

Stabiliteit in elastomeerpomp hangt af van hulpstoffen en pH

De formulering piperacilline + tazobactam in een elastomeerpomp zou een week houdbaar moeten zijn in de koelkast, maar na één dag hadden zich in de infuuslijn kristallen gevormd. Dit gebeurde uitsluitend bij het generieke product en niet bij de spécialité. Het heeft waarschijnlijk te maken met de stabiliteit en de buffercapaciteit van de oplossing.

Auteurs
Hamid Gongai
en **Marien Pluim**

De ziekenhuisapotheek van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ) te Nijmegen kreeg vanuit de thuiszorg een melding dat er kristallen waren ontstaan in een elastomeerpomp met piperacilline + tazobactam die voor toediening was gereedgemaakt in de ziekenhuisapotheek. De elastomeerpomp is naar de ziekenhuisapotheek gebracht en in de infuuslijn bevonden zich zichtbare kristallen. Dit is opmerkelijk omdat deze elastomeerpomp pas één dag eerder voor toediening was gereedgemaakt en de oplossing volgens opgave van *Parenteralia VTGM* ten minste zeven dagen stabiel is bij bewaring in de koelkast [1]. Het bleek dat deze klacht al eerder was voorgekomen en daarmee lijkt

deze onverwachte kristalvorming niet van incidentele aard.

De thuiszorg gaf verder aan dat in de elastomeerpomp, bij het uit de koelkast halen, geen kristallen waarneembaar waren.

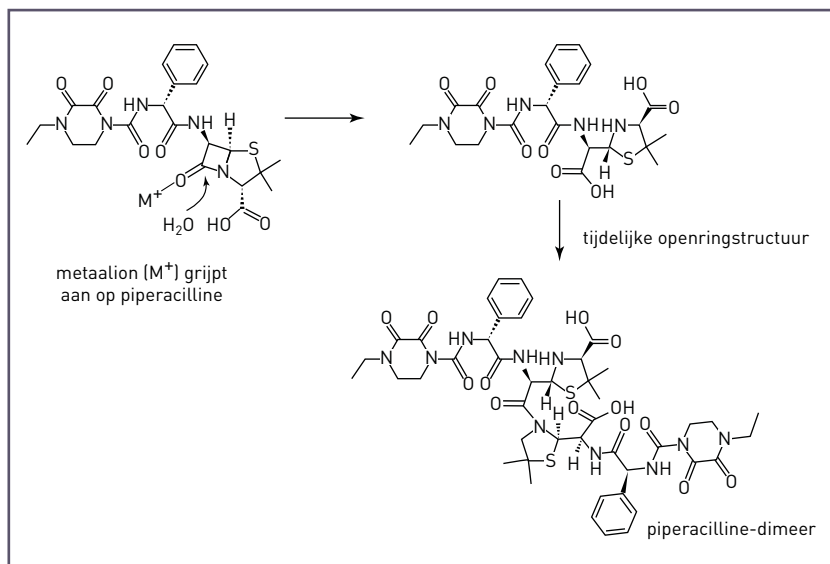
De kristalvorming leek te zijn ontstaan bij het op kamertemperatuur komen van de infusieoplossing piperacilline + tazobactam. De kristalvorming is ontstaan binnen 24 uur nadat de thuiszorg de elastomeerpomp had aangesloten. Dit gaf aanleiding tot nader onderzoek om de onderliggende oorzaak te vinden.

Hulpstoffen

De eerste stap was uit te zoeken of iets verkeerd is gegaan tijdens het VTGM-proces. Het bereidingsprotocol liet echter geen bijzonderheden zien. Het enige opvallende was dat ditmaal generiek piperacilline + tazobactam van Fresenius Kabi was gebruikt en niet de spécialité Tazocin van Pfizer. Uit een eerste analyse van het generiek en de spécialité is gebleken dat de beide preparaten verschillen in samenstelling (zie tabel). De hulpstoffen in Tazocin lijken dus een bijdrage te leveren aan de stabiliteit van het antibioticum.

Parenteralia VTGM maakt qua stabiliteit geen onderscheid tussen spécialité en generiek. In een artikel van Desai e.a. wordt uitkristallisatie toegeschreven aan dimerisatie van piperacilline, zoals weergegeven in de figuur [2]. Gebeurt dit daadwerkelijk en is er nu wel of niet een verschil in stabiliteit tussen

FIGUUR. HYDROLYSE VAN PIPERACILLINE GEVOLGD DOOR DE VORMING VAN EEN DIMEER MET EEN LAGE OPLOSBAARHEID



de spécialité en de generieke variant? De literatuur gaf geen uitsluitsel en daarom is besloten dit binnen de afdeling Klinische Farmacie van het CWZ te onderzoeken.

Onderzoek

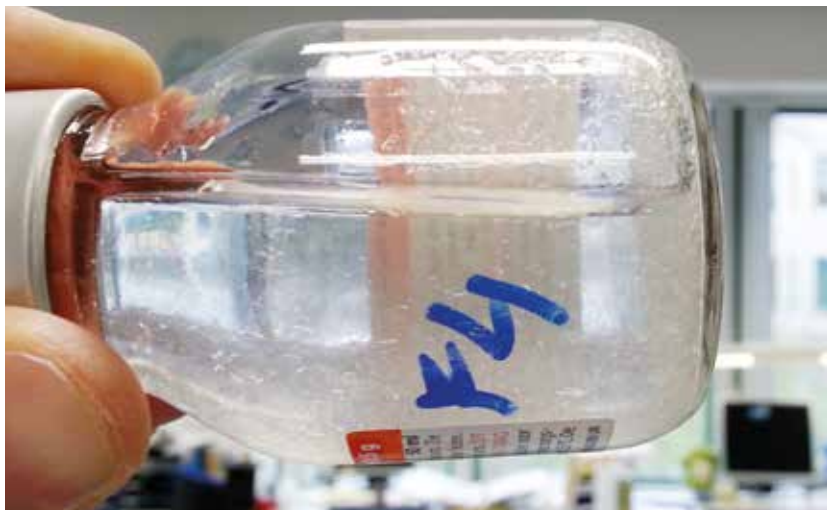
Er zijn acht oplossingen gemaakt aan de hand van het VTGM-bereidingsprotocol. Zowel het generieke preparaat als de spécialité is in viervoud gereconstitueerd met 50 ml 0,9% NaCl. De oplossingen zijn direct vervaardigd in het flesje waarin de poeders (piperacilline + tazobactam 4 + 0,5 g) zich bevonden en na reconstitutie bedroegen de concentraties piperacilline + tazobactam 80 + 10 mg/mL.

Twee oplossingen van iedere variant (generiek en spécialité) zijn in de koelkast en buiten het bereik van licht bewaard. De overige oplossingen zijn op kamertemperatuur bewaard. De houdbaarheid bij kamertemperatuur en in de koelkast bedraagt volgens de KNMP Kennisbank respectievelijk 24 uur en een week. In de basisinformatie geeft de Kennisbank aan dat deze termijnen langer zijn dan is aangegeven in de samenvatting van productkenmerken. Er wordt geen achterliggende reden vermeld [3].

Gedurende een week zijn de oplossingen dagelijks visueel beoordeeld en is de pH gemeten met een pH-meter. Na één week monitoren is een uitspraak gedaan over het kritische moment van eventuele kristalvorming.

pH-daling

De generieke oplossingen die waren bewaard buiten de koelkast, toonden een zeer snelle pH-daling: van 5,25 naar 5,00 binnen 24 uur. Na die 24 uur waren kristallen waarneembaar in beide oplossingen. Hetzelfde gebeurde in de generieke oplossingen die bewaard zijn in de koelkast, maar hier trad kristalvorming pas na vijf dagen op. Ook hier was de pH circa 5. Het lijkt erop dat dit de kritische pH is voor de vorming van kristallen. Opvallend is dat na kristalvorming de pH weer was gestegen naar circa 5,2, in beide oplossingen op dag 7. Dit wordt wellicht veroorzaakt door de veranderde samenstelling van de oplossing na kristallisatie. De vorming van piperacilline-dimeren, door de instabiliteit van de β -lactamring, lijkt de



DE KRISTALLEN IN DE INFUSIEOPLOSSING ZIJN DUIDELIJK ZICHTBAAR.

oorzaak te zijn van de kristalvorming. Alle oplossingen die waren bereid uit Tazocin zijn gedurende een week helder gebleven. Dit is wellicht te verklaren doordat de kritische pH van 5 niet is bereikt. Tazocin bevat citroenzuur en dinatriumedetaat, die een buffer vormen tegen pH-veranderingen. Concluderend kan worden aangenomen dat kristalvorming in de elastomeerpomp het gevolg is van het ontstaan van piperacilline-dimeren. Hiermee lijkt er, in tegenstelling tot de vermelding in *Parenteralia VTGM*, wel degelijk een verschil in stabiliteit te zijn tussen generiek en spécialité. Het is daarom aan te bevelen alert te zijn bij verandering van een fabrikaat bij parenterale geneesmiddelen. ■

Hamid Gongai is apotheker bij de Zuider Apotheek in Nijmegen en bij NControl in Amersfoort.

Marien Pluim (m.pluim@cwz.nl) is ziekenhuisapotheker, Afdeling Klinische Farmacie, Canisius-Wilhelmina ziekenhuis, Nijmegen.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Tazocin (Pfizer)	piperacilline + tazobactam (Fresenius Kabi)
piperacilline 4 g	piperacilline 4 g
tazobactam 0,5 g	tazobactam 0,5 g
dinatriumedetaat	-
citraenzuur	-

TABEL. VERSCHILLEN IN SAMENSTELLINGEN TUSSEN SPÉCIALITÉ EN GENERIEK.

DE KRISTAL- VORMING LEEK TE ZIJN ONTSTAAN BIJ HET OP KAMER- TEMPERATUUR KOMEN

- 1 Parenteralia VTGM. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2012 dec. <http://kennisbank.knmp.nl/index.aspapober/Parenteralia/intro.html>. Geraadpleegd 2014 jan 2.
- 2 Desai NR, Shah SM, Cohen J, McLaughlin M, Dalal HR. Zosyn (piperacillin/tazobactam) reformulation: Expanded compatibility and coadministration with lactated Ringer's solutions and selected aminoglycosides. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 apr;4(2):303-14.
- 3 Piperacilline-tazobactam; SPK 45063. versie 4.0. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2011 aug. http://kennisbank.knmp.nl/index.asponbekend_/also/prim0079/parpdf/45063.pdf_onbekend. Geraadpleegd 2014 jan 2.