



## Een alternatief voor halogeenrijke oplosmiddelen

Een alternatief voor de extractie van geneesmiddelen uit serum

Ziekenhuis Eemland, Laboratorium  
Apotheek  
Frederike van Tricht, Monique van der  
Westerlaken

### Introductie

Halogeenrijke oplosmiddelen als chloroform en dichloormethaan worden in klinisch farmaceutische laboratoria (vaak uit gewoonte) relatief veel toegepast bij de extractie van geneesmiddelen uit serum ten behoeve van kwalitatieve en kwantitatieve analyse.

Binnen ons laboratorium werd een groot aantal bepalingen uitgevoerd met behulp van dichloormethaan of chloroform.

In verband met de toxiciteit van deze oplosmiddelen (ARBO), zijn we op zoek gegaan naar een minder schadelijk alternatief.

De mogelijkheden van SPE (Solid Phase Extraction) zijn overwogen en zullen zeker toereikend kunnen zijn. Deze techniek heeft echter nog nauwelijks ingang gevonden binnen klinisch farmaceutische laboratoria. Eén van de redenen hiervoor is, dat de voorbereiding van serummonsters (met name in kleinere series) met SPE in het algemeen een stuk

bewerkelijker is dan met vloeistof-vloeistof extractie. Het grootste nadeel echter is, dat voor elke analyse afzonderlijk een nieuwe extractiemethode ontwikkeld moet worden; een tijdrovende activiteit die op korte termijn niet gerealiseerd kan worden.

De opzet was het vinden van een andere geschikte vloeistof. Dit oplosmiddel moest voldoen aan een aantal criteria:

- het is minder schadelijk voor de gezondheid en het milieu
- de vloeistof is niet of nauwelijks mengbaar met waterige oplossingen
- het is vluchtig (geen extra tijdverlies door indampen)
- het bezit minimaal dezelfde extractiecapaciteiten als chloroform en dichloormethaan

Voor het beoordelen van de extractiecapaciteit wordt gekeken naar:

- a) piekzuiverheid van zowel de te bepalen component als de interne standaard met behulp van een photodiode-array (PDA) detector. Anders omschreven: is het middel specifiek genoeg voor de

bepaling? In het geval van extractie van waterige oplossingen geldt: hoe apolairder, hoe specifiek het extractiemiddel is.

- b) extractie-opbrengst (recovery), met name van de analiet en klinisch relevante metabolieten. Voorwaarde is dat de gevoeligheid van de methode door andere extractie-percentages niet wordt gereduceerd ten opzichte van de huidige extractiemethode.

Op basis van de eerste drie criteria zijn twee oplosmiddelen geselecteerd:

- Heptaan: apolairder (lees specifiek) dan dichloormethaan en chloroform en minder schadelijk dan het meer toegepaste hexaan.
- Tertiair-butyl methylether (TBME): vergelijkbaar in polariteit met dichloormethaan en chloroform. TBME is vluchtiger en brandbaarder dan dichloormethaan en chloroform, maar minder dan diethylether.

In **tabel 1** zijn enkele gegevens betreffende deze stoffen en vergelijkbare stoffen weergegeven.

Tabel 1: Overgenomen uit: Merck Veiligheidsinformatieblad volgens EG-Richtlijn 91/155/EEG. CD-ROM Vers. BeNeLux 1997/1

Stof	R-zinnen *)	S-zinnen **)	Kookpunt (°C)	Vlampunt (°C)	Zelfontbrandings-temperatuur (°C)	MAC (ppm)	Dampdruk 20°C (mbar)
Chloroform	22-38-40-48/20/22	36/37	61	n.b.	n.b.	1	213
Dichloormethaan	40	23-24/25-36/37	40	n.b.	605	100	475
Hexaan	11-48/20	9-16-24/25-29-51	68	-22	240	25	160
Heptaan	11	9-16-23-29-33	98	-4	215	300	48
Diethylether	12-19	9-16-29-33	34	-40	170	400	587
TBME	11	9-16-29-43	55	-28	460	n.v.	417

n.b. = niet beschikbaar

n.v. = niet van toepassing

Tabel 2

Component	soort halogeenrijk extractiemiddel voorheen gebruikt	extractie m.b.v. heptaan t.o.v. vorig oplosmiddel	extractie m.b.v. TBME t.o.v. vorig oplosmiddel
Butalbital	DCM	--	+/-
Clobazam	DCM	-	+
Clobazam desmethyl-	DCM	0	+
Clonazepam	DCM	0	++
Clozapine	DCM	-	+
Clozapine desmethyl-	DCM	--	++
Coffeïne	DCM	--	+/-
Diazepam	CF	+/-	+
Diazepam desmethyl-	CF	--	+
Disopyramide	DCM	-	+
Disopyramide nor-	DCM	0	+/-
Disopyramide p-chloor-	DCM	+/-	+
Flunitrazepam	CF	--	+
Flunitrazepam desmethyl-	CF	0	+/-
Flurazepam desalkyl-	CF	--	+
Itraconazol	DCM	--	++
Itraconazol hydroxy-	DCM	0	++
R51012 (interne st. itraconazol)	DCM	--	++
Camazepam	CF	--	+
Lamotrigine	DCM	0	+
Midazolam	DCM	--	+
Midazolam a-hydroxy-	DCM	0	+
MPPH	DCM	--	+
Nitrazepam	CF	0	+
Oxazepam	CF	0	+/-
Oxcarbazepine	DCM	--	+/-
Carbazepine dihydroxy-	DCM	0	+/-
Carbazepine hydroxy-	DCM	--	+/-
Temazepam	CF	--	+
Theofylline	DCM	0	+/-
Zuclopentixol	DCM	+	+

**\*) Verklaring R-zinnen:**

- 11 : Licht ontvlambaar
- 12 : Zeer licht ontvlambaar
- 19 : Kan ontplofbare peroxide vormen
- 22 : Schadelijk bij opname door de mond
- 38 : Irriterend voor de huid
- 40 : Onherstelbare effecten zijn niet uitgesloten
- 48/20 : Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige

blootstelling bij inademing.  
 48/20/22 : Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en opname door de mond.

**\*\*) Verklaring S-zinnen:**

- 9 : Op een goed geventileerde plaats bewaren
- 16 : Verwijderd houden van

- ontstekingsbronnen -niet roken-
- 23 : Gas/rook/damp/spuitnevel (de toepasselijke term (-en) aangeven) niet inademen
- 24/25 : Aanraking met de ogen en de huid vermijden
- 29 : Afval niet in de gootsteen werpen
- 33 : Maatregelen treffen tegen ontladingen van statische electriciteit



- 36/37 : Draag geschikte handschoenen en beschermende kleding
- 43 : In geval van brand ... (blusmiddelen aan te duiden door de fabrikant; indien water het risico vergroot, toevoegen: 'Nooit water gebruiken')
- 51 : Uitsluitend op goed geventileerde plaatsen gebruiken

### Methodie

Heptaan en TBME zijn onderzocht of ze voldoen aan het criterium betreffende de extractiecapaciteit. Uitgangspunt is de reeds bestaande analysemethode, waarbij alleen het extractiemiddel wordt vervangen door eenzelfde hoeveelheid TBME of heptaan. Dit houdt in dat verder alle factoren bij voorbereiding (de hoeveelheid extractiemiddel, interne standaard en een eventueel toe-

gevoegde bufferende component) evenals de HPLC-methode onveranderd blijven. De berekeningen van de extractiepercentages (m.b.v. piekoppervlakte) worden uitgevoerd ten opzichte van het oude (halogeenrijke) extractiemiddel om zo een goede vergelijking te kunnen maken. Alle metingen zijn éénmalig uitgevoerd om een globaal beeld te verkrijgen van de geschiktheid van het oplosmid-

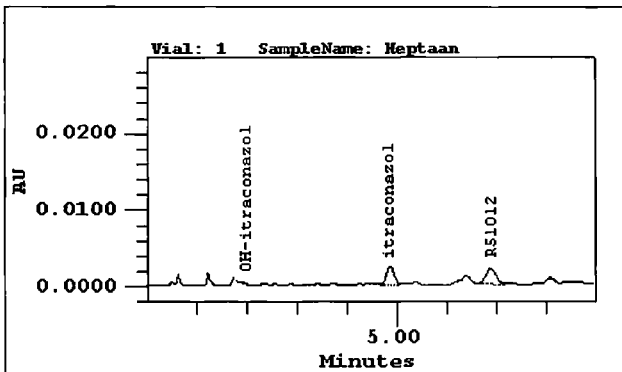


fig. 1a

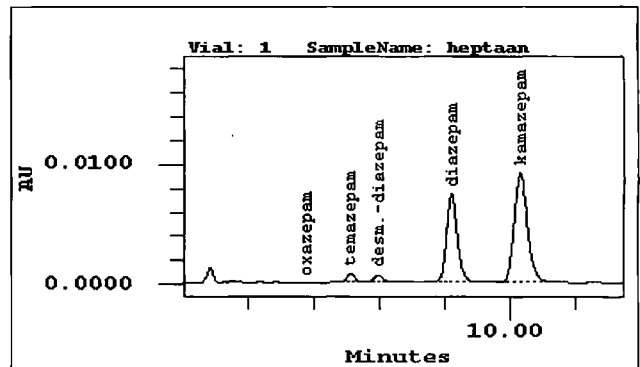


fig. 2a

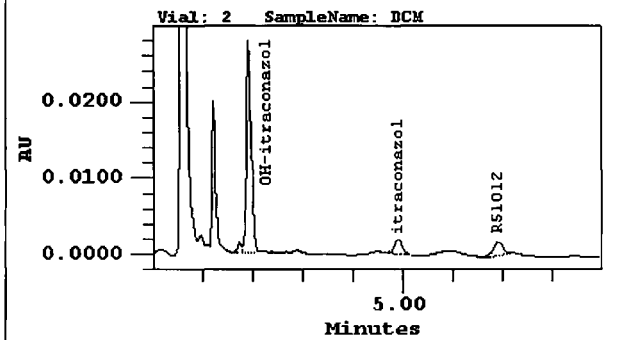


fig. 1b

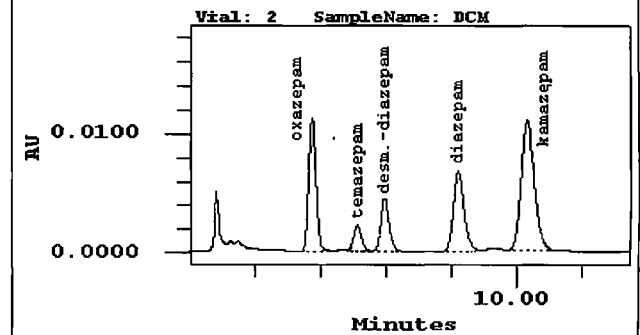


fig. 2b

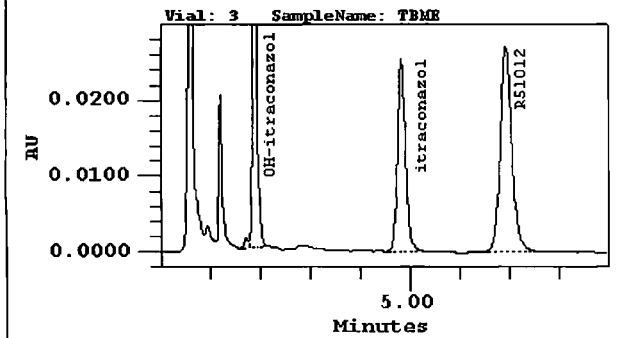


fig 1c

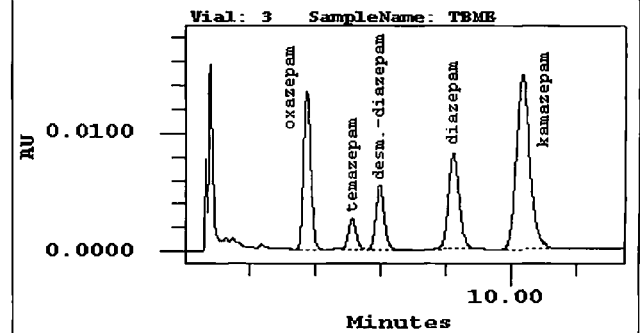


fig. 2c