tot volume



(onder meer furosemide en naloxon; de laatste bevat wel een complexvormer) is onduidelijk. Vooral voor deze groep preparaten lijkt controle op de afwezigheid van (restanten) zuurstof in de oplossing in de ampul belangrijk.

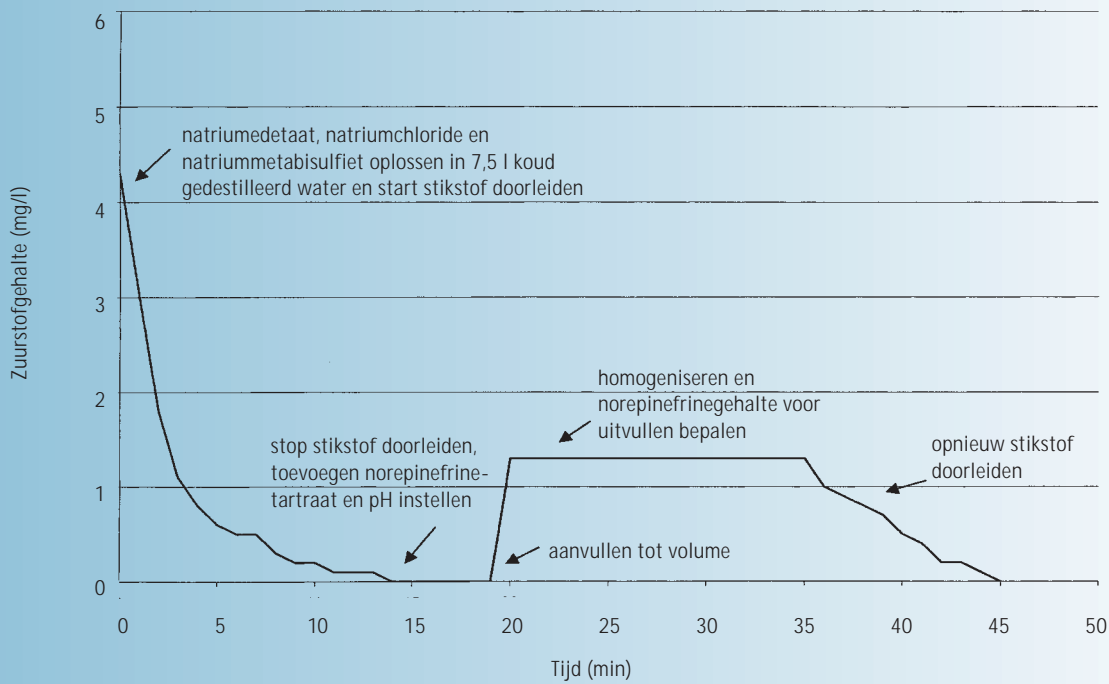
Conclusie

Bij het ontwerp van een bereidingsvoorschrift met een oxidatiegevoelig geneesmiddel dient te worden vastgelegd op welke wijze de zuurstof uit de oplossing moet worden verwijderd en wanneer en op welke wijze

dit dient te worden gecontroleerd. Voorts dient validatie van het proces in de eigen bereidingsomstandigheden plaats te vinden ●

LITERATUUR

- 1 Roos PJ. Epidural administration of opioids in home care [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1993.
- 2 Simon RA. Sulphite sensitivity. *Ann Allergy* 1986;56:281-91.
- 3 Commissie Bereiding NVZA. Zuurstofmeting als in-procescontrole. *Ziekenhuisfarmacie* 1995;11:140.



Figuur 5
Continue zuurstofmeting tijdens bereiding norepinefrine-injectievloeistof

Bereidingsaanwijzingen

Laat de zuurstofmeter kalibreren.
Roer continu zodat net geen draaikolk ontstaat.

Vul de Duran-fles met 7,5 l gekoeld gedestilleerd water en los natriummetabisulfiet, natriumchloride en natriumedetaat op. Leid gedurende 10 min stikstof door (stikstofdruk 0,5 bar, zie instructie 134) en controleer of het zuurstofgehalte lager is dan 1 mg/l.
Leid zonodig langer stikstof door.
Los de norepinefrine op.

Controleer of de pH ligt tussen 3,5 en 4,0, voeg zonodig toe zoutzuur 0,1 mol/l.

Spoel de elektrode van de pH-meter goed af en vul het logboek in.

Vul aan tot 10 l, homogeniseer en sluit het vat af.

Laat het gehalte voor uitvullen controleren.

Leid gedurende 15 min stikstof door (stikstofdruk 0,5 bar, zie instructie 134) en controleer of het zuurstofgehalte 0 mg/l benadert.
Leid zonodig langer stikstof door.

Spoel de elektrode van de zuurstofmeter goed af.
Reinig het slangetje volgens instructie 134.
Verwerp het bruissteentje (laat op de centrale Sterilisatieafdeling de slang met een nieuwe bruissteen steriliseren).
Vul het logboek van de zuurstofmeter in.

Inprocescontrole

paraaf laboratorium:

paraaf:
... min stikstof; paraaf:

pH = ...; paraaf:
pH na correctie = ...; paraaf:

paraaf:

paraaf laboratorium:

paraaf:
... min stikstof; paraaf:

paraaf:

◀ Figuur 6

Beknopte weergave chargebereidingsvoorschrift norepinefrine 10 mg = 10 ml (1 mg/ml)

De drijfveer

Op een verantwoorde wijze toepassen van good manufacturing practice betekent dat de kwaliteit van het eindproduct onder meer bepaald wordt door de tijdens het bereidingsproces uitgevoerde inprocescontroles. Bij het ontwerp van een bereidingsvoorschrift van een oxidatiegevoelig geneesmiddel is onderzoek naar de wijze waarop de zuurstof verwijderd moet worden uit de oplossing, en wanneer en op welke wijze dit dient te worden gecontroleerd, noodzakelijk.