

# Houdbaarheid van gebufferde benzylpenicilline-natriumoplossing voor toediening via een continu infuus in de thuissituatie

F.A. Berger <sup>a\*</sup>, L. Mast <sup>ab</sup>, L.P.J. Hendriks <sup>a</sup>,  
H.A. Crommelin <sup>ac</sup> en O. Breukels <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker in opleiding, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker in opleiding, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker in opleiding, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

<sup>d</sup> Ziekenhuisapotheker Bereidingen, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

\* Correspondentie: fa.berger@meandermc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Berger FA, Mast L, Hendriks LPJ, Crommelin HA, Breukels O. Houdbaarheid van gebufferde benzylpenicilline-natriumoplossing voor toediening via een continu infuus in de thuissituatie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1731.

## KERNPUNTEN

- Toediening van benzylpenicilline-natrium bij ambulante patiënten is een logistieke uitdaging gezien de beperkte stabiliteit van benzylpenicilline-natrium in oplossing.
- Een met natriumcitraat gebufferde benzylpenicilline-natriumoplossing van 4 MIE/120 mL tot 12 MIE/100 mL is ten minste zeven dagen houdbaar in de koelkast en aansluitend 24 uur bij kamertemperatuur.
- Voor bovenstaande werd 1,7 mL natriumcitraatoplossing (40 mg/mL) per 1 MIE benzylpenicilline-natrium toegevoegd.
- De beschreven natriumcitraatoplossing kan als halffabrikaat op voorraad bereid worden.

## INLEIDING

Benzylpenicilline-natrium (natriumpenicilline G) is een smalspectrum, betalactamase-gevoelige penicilline, voornamelijk effectief bij gram-positieve kokken. Het heeft een bactericide werking die afhangt van de duur van de periode dat de concentratie hoger is dan de minimum remmende concentratie (MIC) van het pathogeen

## ABSTRACT

*Stability of a buffered benzylpenicillin sodium solution for home-based continuous treatment*

### Objective

To determine the stability of a buffered solution of benzylpenicillin sodium for the use as a home-based continuous treatment of antimicrobial therapy.

### Design and methods

Benzylpenicillin sodium was diluted in water for injection and buffered with 1.7 mL sodium citrate solution 40 mg/mL per 1 million international units (IU) benzylpenicillin sodium to concentrations of 33,333 IU/mL and 120,000 IU/mL benzylpenicillin sodium. The solutions were stored at 2 to 8 °C for seven days and subsequently for 24 hours at room temperature (15 to 25 °C). Benzylpenicillin sodium concentrations, pH, and coloration were measured at different time points for eight days.

### Results

Buffered benzylpenicillin sodium solutions with concentrations ranging from 33,333 IU/mL and 120,000 IU/mL retain > 95% of the starting concentrations after seven days of storage at 2 to 8 °C and subsequently 24 hours at room temperature (15 to 25 °C).

### Conclusion

The addition of 1.7 mL sodium citrate solution (40 mg/mL) per 1 MIU benzylpenicillin sodium prolongs the chemical stability of benzylpenicillin sodium, which facilitates outpatient parenteral antimicrobial therapy.

**TABEL 1 OVERZICHT UITGEVOERDE ANALYSES OP BENZYLpenicilline-NATRIUMOPLOSSINGEN**

Dag	Analyses	Bewaarcondities	Benzylpenicilline-Na 4 MIE/120 mL	Benzylpenicilline-Na 12 MIE/100 mL
0	pH + gehalte + kleur	koelkast (2-8 °C), donker	charge 1 + charge 2	charge 1 + charge 2
1	pH + gehalte + kleur	koelkast (2-8 °C), donker	charge 1 + charge 2	charge 1 + charge 2
4	pH + gehalte + kleur	koelkast (2-8 °C), donker	charge 1 + charge 2	charge 1 + charge 2
7	pH + gehalte + kleur	koelkast (2-8 °C), donker	charge 1 + charge 2	charge 1 + charge 2
7	<i>infuuszakken overgebracht van koelkast naar kamertemperatuur</i>			
8	pH + gehalte + kleur	kamer (15-25 °C), dag-/nachtlicht	charge 1 + charge 2	charge 1 + charge 2

Na: natrium, MIE: miljoen internationale eenheden.

(tijdsafhankelijk antibioticum) [1]. De bactericide werking komt tot stand door remming van de synthese van peptidoglycaan, verantwoordelijk voor de stevigheid van de celwand. Door remming van peptidoglycaan via binding aan penicillinebindende eiwitten (PBP's) treedt afbraak van de celwand van de bacterie op. Benzylpenicilline-natrium kan zowel intramusculair als intraveneus toegediend worden. De dosering is afhankelijk van de toedieningsweg, de indicatie en ernst van de infectie, en varieert tussen de 4 en 24 miljoen internationale eenheden (MIE) per dag als intermitterend of continue infuus [2,3].

Indien het klinisch beeld van de patiënt het toelaat, wordt de intraveneuze behandeling met antibiotica poliklinisch voortgezet middels continue infusie. Om patiënten in de thuissituatie goed te kunnen behandelen, zijn er eisen aan de stabiliteit en houdbaarheid van producten, zodat er voor een langere periode kan worden afgeleverd. Benzylpenicilline-natrium ontleedt snel in water, waarbij een verlaagde pH de ontleding versnelt [4]. Doordat er zure ontledingsproducten vrijkomen bij hydrolyse van benzylpenicilline-natrium, neemt de ontleding gedurende de tijd toe. Vóór 2015 bevatten benzylpenicilline-natriumhandelsproducten natriumcitraat wat zorgde voor een langere houdbaarheid van benzylpenicilline-natrium. Optimale stabiliteit van benzylpenicilline-natrium wordt bereikt met een pH tussen de 6 en 7. Sinds 2015 bevatten benzylpenicilline-natriumhandelsproducten echter geen natriumcitraat meer, waardoor de houdbaarheid na reconstitutie is

verlaagd tot maximaal acht uur bij kamertemperatuur [4, 5]. Meerdere onderzoeken hebben de korte houdbaarheid van benzylpenicilline-natrium aangetoond bij wisselende omstandigheden. Zo lieten Lynn et al. zien dat het gehalte benzylpenicilline-natrium in een oplossing van 20.000 IE/mL in natriumchloride (NaCl) 0,9% was afgenomen met 13,5% na 24 uur bij kamertemperatuur [6]. Wagenaar liet zien dat een oplossing benzylpenicilline-natrium van 500.000 IE/mL in water voor injectie (WvI) bij kamertemperatuur (25 °C) gedurende 24 uur stabiel is. Hij liet echter ook zien dat de stabiliteit korter was bij lagere concentraties benzylpenicilline-natrium, waardoor continue infusie bij lagere concentraties logistiek gezien niet mogelijk is [7]. Tot slot heeft een verhoogde temperatuur een negatieve invloed op de stabiliteit [8].

Volgens Allwood et al. is een benzylpenicilline-natriumoplossing gebufferd met natriumcitraat (pH = 6,5-7,5 met een concentratie van 20.000 IE/mL benzylpenicilline-natrium) in de koelkast minstens 28 dagen stabiel met een optimale pH voor benzylpenicilline-natrium van 6,8 [9]. Om de farmaceutische patiëntenzorg te optimaliseren en thuis-toediening van benzylpenicilline-natrium weer mogelijk te maken, hebben we als doel gesteld om een natriumcitraatoplossing als halffabricaat te bereiden waarmee de stabiliteit van benzylpenicilline-natrium in oplossing wordt bevorderd. McDougall et al. toonden aan dat een natriumcitraatoplossing van 40 mg/mL ver-

**TABEL 2 GEHALTES EN PH-WAARDEN VAN DE INFUUSBEREIDINGEN BENZYLpenicilline-NATRIUM**

Dag	Benzylpenicilline-Na 4 MIE/120 mL				Benzylpenicilline-Na 12 MIE/100 mL			
	charge 1		charge 2		charge 1		charge 2	
	gehalte (%)	pH	gehalte (%)	pH	gehalte (%)	pH	gehalte (%)	pH
0	96,6	7,6	97,7	7,6	97,4	7,5	97,4	7,5
1	96,4	7,4	97,5	7,4	97,2	7,3	97,1	7,3
4	96	7,2	97	7,2	97	7	96,7	7
7	96,9	7,1	97,6	7,1	97,3	6,9	97,2	6,9
8	96,1	6,9	97,1	6,9	96,7	6,7	96,7	6,7

Gehaltes zijn weergegeven als percentage van het theoretisch berekende gehalte.  
Na: natrium, MIE: miljoen internationale eenheden.

dund met NaCl 0,9% voldoende is om benzylpenicilline-natrium te bufferen [10].

## METHODEN

Een natriumcitraatoplossing van 40 mg/mL in WvI werd als halffabricaat bereid. Het halffabricaat was isotoon met een osmolaliteit van 368 mOsm (eis: 352-384 mOsm) en een pH van 8,5 (eis: 8,2-8,6). Twee infusen in duplo zijn voor toediening gereedgemaakt met natriumpenicilline G 10.000.000 IE poeder voor injectievloeistof van fabrikant Sandoz als uitgangspunt. Er werd gebruikt gemaakt van 100 mL Viaflo-infuuszakken, bestaande uit polyolefine/polyamideplastic (PL-2442). De oplossingen hadden een concentratie van 4 MIE benzylpenicilline-natrium in 120 mL WvI (= 33.333 IE/mL) en een concentratie van 12 MIE benzylpenicilline-natrium in 100 mL WvI (= 120.000 IE/mL), elk gebufferd met 1,7 mL natriumcitraatoplossing 40 mg/mL per 1 MIE benzylpenicilline-natrium. Het eindproduct van 4 MIE benzylpenicilline-natrium had een totaal volume van 120 mL in een infuuszak van 100 mL.

De vier infuuszakken werden gedurende zeven dagen in de koelkast (2-8 °C) bewaard. Op dag 0, 1, 4 en 7 zijn door het Laboratorium der Nederlandse Apothekers de pH, het gehalte benzylpenicilline-natrium (in duplo) en de kleur van de oplossingen bepaald. Het gehalte

benzylpenicilline-natrium is bepaald met behulp van een stabiliteit indicerende HPLC-methode volgens de grondstofmonografie van de Europese Farmacopee. De chromatografische scheiding werd bewerkstelligd op een *end-capped* C-18-silicagelkolom met een lineaire gradiënt. De mobiele fase bestond uit een oplossing van kaliumdiwaterstoffsfaat, fosforzuur, methanol en water. UV-detectie vond plaats bij een golflengte van 225 nm. Aanvullend zijn de bereidingen gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15-25 °C) bewaard, en zijn opnieuw de pH, het gehalte benzylpenicilline-natrium (in duplo) en de kleur van de oplossingen bepaald (tabel 1). De kleur van de oplossingen werd gecodeerd volgens de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) 2.2.2. Degree of coloration of liquids.

## RESULTATEN

Na acht dagen bewaren conform de beschreven bewaarcondities bleef het gehalte van beide oplossingen nagenoeg gelijk, met een reductie van 0,6% en 0,7% voor de benzylpenicilline-natriumoplossing van respectievelijk 4 MIE/120 mL en 12 MIE/100 mL. De gehaltes benzylpenicilline-natrium bleven in elke charge > 95%. Voor alle analysemomenten gold dat de helderheid van de oplossing gelijk was aan die van water of < B9-referentie-oplossing. Hiermee werd voldaan aan de

**TABEL 3 KLEUR EN HELDERHEID VAN DE INFUUSBEREIDINGEN BENZYLpenicilline-NATRIUM**

Dag	Benzylpenicilline-Na 4 MIE/120 mL				Benzylpenicilline-Na 12 MIE/100 mL			
	charge 1		charge 2		charge 1		charge 2	
	kleur	helderheid	kleur	helderheid	kleur	helderheid	kleur	helderheid
0	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O
1	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O
4	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O
7	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O
8	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O	< B <sub>9</sub>	= H <sub>2</sub> O

Na: natrium, MIE: miljoen internationale eenheden.

Ph. Eur. monografie 2.2.2, die stelt dat een oplossing als kleurloos mag worden beschouwd wanneer deze het uiterlijk heeft van water R of wanneer deze minder sterk gekleurd is dan referentie-oplossing B9. De pH daalde van gemiddeld 7,6 naar 6,9 in de 4 MIE/120 mL-oplossing en van 7,5 naar 6,7 in de 12 MIE/100 mL-oplossing. De analysesresultaten staan weergegeven in tabel 2 en 3.

## BESCHOUWING

Uit ons onderzoek is gebleken dat de gehalten benzylpenicilline-natrium in alle oplossingen nagenoeg gelijk bleven. Na zeven dagen koelkast en 24 uur bij kamertemperatuur bleven de gehalten binnen de toegestane spreiding van 90-110%. Het minimale verschil is waarschijnlijk veroorzaakt door de variatie in de analyse. Dit blijkt ook uit de meting op t=7 dagen, waar het gehalte hoger is dan de voorgaande metingen. De pH bleef te allen tijde binnen het stabiliteitsoptimum van 6,5 tot 7,5. De oplossingen veranderden gedurende de onderzoeksperiode van acht dagen licht van kleur, echter, deze kleurverandering kan als niet relevant beschouwd worden. De monografie stelt dat een oplossing als kleurloos mag worden beschouwd wanneer deze het uiterlijk heeft van water R of wanneer deze minder sterk gekleurd is dan referentie-oplossing B9. Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat de gebufferde benzylpenicilline-natriumoplossing in

een concentratie van 33.333 IE/mL tot 120.000 IE/mL geschikt is voor continue toediening in de thuissituatie. Naast de Viaflo-infuuszak, kan de bereiding tevens in Deltec-medicatiecassettes en Easypumps II bereid worden, aangezien de materialen polyvinylchloride en vinylmethyl-siliconenrubber geen aanwijzingen geven voor verminderde stabiliteit [11].

Een maximale dosering benzylpenicilline-natrium van 24 MIE per 24 uur wordt gebufferd met maximaal 40,8 mL natriumcitraatoplossing (= 5,55 mmol natriumcitraat). Citraat wordt snel gemetaboliseerd in de lever. Uit dierstudies is gebleken dat de lever in staat is om maximaal 0,02 mmol/kg/min citraat om te zetten en daardoor citraatstapeling te voorkomen. Bij een patiënt van 50 kg resulteert dit in maximaal 1440 mmol citraat per 24 uur. Op basis van deze berekening is geen natriumcitraatotoxiciteit te verwachten [10, 12]. Aangezien dit onderzoek is gebaseerd op concentraties tussen 33.333 IE/mL en 120.000 IE/mL benzylpenicilline-natrium, moet een infuus van 24 MIE aangevuld worden tot minimaal 200 mL WvI.

Vella-Brincat et al. toonden aan dat een infuusoplossing een maximale temperatuur van 36,1 °C kan bereiken wanneer de oplossing op het lichaam wordt gedragen. Daarnaast lieten ze zien dat benzylpenicilline-natrium bij hogere temperaturen sneller ontleedt [8]. Deze piektemperaturen zullen echter slechts gedurende een korte periode worden bereikt. Meerdere onderzoeken

tonen aan dat de gemiddelde temperatuur de 30 °C niet overschrijdt bij het dragen van een infuusoplossing op het lichaam gedurende 24 uur [13,14]. Bovendien heeft McDougall et al. aangetoond dat benzylpenicilline-natrium bij eenzelfde gebufferde samenstelling stabiel is gedurende 24 uur bij 37 °C en 31 °C, met een gehaltereductie van 7% bij 37 °C en 2% bij 31 °C [10]. Gezien deze geringe afname, hebben wij in dit onderzoek de houdbaarheid van de gebufferde benzylpenicilline-natriumoplossing gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15-25 °C) onderzocht.

In dit onderzoek is gekeken naar het gehalte benzylpenicilline-natrium en bewust niet naar de mogelijke bijproducten die gevormd werden bij deze bewaarcondities. Gezien de ruime kennis over benzylpenicilline-

natrium in een natriumcitraatoplossing, werd dit niet relevant geacht.

## CONCLUSIE

De houdbaarheid van benzylpenicilline-natriumoplossingen van 4 MIE/120 mL tot 12 MIE/100 mL is zeven dagen in de koelkast en aansluitend 24 uur bij kamertemperatuur, wanneer de oplossing wordt gebufferd met 1,7 mL natriumcitraatoplossing (40 mg/mL) per 1 MIE benzylpenicilline-natrium. Op basis van deze uitkomsten hebben we de natriumcitraatoplossing op voorraad bereid in 50 mL polypropyleenflacons, welke gebruikt worden om patiënten weer te kunnen behandelen met benzylpenicilline-natrium in de thuissituatie. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*