

Voor u ligt het tweede themanummer van Extract: met als onderwerp stabiliteitsonderzoek. Het stabiliteitsonderzoek brengt nogal wat werk en vragen met zich mee, daarom lijkt het de redactie een goed onderwerp om er een nummer van Extract aan te wijden.

Het LNA voert al geruime tijd stabiliteitsonderzoek uit en gunt ons in dit nummer van Extract een blik in de protocollen die daar gebruikt worden.

Verder in dit nummer: stabiliteitsonderzoek in olieachtige preparaten, methodevalidatie en een verslag van een bijeenkomst van de analisten in regio Noord, gewijd aan het onderwerp stabiliteitsonderzoek in waterige oplossingen.

De redactie hoopt dat er met dit themanummer een stroom van artikelen op gang gebracht wordt: een ieder die ervaringen met stabiliteitsonderzoek met ons wil delen of de resultaten wil laten zien, schroom niet en schrijf!

Verslag regiovergadering Noord.

Begin 1994 is het project 'Stabiliteitsonderzoek van geneesmiddelen in waterige oplossing' van de NVZA gestart. Op initiatief van de werkgroep Houdbaarheidsonderzoek in injectiepreparaten, bestaande uit 3 ziekenhuisapothekers uit de regio Noord, is een begin gemaakt met de uitvoering van houdbaarheidsonderzoek. Dit initiatief zou vervolgens in de rest van het land navolging moeten vinden.

De werkgroep heeft eisen geformuleerd waaraan preparaten zouden moeten voldoen en conform het protocol 'Stabiliteitsonderzoek in waterige oplossingen' (NVZA, 1993) aangegeven op welke wijze het onderzoek uitgevoerd zou moeten worden.

Vervolgens zijn er een aantal preparaten geselecteerd waarvan het op dat moment zinvol werd geacht de stabiliteit te bepalen. De uitvoering van deze onderzoeken werd verdeeld onder laboratoria in de regio Noord nadat er in november 1994

een regiovergadering aan het onderwerp was gewijd.

In september 1997 zouden de resultaten van de diverse labs besproken worden op de regiovergadering in Groningen, en de redactie van Extract was hierbij.

De exacte resultaten zullen medio 1998 gepubliceerd worden in 'Ziekenhuisfarmacie', in dit verslag komen vooral de ervaringen van de analisten aan bod.

Het *Academisch Ziekenhuis Groningen* heeft de stabiliteit van **Papaverine iv FNA 1 ml=50 mg** en **Promazine iv FNA 1 ml=50 mg** onderzocht.

Het eerste probleem waar men tegenaan liep was het feit dat de ontledingsproducten niet in de handel verkrijgbaar zijn. Tijdens een versneld houdbaarheidsonderzoek werden de producten blootgesteld aan NaOH 4 mol/l, HCl 4 mol/l en waterstofperoxide 30%, waarna de monsters werden geanalyseerd.

Gekozen is voor analyse m.b.v. de HPLC-DAD (STIP). Voordeel van dit systeem is dat de opstelling altijd gereed staat, de zuiverheid kan m.b.v. de DAD goed worden beoordeeld en beide producten kunnen tegelijkertijd geanalyseerd worden. De resultaten van het stabiliteitsonderzoek waren erg wisselend: er werden geen ontledingspieken waargenomen, wel onbekende pieken. De gehalten wisselden sterk op de verschillende tijdstippen. Wellicht kan dit verklaard worden door het gebruik van verschillende fases en kolommen, er was geen kolom gereserveerd voor dit onderzoek.

De variatie van de bepalingsmethode was zo groot dat van papaverine steeds 5 monsters per tijdstip geanalyseerd moesten worden en van de promazine zelfs 10! Dit maakte het onderzoek erg tijdrovend.

De praktische problemen die tijdens dit onderzoek naar voren kwamen:

TIJDGEBREK (naast de normale routine),

– eluens en kolommen zijn niet gedurende twee jaar constant,

– men had geen ervaring met het houdbaarheidsprotocol van de NVZA, er is een cursus statistiek gevolgd om de resultaten beter te kunnen interpreteren. De administratieve afhandeling volgens het protocol is lastig en onduidelijk.

Concluderend: positief aan dit project is dat men veel ervaring heeft opgedaan met dit type onderzoek, het was erg leerzaam. Nadelig is dat het onderzoek erg veel tijd vergt, het veroorzaakt een hoge bezettingsgraad van de apparatuur, het voorschrift is erg complex en de resultaten waren niet erg bevredigend.

Het *Ziekenhuis Nij Smellinghe uit Drachten* heeft **fluoresceïne natrium 1 ml=100 mg** onderzocht.

Het eerste probleem waar men tegenaan liep: fluoresceïne is zeer hygroscopisch, hierdoor was het gehalte van de standaard moeilijk reproduceerbaar te bepalen. De gehaltebepaling volgens de farmacopee is zeer bewerkelijk (4x extraheren en na indampen het gehalte gravimetrisch vaststellen) en geeft slechte resultaten. Men heeft ervoor gekozen om de standaard voor iedere meting te drogen en vervolgens de specifieke extinctie te bepalen. Het gevonden gehalte kwam overeen met de uitkomst van een titrimetrische gehaltebepaling afkomstig uit de Noorse farmacopee. Het stabiliteitsonderzoek is vervolgens uitgevoerd m.b.v. HPLC, om eventuele ontleding goed aan te kunnen tonen. Twee charges zijn bereid van grondstoffen van twee verschillende fabrikanten. Validatie heeft uitgewezen dat er per meetpunt 7 monsters in bewerking moeten worden genomen. Het gehalte is bepaald voor en na steriliseren, opmerkelijk was dat hiertussen een verschil van 10% gevonden werd. De stabiliteitscurve vertoont een eigenaardig verloop: het gehalte daalt in de eerste maand zo'n 8%, om vervolgens tot het oorspronkelijke gehalte te stijgen en constant te blijven.

Ervaringen van de analist: het

onderzoek neemt veel tijd in beslag, met name het standaardiseren van de bepaling. Het was nogal frustrerend om in het begin van het onderzoek zulke vreemde resultaten te krijgen. Gelukkig bleek na 1 jaar een duidelijke trend waarneembaar. Al met al een leerzaam project.

Het Martini Ziekenhuis uit Groningen heeft zich beziggehouden met stabiliteitsonderzoek van **Povidon Jood, 1% voor wondspoeling en 5% oogdruppels**. Het gehalte is bepaald d.m.v. een titratie met thiosulfaat m.b.v. een titroprocessor. Opvallend was dat bij alle vier de charges het gehalte op tijdstip 1 hoger was dan op tijdstip nul, mogelijk is er sprake van een evenwichtsinstelling. Vervelend was dat de twee verschillende charges 1% oplossing niet dezelfde stabiliteit vertoonden, conclusies zijn niet echt mogelijk. De povidon 5% is in de koelkast 3 jaar houdbaar, de 1% oplossing slechts 18 maanden. Behalve de sterkte zou ook de verpakkingvorm van invloed kunnen zijn: 5% is verpakt in bruin glaswerk met kunststof dop, 1% in polypropyleen verpakking. Het wordt een herhaling, maar ook hier werd het onderzoek als erg tijdrovend ervaren, het legt veel beslag op de apparatuur.

Het Wilhelmina Ziekenhuis uit Assen heeft **lidocaïne 1%+ adrenaline 0,001%** onderzocht m.b.v. een HPLC-methode met DAD-detectie. Het ontledingsproduct van lidocaïne is in de handel verkrijgbaar, dat van adrenaline heeft men zelf gegene-reerd. Het probleem bij deze bepaling was het grote concentratieverschil tussen beide componenten, daarom werd een spoelprocedure uitgevoerd tussen beide bepalingen. Het shelf-life onderzoek loopt pas 12 maanden, op dit tijdstip is het gehalte lidocaïne 1% hoger dan op tijdstip nul, echter de adrenaline concentratie is dan slechts 89%. Op grond van deze gegevens zou het shelf-life onderzoek al gestaakt kunnen worden aangezien het adrenaline gehalte niet meer aan de eis voldoet. Positief aan dit project: de werkgroep geeft voldoende literatuur

mee bij de start van het onderzoek, negatief: zie hierboven.

Het Streektziekenhuis Coevorden-Hardenberg heeft alleen nog het vooronderzoek uitgevoerd aan **Fysostigmine salicylaat 1 ml=1 mg**. Een HPLC-methode is uitgezocht en gevalideerd.

De Ziekenhuisapotheek van Meppel-Hoogeveen deed onderzoek naar **suxamethoniumchloride 2 ml=100 mg**.

In de literatuur werd het ontledingsproces van suxamethoniumchloride goed beschreven, de uiteindelijke ontledingsproducten zijn barnsteen-zuur en choline.

Een HPLC-methode, verkregen van een ander laboratorium, is uitgeprobeerd. Hierbij had men echter veel last van stoorpieken. Het eluens bevatte een vrij hoge concentratie tetramethylammoniumchloride (TMAC), hetgeen zeer moeilijk uit het HPLC-systeem verwijderbaar was, wat problemen met andere bepalingen tot gevolg had. Besloten is hiermee niet verder te gaan.

Een titrimetrische methode beschreven in de Noorse Farmacopee bood uitkomst. Hierbij werd eerst het vrije barnsteen-zuur getitreerd, natronloog toegevoegd en na koken de overmaat natronloog teruggetitreerd, waarmee het gehalte suxamethonium bekend was. Deze methode had een lage variatiecoëfficiënt: slechts 0,3%. Naar aanleiding van dit onderzoek is de houdbaarheidstermijn op 1 jaar gesteld.

Opmerking van analist: bij een korte houdbaarheidstermijn zijn de rekenbladen uit het protocol niet bruikbaar.

Na afloop van dit overzicht gaf dhr. Dekens (apotheker Martini Ziekenhuis) namens de werkgroep commentaar op de bevindingen van de analisten.

Allereerst benadrukte hij het belang van houdbaarheidsonderzoek. Aangezien de eisen van de overheid steeds strenger worden is het noodzakelijk dat een apotheek aan kan tonen dat zijn producten gedurende de gehele bewaarperiode conform de eis zijn.

Een aantal zaken kwamen in ieder verhaal naar voren:

4 Het onderzoek kost zoveel tijd.

Daarom is het juist van belang deze onderzoeken onderling te verdelen, zodat niet iedereen dezelfde onderzoeken hoeft uit te voeren. Hierbij is van belang dat de bereidingsmethode gestandaardiseerd is. Bij wijziging van filtertype, slangen, verpakking e.d. is de methode feitelijk niet meer gevalideerd. Vervolgens dient m.b.v. een gevalideerd, statistisch verantwoorde methode te worden vastgesteld wat de houdbaarheidstermijn is. In een andere apotheek kan, na *eenzelfde* bereiding, worden volstaan met controle van het product op tijdstip nul en aan het einde van de houdbaarheidstermijn.

4 Actualiteit.

Er zal sneller gereageerd moeten worden op de ontwikkelingen in de markt. Producten moeten worden ontwikkeld voordat het octrooi verloopt. Achteraf kan geconcludeerd worden dat het stabiliteitsonderzoek van een aantal producten niet zo zinvol is geweest.

4 Apparatuur en standaarden.

Zoek de meest geschikte methode en laat niet de beschikbare apparatuur de methode bepalen! Wanneer het van belang is de ontledingsproducten aan te tonen (toxiciteit) kom je al snel bij HPLC terecht. Bekijk tijdens het ontwikkelen van de methode of de ontledingsproducten waarneembaar zijn.

Kies een zo eenvoudig mogelijke methode. Titrimetrie heeft als voordeel dat men geen standaard nodig heeft wanneer er een oertiterstof voorhanden is.

Bij gebruik van een standaard moet deze vóór iedere meting gekwantificeerd worden.

4 Reproduceerbaarheid van de bepalingen:

De reproduceerbaarheid van de bepaling is erg belangrijk: alleen bij een lage variatie is het goed mogelijk een trend aan te geven in de stabiliteit. De van dag tot dag variatie moet worden bepaald voordat het shelf-life onderzoek gestart wordt.. Bij een grote van dag tot dag variatie kan er niet meer gecorrigeerd worden door meer monsters te meten, de methode is dan niet bruikbaar.

4 Ontledingsproducten:

Het gehalte van de werkzame stof bepaalt de houdbaarheidstermijn

Extract

tenzij er een toxisch ontledingsproduct ontstaat. De ontledingsproducten zijn doorgaans niet in de handel verkrijgbaar, probeer ze daarom zelf te genereren om te bekijken of de bepalingmethode voldoet.

4 Interpretatie van gegevens:

In het protocol 'Stabiliteitsonderzoek in waterige oplossingen' (NVZA, 1993) wordt uiteengezet hoe de meetgegevens dienen te worden beoordeeld. Hiertoe zijn rekenbladen bij het protocol gevoegd, die in de praktijk niet erg handig blijken te

zijn. Bekeken moet worden of de rekenbladen niet vervangen kunnen worden door een spreadsheet programma. Een ieder die een gemakkelijk regressieprogramma heeft wordt verzocht contact op te nemen met de werkgroep.

Er bestaat in de groep analisten uit de regio Noord veel onduidelijkheid over hoe een bepalingmethode gevalideerd zou moeten worden. Besloten wordt dit de volgende keer op de agenda te zetten.

Al met al was dit een zeer nuttige bijeenkomst. Gebleken is dat de analisten dit project als leerzaam hebben ervaren. Stabiliteitsonderzoek is een tijdrovende bezigheid, daarom is er des te meer een reden dit werk onderling te verdelen. Standaardisatie van bereiding en bepaling is dan wel noodzakelijk. Kortom: een initiatief dat navolging verdiend. Welke regio volgt?
