

Een productieprobleem met een luchtje

Bewijsvoering via een geblindeerd reukexperiment

R. Lange ^{a*}, N.T. Jessurun ^{ab} en G.C. Huisman ^{ac}

^a Apotheek Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^b Huidig werkadres: Nationaal AIDS Programma Suriname (Ministerie van Volksgezondheid), Paramaribo.

^c Huidig werkadres: Inspectie voor de Gezondheidszorg, Utrecht.

* Correspondentie: r.lange@meandermc.nl.

Kernpunten

- In polypropreen infuuszakken kan na sterilisatie een opvallende zwavelgeur ontstaan. Vluchtige sulfiden afkomstig uit het rubber stopje in de aanprikpoort veroorzaken deze geur.
- Kennis van primair verpakkingsmateriaal is vereist voor een adequaat productontwerp conform de richtlijnen van GMPz.
- Om de invloed van wijzigingen in uitgangsmaterialen op de productkwaliteit te kunnen inschatten is een goede *change control*-procedure nodig.

Organoleptisch onderzoek van zelf geproduceerde geneesmiddelen behoort niet tot de standaard analysemethoden op een klinisch-farmaceutisch laboratorium van een ziekenhuisapotheek. Toch kan dit type onderzoek tot onverwachte bevindingen leiden en de aandacht langdurig vasthouden, zoals in dit artikel wordt beschreven.

Na bereiding en sterilisatie van polypropreen (polypropyleen; PP) infuuszakken met het product Epimix [fentanyl (als citraat) 2,5 µg/ml, bupivacaïnehydrochloride 1,25 mg/ml (0,125%) voor epidurale toediening, 100 ml] nam een analist, na openen van een zak ten behoeve van de eindanalyse, bij toeval een opvallende rotte-eierenlucht waar. Ook in andere monsters van dezelfde partij was deze geur waarneembaar. Deze bevinding viel samen met een klacht van anesthesiologen over hetzelfde product. Sinds een week ontwikkelden verschillende patiënten jeuk na epidurale toediening van deze infusievloeistof.

De primaire reactie op deze samenloop van omstandigheden bestond uit een *recall* van de charge waarover de klachten geuit waren en het niet-vrijgeven van de net geproduceerde infuuszakken. Tot deze actie is overgegaan omdat niet was uit te sluiten dat de jeuk een gevolg was van de zwavelachtige geur. De rotte-eierenlucht werd namelijk eveneens in de teruggehaalde zakken waargenomen. Toen dit ook het geval was bij zakken van andere in omloop zijnde charges Epimix, is besloten ook deze charges voor nader onderzoek terug te roepen.

Nadat bleek dat ook in zakken bupivacaïnehydrochloride 0,125% een duidelijke zwavelgeur aanwezig was, is ook dit product uit de kliniek teruggeroepen en is besloten tot een voorlopige

Abstract

A smelly production problem. Conclusive proof by blinded odour experiments

Objective

To investigate the cause of a conspicuous sulphur odour at opening polypropylene infusion containers produced in our hospital pharmacy during the quality control procedure.

Design and methods

Several chemical experiments and blind odour tests were performed to examine the influence of different parameters on the generation of hydrogen sulphide and the duration of the presence of this foul-smelling gas.

Results

Sulphur-based compounds used for the production of the rubber disc in the injection port may give rise to the release of volatile sulphides during sterilisation of the infusion bags, which may form hydrogen sulphide after diffusion to the infusion fluid. The amount of hydrogen sulphide which is formed in the headspace and the duration of the presence of the odour is dependent on the properties of the rubber disc and the infusion fluid. Even when the rubber disc complies with the limit test on volatile sulphides in the *European Pharmacopoeia*, the hydrogen sulphide concentration in the headspace may exceed the threshold value for detection by the human nose. In bags filled with acidic fluids the presence of this odour can persist for several years.

Conclusion

Knowledge of the primary package materials is required for an adequate design quality of the product. An effective change control procedure is needed to evaluate the possible influence of changes in materials on the quality of the final product. Packaging materials should be purchased at reliable suppliers exclusively.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(9):198-202

stopzetting van de gehele infuusproductie in PP-containers. Dit artikel beschrijft het onderzoek naar de aard en de herkomst van de waargenomen zwavelgeur. Ook gaat dit artikel in op het belang van goede vastlegging en goed onderzoeken van de kwaliteit van primair verpakkingsmateriaal en de veranderingen daarin.

Onderzoek en resultaten

Alle uitgevoerde onderzoeken, alsmede de hierbij verkregen resultaten, worden in chronologische volgorde beschreven. Voor deze methode is gekozen omdat ze recht doet aan de werkelijke

gang van zaken, en omdat zo de puzzel stukje bij beetje kon worden opgelost.

Productieproces

Na de eerste waarneming van de zwavelgeur in de pas geproduceerde partij Epimix-zakken is verondersteld dat dit probleem wellicht een gevolg was van een vervuiling ergens in het productieproces. Een uitgebreide analyse van de gebruikte apparatuur en de gevolgde werkwijze leverde geen aanwijzingen op dat er afwijkende situaties waren opgetreden. Ook de uitgevoerde procescontroles en de kwaliteitscontrole van het eindproduct voldeden aan alle eisen. De procesanalyse bood daarom geen aanknopingspunten voor de verklaring van het probleem.

Gebruikte grondstoffen

De gebruikte grondstofcharges van fentanylcitraat en bupivacaïnehydrochloride zijn achterhaald. Daaruit bleek dat dezelfde charge fentanylcitraat was gebruikt voor de laatste vier bereidingen. Van bupivacaïnehydrochloride waren verschillende charges gebruikt. Om deze redenen ging de aandacht allereerst uit naar de kwaliteit van het fentanylcitraat. Er is contact opgenomen met de leverancier (Bufa), die op zijn beurt contact opnam met de fabrikant. De fabrikant verklaarde geen zwavelbevattende stoffen te gebruiken tijdens synthese en productie van fentanylcitraat.

Toen bleek dat ook de infuuszakken met alleen bupivacaïnehydrochloride de rotte-eierengeur vertoonden, was uitgesloten dat de geur (alleen) afkomstig was van de grondstof fentanylcitraat. De fabrikant van bupivacaïnehydrochloride verklaarde eveneens tijdens het gehele synthese- en productieproces geen stoffen met een zwavelatoom te gebruiken.

Vervolgens is met de firma Bufa overlegd over mogelijke contaminatie bij de ompakactiviteiten van de gebruikte charges fentanylcitraat en bupivacaïnehydrochloride. Bij productwisseling geldt een strenge schoonmaak- en controleprocedure. Analyse van de logboeken leverde geen aanwijzingen voor contaminatie op.

Geur van de producten

De rotte-eierengeur werd waargenomen in vijf van de zes onderzochte charges Epimix. Alleen in de oudste nog aanwezige charge (2 jaar oud) was geen geur waarneembaar. In de drie aanwezige charges bupivacaïnehydrochloride 0,125% was een zwavelgeur waarneembaar. De oudste charge was 16 maanden eerder geproduceerd. Opvallend was dat de sterkte van de geur binnen een charge varieerde, maar bij versere charges was hij duidelijk sterker dan bij oudere charges.

Meteen na signaleren van de geur in de bupivacaïnehydrochloride-infusen is onderzocht of de zelfbereide glazen ampullen met bupivacaïnehydrochloride (drie producten) na openen dezelfde geur verspreiden. Dit bleek niet het geval.

Experimenten

Om de oorzaak van de ontwikkeling van de rotte-eierengeur te achterhalen, is een groot aantal experimenten uitgevoerd. Vrijwel alle experimenten zijn minimaal in tienvoud en steeds door dezelfde analist uitgevoerd, vanwege de in producten waargenomen variabiliteit in geurintensiteit.

Tabel 1

Gemiddelde geurscore in PP-zakjes met verschillende vloeistoffen

Proefbereiding	pH	Geur [□]
Productiewater in PP-zak	8,0	0,6
Productiewater in PP-zak	6,8	1,7
Fosfaatbuffer in PP-zak	4,2	0,4
Fosfaatbuffer in PP-zak	5,5	0,0
Fosfaatbuffer in PP-zak	7,7	0,0
Bupivacaïnehydrochloride 0,125% in PP-zak	5,8	2,0
Bupivacaïnehydrochloride 0,125% in PP-zak	5,5	1,4

□ 0 = afwezig; 1 = zwak aanwezig/twijfelachtig;
2 = duidelijk aanwezig.

Tabel 2

Gemiddelde geurscore in verschillende verpakkingen zonder rubber stopje

Proefbereiding	pH	Geur [□]
Productiewater in PP-spoelfles (geen rubber stop)	8,2	0,0
Fosfaatbuffer in PP-spoelfles (geen rubber stop)	4,2	0,0
Fosfaatbuffer in PP-spoelfles (geen rubber stop)	5,5	0,0
Fosfaatbuffer in PP-spoelfles (geen rubber stop)	7,7	0,0
Fosfaatbuffer in PP-zak (rubber stop verwijderd)	4,2	0,0
Fosfaatbuffer in PP-zak (rubber stop verwijderd)	5,5	0,0
Fosfaatbuffer in PP-zak (rubber stop verwijderd)	7,7	0,0
Bupivacaïnehydrochloride 0,125% in PP-zak (rubber stop verwijderd)	5,8	0,0
Bupivacaïnehydrochloride 0,125% in glazen infuuszak	6,5	0,0

□ 0 = afwezig; 1 = zwak aanwezig/twijfelachtig;
2 = duidelijk aanwezig.

Vanwege een eenmalig gerapporteerde waarneming van zwavelgeur in lege PP-zakjes is de geur van niet met vloeistof gevulde zakjes onderzocht. In drie charges PP-zakjes was geen zwavelgeur aantoonbaar, ook niet na verwarmen bij circa 30°C en na sterilisatie bij 121°C. De experimenten om de invloed van de aard van de vloeistof op de geurontwikkeling na te gaan zijn in tabel 1 samengevat. De proefbereidingen zijn 15 minuten nagesteriliseerd bij 121°C, waarna de geur direct is vastgesteld.

De experimenten om de invloed van het verpakkingsmateriaal op de geurontwikkeling na te gaan zijn in tabel 2 samengevat. Ook deze proefbereidingen zijn 15 minuten nagesteriliseerd bij 121°C, waarna de geurscore direct is vastgelegd.

Tabel 3Gemiddelde geurscore [▽] in 336 PP-zakjes [□] met vier verschillende rubber stopjes

Rubber	Bupivacaïnehydrochloride		Natriumchloride	
	24 uur na sterilisatie	3 weken na sterilisatie	24 uur na sterilisatie	3 weken na sterilisatie
Polyisopreen, fabrikant A, charge X	1,9	1,8	1,5	0,7
Polyisopreen, fabrikant A, charge Y	1,7	1,6	1,7	1,0
Polyisopreen, fabrikant B	0,9	0,7	0,1	0,0
Chloorbutyl, fabrikant A	0,0	0,0	0,0	0,0

[▽] Geurscore: 0 = afwezig; 1 = zwak aanwezig/twijfelachtig; 2 = duidelijk aanwezig.

Weergegeven is de gemiddelde geurscore van de zeven panelleden (21 waarnemingen per variabele).

[□] Gevuld met bupivacaïnehydrochloride 0,125% en natriumchloride 0,9%, 1 dag respectievelijk 3 weken na sterilisatie.

Voorlopige conclusies

Na het onderzoek van aanwezige producten in PP-infuuszakken en PP-ampullen en het uitvoeren van bovengenoemde experimenten kan geconcludeerd worden dat de rotte-eierengeur zich alleen ontwikkelt in waterige vloeistoffen na sterilisatie bij 121°C in PP-infuuszakken met een rubber stop in de aanprikpoort. De geur ontstaat niet in PP-spoelflessen (waarin geen rubber stop aanwezig is), niet in PP-infuuszakken waarvan de rubber stop verwijderd is en niet in glazen ampullen en glazen infuusflessen. De geur is het sterkst vlak na sterilisatie en neemt af in de loop van de tijd. Deze afname van de geurintensiteit is in zwak-zure producten (Epimix, bupivacaïnehydrochloride) minder sterk dan in producten zonder zwakke zuren (natriumchloride, kaliumchloride). Mogelijk vermindert de fosfaatbuffer de geurontwikkeling. Het lijkt aannemelijk dat de rubber stop in de aanprikpoort van de PP-infuuszak de belangrijkste schakel is bij de ontwikkeling van de zwavelgeur.

Geurpanel

Vanwege het ontbreken van een gevalideerde analysemethode is, om de aanwezigheid van een zwavelachtige geur en de mogelijke oorzaak ervan te kunnen objectiveren, een uitgebreid reukexperiment opgezet in samenwerking met de Deense fabrikant van de PP-zakken (Rexam, tegenwoordig Promens). Een geurpanel is samengesteld, bestaande uit zeven personen (vijf in Nederland en twee in Denemarken). Omdat het vermogen om de zwavelgeur te ruiken een subjectieve kwaliteit is die interindividueel sterk kan verschillen en die bovendien beïnvloed kan worden door (externe) omstandigheden, moesten de leden van het geurpanel zich aan een aantal spelregels houden. Zo mochten ze 24 uur voor de experimenten geen knoflook of rauwe uien eten, ze mochten geen parfum gebruiken en ze moesten niet-rokers zijn.

Elke deelnemer moest per reuksessie twaalf keer een zakje openen, de bovenstaande lucht (de zogenaamde *headspace*) opsnuiven en direct de waarneming noteren. Hierbij is de volgende score gehanteerd:

0 = zwavelgeur afwezig;

1 = zwavelgeur zwak aanwezig/twijfelachtig;

2 = zwavelgeur duidelijk aanwezig.

Na het ruiken van een zwavelgeur moest een panellid vijf minuten

wachten alvorens een volgend zakje te openen, omdat de geur enige tijd aan de reuksensoren gebonden kan blijven en aldus een volgend experiment kan beïnvloeden [mondelinge mededeling E. Frandsen, Rexam].

In totaal omvatte het reukexperiment 336 zakjes. Diverse variabelen werden onderzocht, om hun invloed op de geurontwikkeling te kunnen vaststellen. De helft van de zakjes werd gevuld met een inerte vloeistof (natriumchloride 0,9%), de andere helft met bupivacaïnehydrochloride 0,125%. Om de invloed van verschillende soorten rubber stopjes te kunnen nagaan, zijn zakjes met vier verschillende stopjes onderzocht [polyisopreen van de huidige toeleverancier (twee verschillende charges), polyisopreen van een andere leverancier en chloorbutyl van de huidige leverancier]. De reukexperimenten zijn de dag na sterilisatie en drie weken na sterilisatie uitgevoerd, om de afname van de zwavelgeur in de tijd te kunnen vaststellen. De variabelen waren *at random* verdeeld over de 336 zakjes. De betekenis van de codering op de zakjes was niet aan de panelleden bekend; het was dus een blinde reuktest. Elke variabele is in drievoud door elk panellid onderzocht. De resultaten van de reukexperimenten zijn in tabel 3 samengevat.

Uit de reukexperimenten kan geconcludeerd worden dat de zwavelgeur zich alleen ontwikkelt in de zakjes met polyisopreen rubbers. De geur is gemiddeld sterker in de zakjes die zijn gevuld met bupivacaïnehydrochloride 0,125% dan in die met natriumchloride 0,9%. De geurintensiteit neemt sneller af in de zakjes gevuld met natriumchloride 0,9% dan in die met bupivacaïnehydrochloride 0,125%. De gemiddelde geurscore is lager in de zakjes met polyisopreen stopjes van firma B dan in de zakjes met stopjes van hetzelfde materiaal van firma A. In zakjes met polyisopreen stopjes van twee verschillende charges van firma A zijn geringe verschillen in geur waargenomen. In zakjes met chloorbutyl stopjes ontwikkelt zich geen geur.

Overige analyses

Naast de hierboven genoemde reukexperimenten zijn enkele chemische analyses uitgevoerd. De belangrijkste hiervan is de test op *volatile sulphides* uit Ph.Eur. monografie 3.2.9 [1]. Deze test is uitgevoerd met rubber stopjes uit zakjes waarin zich een zwavelgeur ontwikkelde. Hierbij wordt een hoeveelheid rubbers met een totale

oppervlakte van 20 cm² met citroenzuur 2% gedurende 30 minuten bij 121°C geautoclaveerd. De ontstane dampen worden opgevangen op een loodacetaatpapiertje, dat meer zwarte verkleuring vertoont naarmate er meer vluchtige sulfiden vrijkomen. De zwartkleuring wordt vergeleken met een standaard. De test voldeed aan de Ph.Eur., waaruit afgeleid kan worden dat uit een rubber stopje minder dan 2 µg waterstofsulfide (H₂S) vrijkomt. Daarnaast zijn grensreacties op het totale zwavelgehalte uitgevoerd in zakjes met een duidelijke rotte-eierengeur [2]; de detectiegrens van deze reacties bleek echter te hoog te zijn om het zwavelgehalte te kunnen kwantificeren.

Theorie vorming waterstofsulfide

Infuuszakjes

De infuuszakjes van Promens (voorheen Rexam), geleverd door de firma Blockland (voorheen Blokland Medical Supplies) zijn uit één stuk bereid uit een copolymeer van polypropreen en polyetheen (figuur 1). In het aanprikkpunt bevindt zich een rubber stop (figuur 2).

Bestanddelen polypropreen

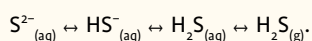
PP is een homopolymeer van propeen (propyleen) of een copolymeer of mengsel van propeen met niet meer dan 25% etheen (Ph.Eur., hoofdstuk 3.1.6) [3]. Chemische, fysische en mechanische eigenschappen van het polymeer kunnen worden verbeterd door additieven toe te voegen. Zo mag polypropreen maximaal drie antioxidant bevatten en een of meer smeer- of glijmiddelen. Van de 25 toegelaten additieven is het maximaal toegestane gehalte aangegeven. Enkele additieven bevatten zwavel.

Bestanddelen rubber

Rubber bestaat uit materialen die zijn verkregen door vulkanisatie (*cross-linking*) van organische macromoleculen, onder toevoeging van additieven [4]. Rubber wordt geproduceerd uit natuurlijke of synthetische grondstoffen door polymerisatie, polyadditie en polycondensatie. De aard van de hoofdbestanddelen en van de verschillende additieven bepaalt de uiteindelijke eigenschappen van rubber. Rubber mag een bepaalde hoeveelheid vluchtige zwavelverbindingen bevatten. Die hoeveelheid moet voldoen aan de eisen van de Ph.Eur., hoofdstuk 3.2.9 [1].

Ontstaan van H₂S

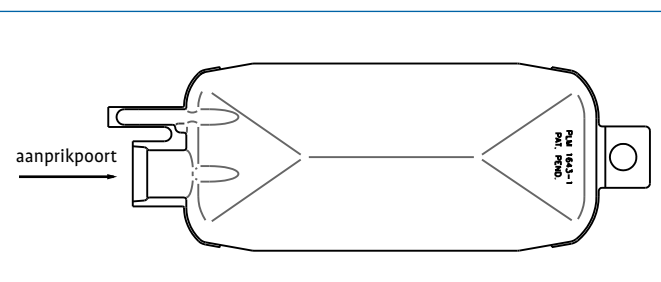
Om H₂S-gas te kunnen vormen moeten zich (waterstof)sulfide-ionen in een waterige omgeving bevinden. Het volgende evenwicht stelt zich dan in:



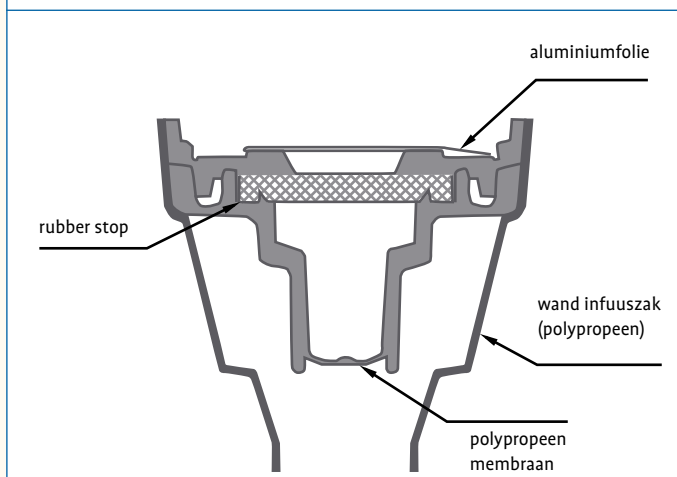
De pK_a-waarde van het tweede evenwicht is circa 6,7; bij een fysiologische pH is circa tweederde van de zwaveldeeltjes aanwezig in de vorm van HS⁻ en eenderde in de vorm van H₂S [5]. In zuur milieu verschuift het evenwicht naar rechts en is er voornamelijk H₂S aanwezig. Opgelost H₂S is in evenwicht met H₂S in de *headspace*. H₂S in lucht heeft een zeer lage reukgrens van circa 0,1 ppm, maar deze grenswaarde verschilt sterk tussen individuen (spreiding 0,02-0,77 ppm) [5].

Tijdens sterilisatie van PP-infuuscontainers komen uit de rubber

Figuur 1
Polypropreen infuuszakje 100 ml



Figuur 2
Dwarsdoorsnede van de aanprikkpunt



stop vluchtige sulfiden vrij. Omdat de PP-membraan tussen aanprikkpunt en infusievloeistof bij de sterilisatietemperatuur (121°C) relatief goed doorlatend is voor gassen, kan H₂S diffunderen naar de infusievloeistof [mondelijke mededeling E. Frandsen, Rexam]. Daar zal het bovengenoemde evenwicht zich instellen. Rekening houdend met de maximaal toegestane hoeveelheid vluchtige sulfiden in rubbers voor parenteralia kan maximaal 2 µg waterstofsulfide uit één rubber stop vrijkomen. Er hoeft maar een fractie van deze hoeveelheid te diffunderen om de reukgrens ruimschoots te overschrijden.

De aard van de vloeistof is van belang voor de hoeveelheid H₂S die kan ontstaan. In een zure oplossing verschuift het bovengenoemde evenwicht geheel naar rechts en zal zich H₂S vormen in de oplossing en in de *headspace*. H₂S is relatief stabiel in de *headspace*. Omdat bij kamertemperatuur weinig diffusie optreedt door de wand van de PP-zak, kan de zwavelgeur langer dan een jaar waarneembaar zijn. In neutraal of alkalisch milieu ligt het evenwicht meer naar links; er ontstaat weinig H₂S in de vloeistof en de *headspace*. Bovendien verdwijnt de zwavelgeur snel omdat de opgeloste sulfiden in lage concentratie geoxideerd worden door de opgeloste zuurstof [mondelijke mededeling E. Frandsen, Rexam]. De zwavelgeur is in dit soort vloeistoffen slechts enkele weken waarneembaar.

Beschouwing en conclusie

In PP-infuuszakken die zijn gevuld met een waterige vloeistof kan de *headspace* naar rotte eieren ruiken door de vorming van H_2S . In diverse experimenten is aangetoond dat het rubber stopje in de aanprikpoort deze vorming veroorzaakt. Uit het stopje kunnen vluchtige sulfiden vrijkomen waaruit zich na diffusie in de infusievloeistof H_2S vormt. De mate waarin de rotte-eierengeur zich ontwikkelt en weer verdwijnt, is afhankelijk van de aard van de vloeistof. Zure oplossingen leiden tot meer H_2S in de *headspace*; bovendien blijft de geur lang waarneembaar. In neutrale of alkalische oplossingen ontwikkelt zich weinig H_2S en is de geur snel verdwenen. De theorie van de H_2S -ontwikkeling is bevestigd in een uitgebreid reukexperiment. Hierbij is ook vastgesteld dat de geurontwikkeling bij de bestaande rubbers sterker was dan bij polyisopreenrubbers van een andere fabrikant. Bij rubbers van chloorbutyl werd helemaal geen H_2S -ontwikkeling waargenomen, hetgeen een logisch gevolg is van het feit dat bij de productie hiervan geen vulcanisatiestap met zwavelverbindingen voorkomt.

Er is berekend dat de maximale hoeveelheid H_2S die kan vrijkomen uit de rubber stop die voldoet aan de eisen voor vluchtige sulfiden uit de Ph.Eur. na sterilisatie, de reukgrens (circa 0,1 ppm) in de *headspace* ruimschoots kan overschrijden. De concentratie die maximaal bereikbaar is, bedraagt circa 20 ng/ml (20 ppb) in de vloeistof en circa 40 ng/ml (circa 27 ppm) in de *headspace*. De laatste waarde is weliswaar hoger dan de MAC-waarde van H_2S in lucht (15 ng/ml \approx 10 ppm), maar dat deze waarde tot bijwerkingen kan leiden is zeer onwaarschijnlijk. De bovenstaande lucht zal bij een normaal gebruik van de infuuszak niet geïnhaleerd kunnen worden. De sulfiden in de oplossing zullen in vivo zeer snel geoxideerd worden en dus evenmin tot problemen leiden [5].

De jeukklachten die gemeld zijn na toediening van Epimix blijken gebruikelijk te zijn bij epidurale en intrathecale toediening van opiaten [6]. Soms wordt vanwege deze bijwerking de toediening van Epimix gestopt en overgeschakeld op bupivacaïnehydrochloride 0,125%. De gemelde jeukklachten hebben dus bij nader inzien geen enkele relatie met de zwavelgeur.

Hoewel afleveren van infuuszakjes waarvan de *headspace* naar rotte eieren ruikt bij goed oplettende gebruikers vragen kan oproepen, is dit farmaceutisch/toxicologisch verantwoord. Indien men de H_2S -geur per se wil vermijden, zal voor bepaalde producten naar alternatieve verpakkingsvormen uitgeweken moeten worden. Terugkijkend in de tijd is de oorzaak van de in dit artikel beschreven problematiek gelegen in een wijziging van het materiaal van de rubberstop. Voorheen gebruikte de fabrikant van de PP-zakken hiervoor natuurrubber, maar naar aanleiding van een toenemende incidentie van latexallergie is de fabrikant overgestapt op het semisynthetische polyisopreenrubber. Op de verpakkingen van de infuuszakken is dit enige tijd aangegeven met de aanduiding *new rubber disc*, overigens zonder dat schriftelijk kenbaar gemaakt was

waaruit de verandering bestond. De gebruikte soort polyisopreen bevat kennelijk meer vrije sulfiden dan het daarvoor gebruikte natuurrubber, waardoor zich meer H_2S kon vormen.

In dit artikel is de noodzaak van een aantal belangrijke elementen van de GMPz onderbouwd [7]. Aangetoond is dat kennis van het primaire verpakkingsmateriaal een vereiste is, zowel voor een adequaat productontwerp conform GMPz, als voor de inkeuring van dit materiaal [8]. Ook is van belang via een doeltreffende *change control*-procedure de invloed van wijzigingen in de uitgangsmaterialen op de kwaliteit van de producten tijdig te kunnen inschatten. Een serieus onderzoek van klachten van gebruikers kan een belangrijke bijdrage leveren aan het permanent verbeteren van de kwaliteit van eigen bereidingen, hoewel in dit geval de klachten losstonden van de eigen bevindingen die aanleiding waren voor het onderzoek. Verder moet er een waterdichte terugroepprocedure zijn, zodat elk risico voor de patiëntenzorg door toepassing van producten met (vermeende) tekortkomingen uitgesloten kan worden. Ten slotte moeten verpakkingsmaterialen uitsluitend ingekocht worden bij betrouwbare leveranciers die de klanten namens de fabrikant goed informeren over de producteigenschappen en de wijzigingen daarin. Helaas schort het hier in de praktijk nogal eens aan.

Bij de uitvoering van de onderzoeken en de evaluatie van de resultaten is waardevolle ondersteuning verleend door Per Hansen en Erik Frandsen van Promens (Denemarken). Nuttige informatie over een soortgelijke casus ontvingen we van Marien Pluim, waarvoor dank.

Hierbij willen we de leden van het geurpanel (Denemarken: Per Hansen en Carl Thodersen, Nederland: Gineke Huisman, Woody van der Kaaden, Philip-Jan de Kraaij, Rogier Lange, Ans van Middelaar) hartelijk danken voor hun bijdrage aan het onderzoek. Tot slot danken we Oscar Breukels, Alex Buijen van Weelderden, Harry Kapelle, Michael Koch en Marije Russcher voor het kritisch doornemen van het manuscript.

LITERATUUR

- 1 Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders. Chapter 3.2.9. European Pharmacopoeia. 6de ed. Straatsburg: Council of Europe; 2008.
- 2 Svehla G. Vogel's qualitative inorganic analysis. 7de ed. Upper Saddle River: Prentice Hall; 1996.
- 3 Polypropylene for containers and closures for parenteral preparations and ophthalmic preparations. Chapter 3.1.6. European Pharmacopoeia. 6de ed. Straatsburg: Council of Europe; 2008.
- 4 Hofmann W. Rubber technology handbook. München: Hanser; 1989.
- 5 Caravati EM. Hydrogen Sulfide. Chapter 186. In: Dart RC, red. Medical Toxicology. 3de ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 6 Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. Pain. 1988;33(2):149-60.
- 7 GMP-Ziekenhuisfarmacie. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Pharmacie; 2005.
- 8 de Jong AP, Bogaards MJ, Boom FA. Kwaliteitsborging van verpakkingsmateriaal. Betrouwbare leverancier als hoeksteen. Pharm Weekbl. 2002;137(29):1035-40.