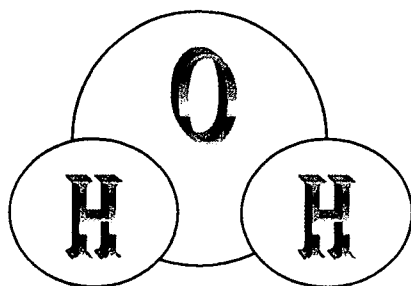




diwaterstofoxide in de apotheek

Bert Rietdijk
Hoofd werkeenheid apotheek-
laboratorium
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem



Inleiding

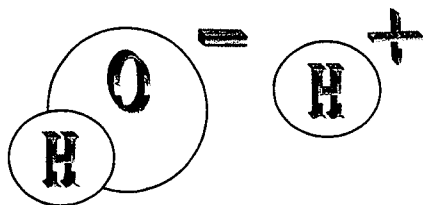
Het klinkt wat vreemd (en ook nogal ongebruikelijk) om te spreken over de grondstof *diwaterstofoxide*, hoewel het chemisch gezien geheel en al juist is, als we de stof *WATER* bedoelen.

In de apotheek en ook op het laboratorium, maken we echter gebruik van diverse kwaliteiten water. Wanneer gebruik je nu welke kwaliteit water en waarom doe je dat? Over dit onderwerp, de waterkwaliteit, ging een lezing die ik samen met het afdelingshoofdproductie heb gehouden voor de medewerkers van onze apotheek.

De theorie

In theorie bestaat een watermolecuul uit een OH^- en een H^+ -ion (het H^+ -ion wordt ook wel als H_3O^+ -ion genoteerd). Bij een gedefinieerde temperatuur van 25°C is de concentratie aan beide ionen 10^{-7} mol/l. De concentratie aan H^+ -ionen geeft water dan ook een pH-waarde van 7, de pH-waarde wordt immers gedefinieerd als: $\text{pH} = -\log [\text{H}^+] = -\log 10^{-7} = 7$.

Bij diezelfde temperatuur bedraagt



de geleidbaarheid $0,055 \mu\text{S}/\text{cm}$. Bij een lage ionenactiviteit, en dat is bij zuiver water het geval, drukken we de geleidbaarheid ook wel uit in de weerstand (de reciproke waarde van de geleidbaarheid) en deze bedraagt dan $18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$.

Dit zijn echter de theoretische waarden, in de praktijk hebben we te maken met (sterk) afwijkende waarden. Hoe dit veroorzaakt wordt en wat we eraan kunnen doen om de theoretische waarden zoveel mogelijk te benaderen wordt hierna beschreven.

Enkele wetenswaardigheden

In de praktijk hebben we, als we de hele aardbol bekijken, te maken met een totale watervoorraad van ongeveer $1,4$ miljard km^3 . Het merendeel van deze watervoorraad bevindt zich in de oceanen en is dus zout water, dit is ongeveer 97% van de totale voorraad. De resterende 3% van de watervoorraad treffen we (hoofdzakelijk) aan als zoet water en van deze resterende 3% is tweederde terug te vinden in de ijskappen op de Noord- en de Zuidpool. Van deze resterende 3% blijft dan dus nog ca. 1% over, dit treffen we dan met name aan als grondwater, in de meren en rivieren en als waterdamp in de atmosfeer. Deze 1% van de watervoorraad is belangrijk voor de waterproductie in Nederland, tweederde deel van de totale drinkwaterproductie wordt gewonnen uit grondwater en éénderde deel uit oppervlaktewater.

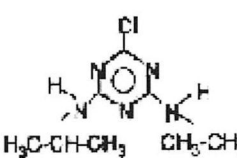
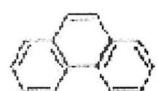
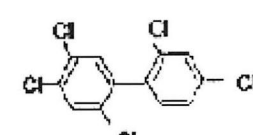
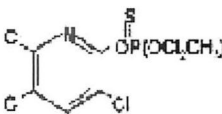
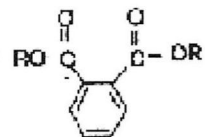
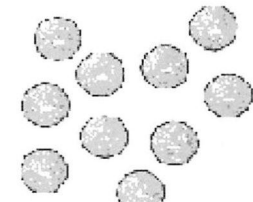
Deze laatste 1% van de totale watervoorraad wordt dan ook wel de circulerende waterhoeveelheid genoemd, omdat dit water zich in een kringloop bevindt. Zoals gezegd wordt éénderde van onze drinkwaterbehoefte uit het oppervlaktewater bereid, met name uit de Maas en de Rijn. En tweederde van onze behoefte betrekken we uit het grondwater, met name vanuit de duinen. Nadat dit water geschikt gemaakt is voor

menselijke consumptie komt het bij ons thuis uit de kraan, wij gebruiken het water voor van alles en nog wat. Uiteindelijk verlaat het water als afvalwater ons huis, om via de afvalwaterzuivering weer terug te vloeien in de rivieren. Deze rivieren monden uit in de Noordzee en daar wordt het zoete water vermengd met het zoute water van de zee. De Noordzee op zijn beurt transporteert het water richting Atlantische Oceaan. Door de zeestromingen verplaatst het water zich richting evenaar en door de hogere temperaturen daar zal er verdamping van (zout)water plaatsvinden.

Het verdampte (zout)water wordt door de lucht opgenomen als zoetwater en verplaatst zich als een lagedruk gebied over onze aardbol en zal ergens het opgenomen water weer laten vallen in de vorm van regen (of sneeuw). De regen zal via het aardoppervlak, uiteindelijk weer terechtkomen in de rivieren. Op deze wijze is de waterkringloop weer gesloten.

Zoals je zult begrijpen wordt er in deze kringloop heel wat vervuiling opgenomen door het water. We kunnen hierbij denken aan allerlei roeten en vuildeeltjes die in de lucht zweven (met name in de geïndustrialiseerde gebieden) en die door de waterdruppels worden meegenomen. Als de regendruppels op het aardoppervlak zijn neergekomen en het regenwater via dit aardoppervlak naar de rivieren wordt afgevoerd neemt het ook nog de nodige vervuiling mee.

Hierbij kun je denken aan straatvuil en allerlei opnames vanuit de grond die door het water worden meegenomen. En als laatste wordt er door de rivier zelf ook nog de nodige vervuiling meegenomen in de vorm van geologische verontreinigingen (o.a. mineralen) en afvallozingen (o.a. giftige stoffen). Al deze verontreinigingen willen we niet hebben in ons drinkwater en zeker niet in het water dat we willen gaan gebruiken

ZOUTEN	ORGANISCHE STOFFEN	DEELTJES
ANIONEN  Chloride Nitraat Sulfaat  Fosfaat Carbonaat Chloraat  Silicaten KATIONEN  Natrium Calcium Lood  IJzer Mangaan Aluminium	$\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ CH-Cl_2 C-Cl_4 Organochloor  Herbiciden  PAK's  PCB  Insecticiden  Phthalaten	 Colloiden, geladen deeltjes  Harde en zachte deeltjes

Afbeelding 1

in de apotheek of op het laboratorium. In afbeelding 1 staan een aantal veel voorkomende verontreinigingen weergegeven.

Bij de waterzuivering wordt o.a. gebruik gemaakt van bezinking, filtratie door zandfilters en chemische zuivering (o.a. chlorering). Na al deze zuiveringsstappen worden nog maar minuscule concentraties aan verontreinigingen aangetroffen. Deze verontreinigingen liggen in het mg/l tot µg/l gebied (µg/l wordt ook wel ppb genoemd, ppb = part per billion parts).

Bij drinkwater hebben we ook nog te maken met de 'hardheid' van het water. Deze 'hardheid' wordt uitgedrukt in graden Duitse hardheid (°DH). De aanduiding 'hardheid' zegt iets over de totale concentratie aan calcium- en magnesiumionen in het water, populair aangeduid als kalk in het water.

De gemiddelde hardheid van het water ligt in Nederland rond de 10°DH. Dit komt overeen met zo'n 100 mg/l CaO (1°DH ≡ 0,18 mmol/l CaO ≡ 10 mg/l CaO).

Deze minuscule verontreinigingen komen we dus nog tegen in ons drinkwater, we hebben dan te maken met ionen, opgeloste organische stoffen en deeltjes. Over het algemeen kunnen deze stoffen (in de aanwezige concentraties) geen kwaad voor de consumptie als drinkwater. Voor het gebruik op de apotheek en in het laboratorium is dit water echter niet geschikt. De aanwezige verontreinigingen kunnen wel degelijk invloed hebben op de bereidingen en de analyses die we op de apotheek en in het laboratorium willen gaan maken of uitvoeren. Extra zuiveringsstappen zijn dus nog nodig om dit drinkwater geschikt te maken voor gebruik in apotheek en laboratorium.

De praktijk

Als we de verschillende verontreinigingen op een rijtje zetten en kijken welke invloed zij kunnen hebben dan komen we op de volgende opsomming.

Ionen:

- de aanwezige ionen kunnen een chemische reactie aangaan met

de stoffen die we willen oplossen of analyseren in het water,

- er is kans op 'scaling', dat wil zeggen dat de aanwezige ionen (met name de Ca²⁺-ionen) neerslaan en de zogenaamde kalkaanslag geven,
- de aanwezige ionen kunnen zichtbaar worden bij de analyses die we uitvoeren en kunnen zodoende een verkeerd beeld van de betreffende analyses geven.

Opgeloste organische stoffen:

- opgeloste organische stoffen zijn een ideale voedingsbodem voor micro-organismen,
- deze stoffen kunnen ook complexvorming veroorzaken met andere stoffen en ionen,
- ook oppervlaktereacties kunnen door organische stoffen veroorzaakt worden.

Deeltjes:

- deeltjes in het water kunnen aanleiding zijn tot verstopping van allerlei filters,
- deeltjes, hoe klein ook, kunnen

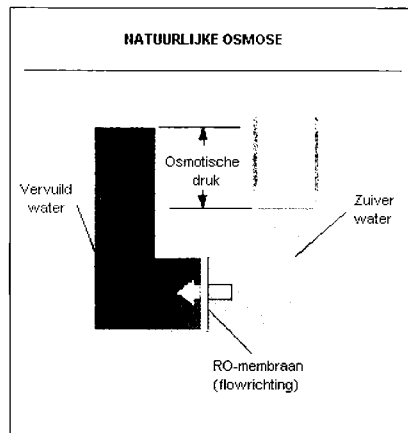
mechanische onderdelen van apparatuur ernstig beschadigen, ook beschadiging van oppervlakten, waarover het water loopt, is niet uit te sluiten,

- bij analyses kunnen deeltjes in het water ongewenste lichtverstrooiing geven.

Ondanks het feit dat het drinkwater in Nederland van een goede en constante kwaliteit is zijn er dus nog wel een aantal redenen om extra zuiveringsstappen te moeten uitvoeren. Om een eerste indruk te krijgen van de waterkwaliteit van het gebruikte drinkwater kunnen we een "Silt Density Index (SDI)" van het drinkwater (laten) bepalen. Bij deze bepaling wordt gemeten hoeveel deeltjes zich in het drinkwater bevinden. De "Silt Density Index" is een internationale maat voor de beoordeling van de waterkwaliteit.

Om te beoordelen welke zuiveringsstappen we moeten uitvoeren, moeten we eerst bepalen hoe zuiver het te gebruiken water moet zijn. We kunnen de volgende onderverdeling maken:

- *voedingswater;*
over het algemeen is dit het door het drinkwaterleidingbedrijf aangeleverde water, dit water is dus gezuiverd door bezinking en zandfiltratie (en evt. chemische zuivering).
⇒ dit is het zgn. Type IV-water, drinkwater.
- *RO-water;*
dit is water dat verkregen is na een eerste zuiveringsstap, met behulp van omgekeerde osmose (RO = reverse osmosis) en UV-bestraling (254 nm) worden de aanwezige ionen voor > 95% en de organische stoffen (MW > 100D), deeltjes, micro-organismen en colloïden voor > 99% uit het water verwijderd.
⇒ dit is het zgn. Type III-water, RO-water, ook nog weleens aangeduid als demiwater.
- *zuiver water;*
dit is water dat verkregen wordt na een tweede zuiveringsstap, met behulp van een actieve-



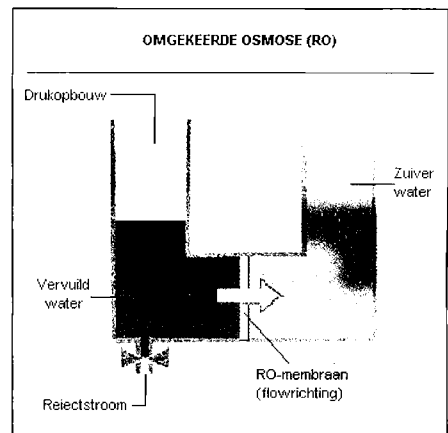
Afbeelding 2

koolfiltratie, (elektro)deïonisatie of destillatie, of een combinatie van deze technieken, wordt het nog aanwezige actieve chloor, het residu aan organische stoffen en het residu aan ionen verwijderd.
⇒ dit is het zgn. Type II-water, zuiver water.

Als we dit water destilleren en opslaan bij (minimaal) 80°C spreken we van 'Water voor Injectie', ook wel aangeduid als WFI.

- *ultra-zuiver water;*
een derde, en tevens laatste, zuiveringsstap kunnen we uitvoeren met behulp van microfiltratie en continu deïonisatie. Met behulp van deze technieken worden de nog aanwezige micro-organismen en de nog aanwezige ionen uit het water verwijderd. Deze zuiveringsstap kan alleen maar uitgevoerd worden bij het aftappunt, dit water kan niet opgeslagen en bewaard worden. Dit water kan gebruikt worden voor kritische applicaties in bio-medische laboratoria en de microprocessor industrie. De specificaties t.a.v. deze kwaliteit water zijn (nog) niet uniform vastgesteld.
⇒ dit is het zgn. Type I-water, ultra-zuiver water

Het Type I-water dat op deze wijze geproduceerd is voldoet (haast) aan de theoretische normen, het heeft een geleidbaarheid van ca. 0,055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ met een pH van ongeveer 7,0 en er zijn geen microbiële verontreinigingen meer aanwezig.



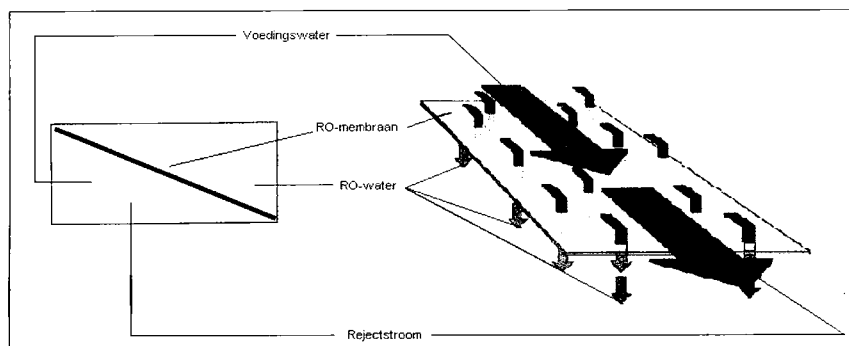
Afbeelding 3

De technieken

Zoals uit het bovenstaande wel duidelijk wordt is het maken van water voor het gebruik op de productiefdeling van de apotheek en/of het laboratorium geen eenvoudige zaak. Er zijn verschillende geavanceerde technieken nodig om uiteindelijk **dat water** te krijgen dat we nodig hebben.

Tegenwoordig wordt het aangeleverde drinkwater veelal door één of meerdere Reverse Osmosis (RO)-installatie voorbehandeld. RO-water bevat nog maar heel weinig verontreinigingen, zoals hierboven al beschreven is. Dit water voldoet dan ook uitstekend als voedingswater voor een 'Water voor Injectie'-(WFI)-installatie en op het laboratorium voldoet het uitstekend als vervanging voor het bekende demiwater.

Als voorbehandelingstechniek wordt ook nog wel gebruikt gemaakt van deïonisatie van drinkwater m.b.v. zgn. harskolommen. Het drinkwater wordt met behulp van deze harskolommen gedeïoniseerd. Het eindproduct dat dan verkregen wordt is gedemineraliseerd water of demiwater. In dit demiwater zijn geen (of nog maar weinig) ionen aanwezig, maar er kunnen echter nog wel micro-organismen aanwezig zijn. Niet ionogene stoffen die in het drinkwater aanwezig zijn (bv. organische stoffen) kunnen neerslaan op de harsen en zo de effectiviteit van de ionenuitwisseling verminderen (koolfilters kunnen deze neerslag voorkomen).



Afbeelding 4

voedingswater: geleidbaarheid – 650 $\mu\text{S/cm}$ flow – 850 ml/min
 RO-water: geleidbaarheid – 15 $\mu\text{S/cm}$ flow – 150 ml/min
 rejectwater: geleidbaarheid – 700 $\mu\text{S/cm}$ flow – 700 ml/min

De werking van een RO-installatie berust op het principe van osmotische druk. Bij natuurlijke osmose (zie afbeelding 2) zal het zuivere water door deze osmotische druk door het RO-membraan naar het vervuilde water vloeien.

Door nu druk uit te oefenen op dit vervuilde water kunnen we het door het RO-membraan 'persen', de vervuiling zal achter blijven op het membraan (zie afbeelding 3). Vóór het RO-membraan is een afvoer aangebracht voor de rejectstroom. De effectiviteit van een RO-membraan is maximaal maar 35-40%, het meeste water zal dus via de rejectstroom afgevoerd worden. Als we al het toegevoerde water door het RO-membraan zouden 'persen' dan slijbt het RO-membraan binnen de kortste keren dicht. Door nu dit membraan onder een hoek in de waterstroom te plaatsen voorkomen we dit dicht-slibben en heeft de rejectstroom tevens een reinigende werking op het membraan (zie afbeelding 4), de rejectstroom neemt zo de achterblijvende vervuiling mee. De effectiviteit van het RO-membraan neemt tijdens de levensduur van het membraan wel af, van zo'n 98% bij ingebruikname tot zo'n 90% bij vervanging.

Door in de RO-water-stroom een geleidbaarheidsmeter (of weerstandsmeter) te plaatsen kunnen we de effectiviteit van het filter registreren, als we daarnaast ook nog

een UV-lamp (254 nm) in de waterstroom plaatsen worden nog aanwezige micro-organismen (o.a. bacteriën) gedood.

Het RO-membraan kan beschadigd worden door een aantal verontreinigingen die in het voedingswater aanwezig zijn. Het aanwezige vrije- of actieve-chloor kan gaatjes in het membraan maken, eventueel aanwezige ionen kunnen het zgn.

'scaling-effect' geven (in gewoon Nederlands noemen we dat 'kalkaanslag') en opgeloste organische stoffen kunnen ervoor zorgen dat het membraan dichtslibt.

Het is dan ook van groot belang dat het voedingswater al van een voldoende hoge kwaliteit is om beschadiging van het membraan te voorkomen, in Nederland hebben we overal drinkwater van een voldoende kwaliteit om dit soort problemen te voorkomen.

Uiteraard moet stilstand van de waterstroom ook voorkomen worden, want dit kan ook tot beschadiging van het membraan leiden (allerlei verontreinigingen kunnen zich dan afzetten op het membraan). Door nu het RO-water nog één of meerdere malen op de klassieke manier te destilleren in een aquadest of 'Water voor Injectie (WFI)'-installatie worden de laatste verontreinigingen eruit gedestilleerd. Het is echter nog wel mogelijk dat laagkokende verontreinigingen door het water worden meegenomen, deze kunnen we door een meervoudige

destillatie techniek verwijderen.

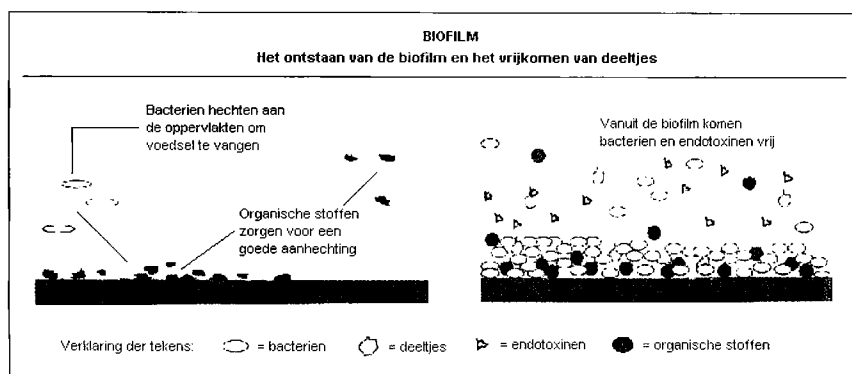
Door dit gedestilleerde water op te slaan bij een temperatuur van (minimaal) 80°C hebben we 'Water voor Injectie' gemaakt en dat kunnen we gebruiken voor de productie infuus- en injectieoplossingen.

De opslag

Het zo verkregen 'Water voor Injectie' (WFI) moeten we onder nauwkeurige condities opslaan, anders is al ons werk voor niets geweest. Het WFI moeten we door hoogwaardige RVS-leidingen transporteren en als we een voorraad aan willen leggen dan moet dat ook in een voorraadvat van hoogwaardig RVS-vat gebeuren (dit i.v.m. gladde, niet hechtende, oppervlakken). Deze leidingen en opslagvaten moeten aan een aantal eisen voldoen. Zo mogen er geen 'dode-hoeken' in het leidingenstelsel zitten (denk hierbij ook aan de positionering van de aftappunten), moeten de opslagvaten voorzien zijn van een ronde bodem, waarbij het aftappunt zich op het laagste punt van het vat bevindt, zodat het voorraadvat op deze wijze geheel geleegd kan worden. Deze afvoer moet ook voorzien zijn van een sanitaire vlotter, zodat voorkomen wordt dat afvalwater en/of gassen in het voorraadvat terecht kunnen komen. Ook de toevoer van lucht in het voorraadvat moet via een speciaal filter gaan, er mogen namelijk geen 'vluchtige-organische-componenten' (zgn. VOC's, zoals CO_2), en micro-organismen in het voorraadwater terecht komen.

Het WFI moet ook continu gecirculeerd worden om te voorkomen dat nog aanwezige micro-organismen zich aan de wand van de leidingen of van het voorraadvat kunnen gaan hechten.

Micro-organismen, en dan met name bacteriën, hebben de gewoonte om, ter overleving in zuiver water, kleiner van omvang te worden. Door het aanmaken van een buitenste laag van exopoly-saccharide kunnen zij wel een factor drie kleiner van omvang worden. Deze exopoly-



Afbeelding 5

saccharide laag is het slijmerige laagje waarmee de micro-organismen zich aan oppervlakten kunnen gaan hechten, dit laagje wordt ook wel 'sticky-laagje' genoemd. Als de bacteriën zich op deze manier aan een oppervlakte hechten ontstaat een zgn. 'biofilm'. Deze 'biofilm' kan als een slijmerig, groen, laagje zichtbaar zijn (denk hierbij eens aan de bekende plastic spuitflessen!) en uit deze 'biofilm' kunnen weer allerlei ongewenste verontreinigingen vrijkomen, zoals bacteriën en endotoxinen (zie afbeelding 5). En deze stoffen willen we zeker niet in ons WFI hebben!

Om te voorkomen dat er zich een 'biofilm' op de binnenzijde van het WFI-systeem kan afzetten (leidingen en voorraadvat) moet de watercirculatiesnelheid in een in het WFI-systeem minimaal 0,7 m/sec bedragen. Een mogelijk 'biofilm' kan onder de waterspiegel gevormd worden of door condensvorming door waterdruppels. Om een eventuele 'biofilm-vorming' te voorkomen moet het systeem regelmatig gereinigd worden. Om het WFI-systeem sanitair te reinigen kunnen we gebruik maken van stoom en UV-licht. Met de stoomreiniging worden met name de leidingen gereinigd en met het UV-licht wordt het voorraadvat gedesinfecteerd. In het UV-gebied zijn er twee specifieke golflengten die van belang zijn bij de reiniging, t.w. 185 nm en 254 nm. Het hoog-energetische UV-licht van 185 nm oxideert de opgeloste organische stoffen door middel van de vorming van ozon en vrije radicalen.

Het matig-energetische UV-licht van 254 nm breekt organische bindingen (o.a. DNA-structuren en eiwitten) en doodt zodoende de evt. nog aanwezige micro-organismen.

De Analyse

De meeste aquadest- of WFI-systemen hebben een eigen bewakingsunit, hiermee wordt o.a. de geleidbaarheid, de temperatuur en de circulatiesnelheid bewaakt. Geconstateerde afwijkingen van de ingestelde norm(en) worden door het systeem zoveel mogelijk bijgesteld. In tabel 1 staan de waarschuwings- en actiegrenzen voor de bewakingsunit van de WFI-installatie bij ons in de apotheek, de circulatiesnelheid van het water in het systeem bedraagt 1,5 m/s (zie: *Krankenhauspharmazie* 1999; 20: 138-144).

Naast deze systeemp parameters is het ook van belang om een aantal parameters in het laboratorium te bepalen. We kunnen hierbij denken aan de geleidbaarheid, de pH, de osmolariteit, het TOC (= Total Organic Carbon), de kiemgetal-bepaling en de endotoxinebepaling. Uitgezonderd de bepaling van het TOC, worden deze parameters bij ons op het laboratorium allemaal

routinematig geanalyseerd. Met betrekking tot de TOC-bepaling hebben wij een afspraak gemaakt met een regionaal waterleidingbedrijf dat deze analyse(s) regelmatig voor ons uitvoert.

Bij de analyse van 'water' komen we een aantal praktische problemen tegen bij bovenstaande analyses. Als we kijken naar de verschillende meetprincipes zouden we de volgende problemen kunnen tegenkomen:

- analyse van de geleidbaarheid;
De meetcel die gebruikt wordt voor de meting van water moet geschikt zijn voor het meetbereik, door de lage ionenactiviteit in het zuivere water moeten we daarom een meetcel met een celconstante van 0,01 – 0,1 cm⁻¹ gebruiken.
- analyse van de pH;
Deze analyse kan ook lastig zijn als hij wordt uitgevoerd in zuiver water. Door de lage ionenactiviteit zal bij een pH-meting de waarde dan ook traag ingesteld worden, om nu een snellere pH-instelling te krijgen moeten we enkele druppels verzadigd kaliumchloride of kaliumchloride 3 molair (elektrolyt van de pH-electrode) toevoegen aan het water. Deze toevoeging heeft geen effect op de te meten pH-waarde, echter wel op de snelheid waarmee deze pH-waarde wordt ingesteld. Ten behoeve van de analyse van water bestaan er ook speciale 'water-electroden'.

Als we een in-line meting uitvoeren van de weerstand van het geproduceerde water en deze meting geeft een waarde van 18,2 MΩ.cm aan, dan mogen we daaruit concluderen dat de pH-waarde op dat moment 7,0 bedraagt.

Bewaking	Waarschuwing grens	Actie grens	Actie
Opslagtemperatuur	> 65° - < 70° C	< 65° C > 12 uur	Endotoxinetest
Geleidbaarheid	> 0,8 µS/cm	1,3 µS/cm	Verwerpen
Endotoxine concentratie	> 0,12 EU/ml	> 0,25 EU/ml	Systeem hersteriliseren
Kiemgetal	> 5 KVE/100 ml	> 10 KVE/100 ml	Systeem hersteriliseren

Tabel 1; waarschuwings- en actiecriteria WFI-installatie Apotheek Ziekenhuis Rijnstate

STAP 1		STAP 3	
Temperatuur °C	Geleidbaarheid µS/cm	pH	Geleidbaarheid µS/cm
0	0,6	5,0	4,7
5	0,8	5,1	4,1
10	0,9	5,2	3,6
15	1,0	5,3	3,3
20	1,1	5,4	3,0
25	1,3	5,5	2,8
30	1,4	5,6	2,6
35	1,5	5,7	2,5
40	1,7	5,8	2,4
45	1,8	5,9	2,4
50	1,9	6,0	2,4
55	2,1	6,1	2,4
60	2,2	6,2	2,4
65	2,4	6,3	2,3
70	2,5	6,4	2,3
75	2,7	6,5	2,2
80	2,7	6,6	2,1
85	2,7	6,7	2,7
90	2,7	6,8	3,1
95	2,9	6,9	3,8
100	3,1	7,0	4,6

Tabel 2; USP-normen t.a.v. zuiver water

Tussen de temperatuur, de geleidbaarheid en de pH van zuiver water bestaat een relatie. De Amerikaanse Farmacopee (USP) maakt gebruik van deze relatie om het zuiver water van een WFI-installatie te controleren. Deze controle gebeurt middels de onderstaande vier stappen, voor de beoordeling van de verkregen resultaten verwijs ik naar tabel 2;

- *stap 1* – indien de geleidbaarheid, bij de heersende temperatuur, niet boven de bijbehorende normwaarde uitkomt, voldoet het water aan de norm,
- *stap 2* – indien de geleidbaarheid hoger is dan de bijbehorende normwaarde moet de volgende aanvullende test uitgevoerd worden: meng, door omzwemmen, 100 ml water met de CO₂ die in de omgevingslucht aanwezig is. Noteer de geleidbaarheid indien deze gedurende 5 minuten niet meer verandert dan 0,1 µS/cm. Als de geleidbaarheid < 2,1 µS/cm dan voldoet het water aan de norm.
- *Stap 3:* indien de geleidbaarheid

> 2,1 µS/cm, voeg 0,3 ml verzaadigde kaliumchloride per 100 ml water toe en meet de pH. Indien de geleidbaarheid de bijbehorende normwaarde niet overschrijdt, voldoet het water aan de norm.

- *Stap 4:* indien de geleidbaarheid of de pH buiten de normwaarde(n) valt (vallen) dan voldoet het water niet aan de norm en behoort afgekeurd te worden.

analyse van Total Organic Carbon (TOC);

De analyse van Total Organic Carbon vereist speciale apparatuur, zeker voor het concentratiegebied waarin de analyse van 'WFI' plaatsvindt. Het principe van de meting berust op een oxidatie van de aanwezige organische stoffen in H₂O en CO₂, deze laatste stof wordt dan door een detector gemeten en omgezet in een kwantitatieve waarde. De apparatuur voor deze analyse is over het algemeen erg duur en is voor een apotheeklaboratorium niet rendabel in aanschaf. Met

behulp van een TOC-analyse wordt de totaal aanwezige hoeveelheid koolstof in het water gemeten (o.a. afkomstig van de "destructie" van bacteriën).

Sommige publicaties maken ook melding van het gebruik van de TOC-analyse als indicatie voor het aantonen van endotoxinen!

Grotere hoeveelheden organische verontreinigingen kunnen ook met de eenvoudiger kaliumpermanganaat test aangetoond worden.

- *kiemgetalbepaling;*

Deze veel toegepaste analyse geeft een indruk van de nog in het water aanwezige micro-organismen. In zuiver water kunnen we vooral gram-negatieve-bacteriën verwachten. Om deze bacteriën te kunnen aantonen moeten we de voedingsbodem waarop we de bacteriën willen kweken zo 'arm' mogelijk maken. De bacterie is namelijk niet gewend aan een rijke voedingsbodem (het zuivere water) en zal zodoende 'gestressed' zijn. Als we deze bacterie op een rijke voedingsbodem aanbrengen dan zal hij (of zij) zich direct 'overeten' en afsterven, echter op een arme voedingsbodem zal de bacterie zijn 'eetgedrag' niet hoeven aan te passen en zal hij detecteerbaar zijn of worden.

analyse van endotoxine;

Deze analyse is vrij eenvoudig in een apotheeklaboratorium uit te voeren. Met een zogenaamde Limit-test (endotoxine-geltest) kunnen we op een vrij eenvoudige wijze aantonen of er meer of minder dan 0,25 EU/ml endotoxinen in het water aanwezig zijn. Uiteraard kunnen we ook gebruik maken van de, veel duurdere en bewerkelijker, kwantitatieve substraat- of kinetische methodiek, maar dit is absoluut niet noodzakelijk (op het gebruik van de endotoxine Limit-test hoop ik in één van de volgende nummers van Extract nader terug te komen).

Grootheid(Eenheid)	Zuiver water USP	WFI USP	Zuiver water EP	WFI EP	Type-I water ISO	Type-I water CAP	Type-I water ASTM
Osmolariteit (mOsmol/kg)	-	-	-	-	-	-	-
Weerstand (MΩ.cm)	(> 0,77)	(> 0,77)	-	-	> 10,0	> 10	> 18,0
Geleidbaarheid (μS/cm)	≤ 1,3	≤ 1,3	≤ 4,3	≤ 1,1	-	-	(≤ 0,06)
Zuurgraad (pH-eenheden)	5,0 - 7,0	5,0 - 7,0	-	-	-	-	-
Zuurgraad (kleurreactie)	-	-	kleurloos	kleurloos	-	-	-
Endotoxinen (EU/ml)	-	≤ 0,25	-	≤ 0,25	-	-	≤ 0,03
TOC (ppb)	≤ 500	≤ 500	-	-	nvt	nvt	< 10
Deeltjes (mg/l)	≤ 10	≤ 10	-	< 25 / < 3	-	< 0,22 μm	-
Steriliteit	-	voldoet	-	voldoet	-	-	-
Ammonia (mg/l / kleur)	≤ 3	≤ 3	vergelijk	vergelijk	-	-	-
Calcium (mg/l / kleur)	0	0	blauw	blauw	-	-	-
CO ₂ (mg/l)	0	0	-	-	-	-	-
Chloride (mg/l / kleur)	≤ 0,5	≤ 0,5	kleurloos	kleurloos	-	-	≤ 1 (ppb)
Sulfaat (mg/l / kleur)	≤ 1,0	≤ 1,0	kleurloos	kleurloos	-	-	-
Nitraat (kleur)	-	-	vergelijk	vergelijk	-	-	-
Aluminium (kleur)	-	-	vergelijk	vergelijk	-	-	-
Oxideerbare bestanddelen	voldoet	voldoet	paars	paars	-	-	-
Zware metalen (mg/l)	≤ 0,1	≤ 0,1	< 0,1	< 0,1	-	-	-
Kiemgetal (KVE/ml)	≤ 50	-	≤ 50	-	-	10	≤ 10
(KVE/100ml)	-	≤ 10	-	≤ 10	-	-	-
Silica (ppb)	-	-	-	-	< 0,01	< 0,05	≤ 3
Natrium (ppb)	-	-	-	-	-	-	≤ 1
Verdampingsrest (%)	-	-	≤ 0,004	≤ 0,001	nvt	-	≤ 1
Verdampingsrest (%)	-	-	≤ 0,004	≤ 0,001	-	-	≤ 1

USP = United States Pharmacopee
 EP = Europese Pharmacopee
 ISO = International Standard Organisation
 CAP = College of American Pathologists
 ASTM = American Society of Testing and Materials

Tabel 4; chemische normen voor diverse waterkwaliteiten
 Getallen tussen () zijn afgeleide of omgekeerde waarden.

Om nu te weten of het geproduceerde water aan de daarvoor geldende normen voldoet heb ik in tabel 4 weergegeven aan welke eisen het water volgens de Amerikaanse Farmacopee (USP) en de Europese Farmacopee (EP) moet voldoen. Ook staan de aanvullende eisen voor ultra-zuiver water volgens de ASTM-, CAP- en ISO-norm vermeld (het betreft hier aanvullende eisen t.o.v. de eisen t.a.v. zuiver water). In het algemeen mag gesteld worden dat water dat geproduceerd wordt volgens de USP-normen aan de strengste eisen voldoet.

Zoals uit tabel 4 duidelijk wordt zijn er geen chemische verschillen tussen 'zuiver water' en 'Water voor Injectie'. Het verschil in deze twee kwaliteiten water wordt alleen veroorzaakt door de eis t.a.v. steriliteit (kiemgetal en endotoxinen).

Wat ook opvalt is het verschil in de eisen die de Amerikaanse Farmacopee en de Europese Farmacopee stellen aan dezelfde kwaliteit water. De Europese farmacopee maakt meer gebruik van kleurreacties om de aan- danwel afwezigheid van bepaalde stoffen aan te tonen, terwijl de Amerikaanse Farmacopee

Grootheid(Eenheid)	Leiding-water	RO-water	WFI	Spontin (box)	NaCl 0,9%
Weerstand (MΩ.cm)	-	-	3*	-	-
Geleidbaarheid (μS/cm)	-	-	0,34*	-	-
Osmolariteit (mOsmol/kg)	3	0	0	5	300
Geleidbaarheid (μS/cm)	227	1,2	2,2	375	14400
Zuurgraad (pH-eenheden)	7,86	6,98	6,95	7,30	7,20
Endotoxinen (EU/ml)	> 0,125	< 0,125	< 0,125	> 0,125	< 0,125
Kiemgetal (KEV/100ml)	nvt	< 5	< 5	nvt	< 5

Tabel 3; vergelijking van diverse geanalyseerde waterkwaliteiten

NB: - Spontin = drinkwater in flacon, NaCl 0,9% = isotone infuusvloeistof (ter vergelijking)

- * resultaten gemeten in de circulatieleiding van de WFI-installatie

daarentegen meer kwantitatieve normen hanteert.

Het ultrazuivere water kunnen we voor bepaalde laboratorium toepassingen gebruiken, bijvoorbeeld bij voedingsbodembereiding, als water bij moleculair biologische technieken of als eluens bij HPLC-analyses. Ook wordt dit soort water gebruikt in de elektronica-industrie bij de fabricage van chips.

Het gebruik

Zoals uit tabel 4 wel blijkt is het 'zuiver water' van een hoge kwaliteit en dit water kunnen we dan ook voor een heleboel (niet steriele) galenische bereidingen in de apotheek gebruiken. Daarnaast kunnen we dit water op het laboratorium gebruiken voor bv. de bereiding van eluentia voor de HPLC-bepalingen. Voor de toepassing in steriele producten moeten we echter gebruik maken van de 'WFI'-kwaliteit water, chemisch gezien gelijkwaardig, echter van een betere bacteriologische kwaliteit.

Uit de tabel blijkt ook dat deze kwaliteit van zuiver-water of 'WFI' nog niet geheel aan de theoretische eisen van water voldoen, willen we deze eisen halen dan zullen we ultrazuiver water moeten maken. Dit kan o.a. met commercieel verkrijgbare waterproductie apparatuur voor het laboratorium. Het is echter maar geheel de vraag of we in de apotheek en op het apotheeklaboratorium deze kwaliteit water nodig hebben!

Afsluiting

Het moge duidelijk zijn dat een eenvoudig product als water (b)lijkt te zijn, eigenlijk een kwalitatief heel hoogwaardig product is! De normen die gehanteerd worden voor de diverse kwaliteiten water zijn echter door het apotheeklaboratorium

m.b.v. een aantal eenvoudige analyses te controleren (als we rekening houden met de beperkingen die de betreffende analyses met zich meebrengen).

Om enig idee te geven omtrent datgene wat we nu meten in het laboratorium heb ik tabel 3 toegevoegd.

Hierin staan een aantal door ons laboratorium gemeten resultaten van metingen van diverse waterkwaliteiten, kijk en vergelijk...!

De afbeeldingen in dit artikel zijn welwillend ter beschikking gesteld door de firma Millipore.