

Citraatbuffer verlengt de houdbaarheid van flucloxacillineoplossing voor continue intraveneuze thuistoediening

Frank-Jan Warnders ^{a*}, Suzanne Selles ^b, Vincent W. Hondebrink ^b en Margreet J. Henstra ^c

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, ZGT Apotheek, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo; thans: ziekenhuisapotheker Klinische Farmacie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

^b ZGT Apotheek, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

^c ZGT Apotheek, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo; thans: Scheldezoom Farmacie, Goes.

* Correspondentie: fwarnders@rijnstate.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Warnders FJ, Selles S, Hondebrink VW, Henstra MJ. Citraatbuffer verlengt de houdbaarheid van flucloxacillineoplossing voor continue intraveneuze thuistoediening. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1752.

KERNPUNTEN

- De korte chemische stabiliteit bemoeilijkt het inzetten van flucloxacilline als continue intraveneuze toediening in de thuissituatie.
- Het toevoegen van citraatbuffer verlengt de chemische houdbaarheid naar minimaal 4 weken in de koelkast en minimaal 48 uur bij kamertemperatuur en/of lichaamstemperatuur.
- Bovenstaande houdbaarheid kan worden verkregen indien 20% van de oplossing bestaat uit citraatbuffer.
- De in Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) ontwikkelde citraatbuffer wordt als halffabricaat geproduceerd als voorraadbereiding.

INLEIDING

Flucloxacilline wordt toegepast bij infecties veroorzaakt door stafylokokken. Langdurige intraveneuze therapie met flucloxacilline per continue infusie is geïndiceerd bij onder andere *Staphylococcus aureus* bacteriëmieën, huidinfecties en bot- en gewrichtsinfecties. Veelal wordt bij patiënten met deze infecties de therapie thuis voortgezet. Deze ambulante parenterale antimicrobiële therapie, ofwel *Outpatient Parenteral Antimicrobial*

ABSTRACT

Use of sodium citrate buffer to prolong de shelf-life of flucloxacillin solution for home-based continuous intravenous treatment

Objective

To determine the effect of sodium citrate buffer on the stability of flucloxacillin for the use of home-based continuous intravenous treatment.

Design and methods

Flucloxacillin sodium was dissolved in 20, 50 or 250 mL sodium citrate buffer after which water for injections was added up to a total volume of 250 mL in CADD medication cassettes. The solutions were stored up to 4 weeks at 2 to 8 °C and subsequently 7 days at room temperature (15 to 25 °C) and 3 days at body temperature (37 °C). Flucloxacillin sodium concentrations, pH, osmolarity and colouration were measured at different time points during storage.

Results

The concentration of flucloxacillin remained > 95% up to at least 4 weeks when buffered with sodium citrate buffer and stored at 2 to 8 °C. Using sodium citrate buffer in an amount of ≥ 20% of total volume, the concentration remained > 95% when the solution was subsequently stored for 1 week at room temperature (15 to 25 °C) and 3 days at body temperature (37 °C). The pH of all tested solutions declined over time and remained in the range of 5.5-7.0.

Conclusion

Buffering flucloxacillin solution with 20% of sodium citrate buffer prolongs the chemical stability of flucloxacillin to 4 weeks when stored in the refrigerator and subsequently > 48 hours at room temperature (15 to 25 °C) or body temperature (37 °C). The osmolarity and the decline of pH do not prohibit intravenous home-based administration through a peripheral line or midline up to 2 weeks.

Treatment, wordt in toenemende mate ingezet [1].

De vraag naar formuleringen met flucloxacilline voor thuisgebruik is dan ook hoog. Parenteralia VTGM op de KNMP Kennisbank geeft een chemische houdbaarheid van 4 dagen, indien bewaard in de koelkast. Vervolgens is het dan nog 24 uur houdbaar bij kamertemperatuur [2]. Met deze houdbaarheid is het een behoorlijke uitdaging om aanvraag, bereiding en logistiek goed te regelen. Een langere houdbaarheid is daarom wenselijk. Er zijn geen goed uitgevoerde stabiliteitsonderzoeken gepubliceerd die een langere houdbaarheid voor flucloxacilline onderbouwen in medicatiecassettes [3].

De stabiliteit van flucloxacilline is optimaal tussen pH 6,0 en 7,0. Het wordt aangenomen dat in waterige oplossingen flucloxacilline ontleedt en daarmee de pH van de oplossing laat dalen [2]. Waarschijnlijk gebeurt dat door een nucleofiele aanval op de bètalactamring [4]. Dit zou in een ongebufferde oplossing de ontledingssnelheid kunnen laten toenemen, aangezien deze pH-afhankelijk is en versnelt bij een pH beneden 5 en mogelijk ook boven de 8 [2,5]. De studie van Allwood et al. beschrijft een stabiliteitsindicerend onderzoek naar een formulering met een citraatbuffer (0,3% w/v; pH = 7) in elastomeerpompen [4]. Met het toevoegen van deze citraatbuffer kon de chemische houdbaarheid worden verlengd naar 14 dagen in de koelkast, gevolgd door 24 uur bij 32 °C (in verband met dragen van de pomp op het lichaam).

Enkele jaren geleden is in de ziekenhuisapotheek van Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) een citraatbuffer ontwikkeld om benzylpenicillinecassettes te kunnen blijven leveren voor toediening thuis, vergelijkbaar zoals is beschreven door Berger et al. [6]. Deze ZGT citraatbuffer

met een pH van 6,8 hebben wij nu toegepast op de flucloxacillinecassettes om te onderzoeken of wij op deze manier een langere houdbaarheid kunnen onderbouwen.

METHODEN

De samenstelling van de flucloxacillinecassettes zijn weergegeven in tabel 1. Deze zijn voor toediening gereedgemaakt met flucloxacillinenatrium (Aurobindo), waarbij gebruik is gemaakt van een citraatbuffer (trinaatriumcitraatoplossing van 0,08 mmol/mL in water voor injecties met een pH van 6,8 [eis 6,5-7,0]). De buffer is als voorraadproduct ontwikkeld door ZGT Apotheek (ZI-nummer 16891872). De flucloxacilline wordt als oplossing toegediend via CADD-cassettes (Smiths Medical Nederland B.V.). De stabiliteit van flucloxacilline is in deze cassettes onderzocht. Om het effect van de gebufferde flucloxacillineoplossing op de pH van het bloed zo laag mogelijk te houden, zijn drie verschillende hoeveelheden citraatbuffer gebruikt (tabel 1). Er is gekozen om een *worst case*-scenario te testen, waardoor is getest met cassettes welke 12 gram flucloxacilline bevatten. Flucloxacilline is eerst opgelost in citraatbuffer en indien nodig aangevuld tot 250 mL met water voor injecties. De flucloxacillinecassettes zijn 4 weken bewaard in de koelkast, aansluitend 1 week bij kamertemperatuur en 3 dagen in de klimaatkast (37 °C; Heraeus Instruments B6030S) (tabel 2).

Om te achterhalen of flucloxacilline zonder problemen via een perifere lijn kan worden toegediend, is de osmolariteit van de verschillende cassettes berekend (tabel 1) en gecontroleerd door de osmolariteit van de cassettes

TABEL 1 GEGEVENS VAN DE GETESTE CASSETTES

| | cassettes 1 | cassettes 2 | cassettes 3 |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| flucloxacilline | 12 gram | 12 gram | 12 gram |
| citraatbuffer | 20 mL | 50 mL | ad 250 mL |
| WVI | ad 250 mL | ad 250 mL | - |
| berekende osmolariteit (mOsmol/L) | 199 | 225 | 387 |

WVI: water voor injectie.

TABEL 2 OVERZICHT VAN MEETMOMENTEN EN ANALYSES OP DE FLUCOXACILLINECASSETTES

| tijd in weken | bewaarcondities | bepalingen |
|---------------|-----------------------------|---|
| 0,1 | koelkast (2-8 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid + osmolariteit |
| 1 | koelkast (2-8 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |
| 2 | koelkast (2-8 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid + osmolariteit |
| 3 | koelkast (2-8 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |
| 4 | koelkast (2-8 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |
| 4,1 | kamertemperatuur (15-25 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |
| 4,4 | kamertemperatuur (15-25 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |
| 5 | kamertemperatuur (15-25 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid + osmolariteit |
| 5,1 | klimaatkast (37 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |
| 5,4 | klimaatkast (37 °C) | concentratie + pH + kleur + helderheid |

te bepalen. De osmolariteit is berekend conform de formule:

$$\text{Osmolariteit} = G_A/M_A \times f_A + G_B/M_B \times f_B + \dots$$

Hierin staat G voor de opgeloste stof in gram per liter, M voor het molecuulgewicht van de opgeloste stof en f voor de f-waarde van de opgeloste stof (A, B, et cetera).

Om praktische redenen is niet de osmolariteit maar de osmolaliteit in duplo gemeten met behulp van een Gonotec Osmomat 3000 Osmometer. Om osmolaliteit om te zetten naar osmolariteit is het soortelijk gewicht van de oplossingen in de cassettes bepaald met behulp van een pyknometer. Er is gekozen om osmolariteit in de tijd te bepalen, omdat de osmolariteit door afbraak van flucloxacilline of door vrijgekomen *leachables* mogelijk zou kunnen toenemen in de tijd.

Aangezien de stabiliteit van flucloxacilline afhankelijk is van de pH en de pH van flucloxacillineoplossing kan dalen in de tijd, is de pH in duplo gemeten in de tijd (Metrohm 906 Titrando) [5]. Samen met de pH zijn op dezelfde tijden kleur, helderheid en concentratie bepaald. De concentratie is bepaald met een HPLC-methode volgens de grondstofmonografie van de Europese Farma-

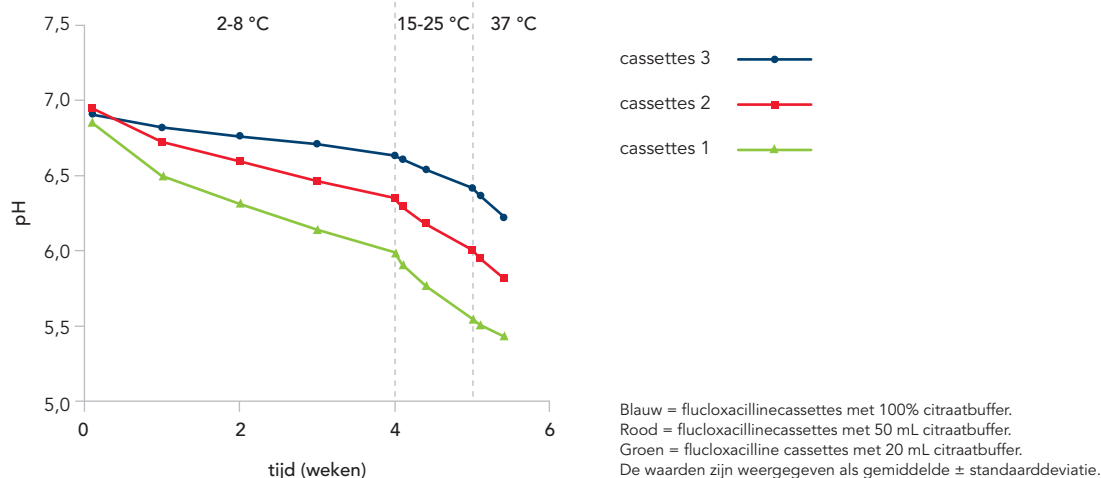
copee. Hierbij is gebruikgemaakt van een LiChrosorb RP-8 (5 µm) LiChroCART 125-4-kolom. Er is gemeten bij een golflengte van 225 nm. De kleur en helderheid zijn op het oog bepaald.

RESULTATEN

Het soortelijk gewicht van de oplossing is 1,017 g/mL in cassettes 1, 1,019 g/mL in cassettes 2 en 1,028 g/mL in cassettes 3. De gemeten osmolariteit komt overeen met de berekende osmolariteit en verandert niet in tijd. Gedurende de gehele periode is de gemiddelde osmolariteit van cassettes 1, 2 en 3 respectievelijk $197 \pm 1,7$, $221 \pm 1,8$ en $370 \pm 3,6$ mOsm/L.

De pH daalt in de tijd, waarbij de snelheid toeneemt met de temperatuur (figuur 1). De pH is bij de flucloxacilline-cassettes op het eerste meetpunt (1 dag na bereiding) $6,9 \pm 0,05$ (n = 9). De snelheid waarmee de pH daalt, neemt af met toenemende hoeveelheid citraatbuffer (figuur 1). Samen met de daling in pH nam ook het gehalte flucloxacilline af in de tijd (figuur 2). Gedurende 4 weken opslag bij 2-8 °C is het gehalte flucloxacilline niet onder de 100% uitgekomen. Bewaring bij hogere temperaturen resulteerde wel in verlaging van het

FIGUUR 1 GEMETEN PH IN DE TIJD (N = 3)



flucloxacillinegehalte. Het gehalte flucloxacilline daalde alleen bij het laatste meetpunt van de cassettes gebufferd met 20 mL citraatbuffer tot < 95%. De helderheid was op alle meetmomenten gelijk aan of helderder dan de B9-referentie-oplossing, zoals beschreven in monografie 2.2.2. *Degree of coloration of liquids* in de Europese Farmacopee. Daarnaast was de inhoud van de cassettes te allen tijde niet sterker gekleurd dan de B9-referentie-oplossing, waardoor het conform de monografie als helder en kleurloos beschouwd mag worden.

DISCUSSIE

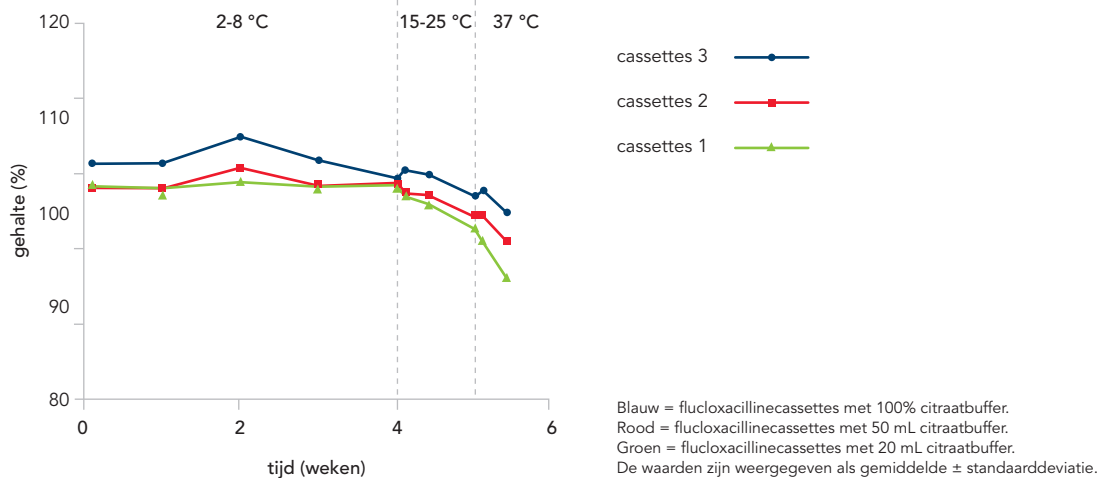
Uit ons onderzoek blijkt dat het bufferen van flucloxacillineoplossing de chemische houdbaarheid kan verlengen in medicatiecassettes. De houdbaarheid van ongebufferde flucloxacillinecassettes is 4 dagen bij koelkasttemperatuur gevolgd door 24 uur bij kamertemperatuur [2]. Ons onderzoek toont aan dat de houdbaarheid van flucloxacilline in medicatiecassettes verlengd kan worden naar 4 weken bij koelkasttemperatuur indien de oplossing wordt gebufferd met een citraatbuffer. Chemische stabiliteit van flucloxacilline werd ook aangetoond indien de cassettes aaneengesloten voor 7 dagen bij kamertemperatuur en 3 dagen bij 37 °C werden bewaard. Dit laatste is relevant indien een patiënt de

cassette onder de kleding zou dragen gedurende het inlopen van de flucloxacilline. Hierbij zal de temperatuur van de oplossing naar alle waarschijnlijkheid niet boven de 37 °C uitkomen [6]. Het flucloxacillinegehalte bleef te allen tijde binnen de toegestane spreiding van 90-110%, ongeacht de gebruikte hoeveelheid citraatbuffer (20 mL, 50 mL of indien aangevuld tot 250 mL met buffer). In alle cassettes bleef de pH gedurende de opslag in de koelkast binnen het gebied waarbij flucloxacilline het meest stabiel is, namelijk 6,0-7,0 [2]. Ook bleven de oplossingen kleurloos en helder.

De hoogst gemeten osmolariteit van de cassettes met 12 gram flucloxacilline opgelost in 250 mL citraatbuffer is $370 \pm 3,6$ mOsm/L. Daarnaast is de pH in de range van 5-9 gebleven, namelijk 5,5-7,0. Hierdoor kunnen de cassettes voor een periode tot 2 weken worden toegediend via een perifere lijn of *midline* [7].

ZGT Apotheek buffert de flucloxacillinecassettes met 50 mL citraatbuffer per medicatiecassette van 250 mL. Deze hoeveelheid heeft meer bufferende capaciteit dan bij het gebruik van 20 mL citraatbuffer per 250 mL. Het gehalte flucloxacilline bleef daardoor wel boven de 95% gedurende de onderzochte periode. De extra buffercapaciteit zou van pas kunnen komen indien de cassettes kortdurend worden bewaard bij iets hogere temperaturen, bijvoorbeeld als de cassette onder de

FIGUUR 2 GEMETEN GEHALTE IN DE TIJD (N = 3)



kleding wordt gedragen en indien de temperaturen in de zomer hoger zijn dan 25 °C. De stabiliteit is bij 25-37 °C voldoende en de buffercapaciteit is niet onnodig hoog, waardoor het geen onnodig groot effect zal hebben op de pH van het bloed. Het gebruik van meer citraatbuffer (zoals in cassettes 3) zou mogelijk onnodig een groter effect hebben op de pH van het bloed.

De maximale hoeveelheid citraat dat binnen 24 uur wordt toegediend bij het gebruik van 50 mL citraatbuffer per cassette is 3,94 mmol. Deze hoeveelheid is lager dan het theoretisch maximum van 1440 mmol dat de lever van een 50 kg wegende patiënt veilig zou kunnen omzetten [6].

Binnen ZGT Apotheek is ervoor gekozen om voornamelijk cassettes van 12 gram flucloxacilline te maken. In ZGT worden *Staphylococcus aureus* bacteriemiëën namelijk behandeld met 12 gram flucloxacilline per 24 uur, mits er geen ernstige nierfunctiestoornissen zijn. Huid-, bot- en gewrichtsinfecties worden veelal behandeld met 6 gram flucloxacilline per 24 uur. Bij deze doseringen kan ervoor worden gekozen om een 12 gram cassette in twee dagen in te laten lopen en zodoende het aantal contactmomenten van het Medisch Technisch Handelen-team te reduceren naar 1 maal per 2 dagen.

Ondanks dat we de houdbaarheid alleen hebben onderzocht in medicatiecassettes, zijn de resultaten erg hoop-

gevend dat de houdbaarheden te vertalen zijn naar andere toedieningsvormen, zoals een elastomeerpomp. De resultaten uit het onderzoek van Allwood et al. zijn in lijn met die gedachte [4]. Bij het gebruik van een citraatbuffer (vergelijkbaar met de door ons gebruikte citraatbuffer) hebben ze de chemische houdbaarheid van flucloxacilline in elastomeerpompen kunnen verlengen naar 14 dagen in de koelkast, gevolgd door 24 uur bij 32 °C.

CONCLUSIE

De chemische houdbaarheid van flucloxacilline in cassettes met een concentratie van 12 gram per 250 mL is aangetoond voor aaneengesloten 4 weken in de koelkast, 7 dagen bij kamertemperatuur en 3 dagen bij 37 °C. Dat geldt indien de oplossing is gebufferd met 20, 50 of 250 mL citraatbuffer (ZI-nummer 16891872), welke we op voorraad bereiden voor onder andere benzylpenicilincassettes. De ZGT Apotheek buffert de flucloxacilincassettes met 50 mL citraatbuffer en geeft er een houdbaarheid aan van 4 weken bij 4-8 °C, waarbij de oplossing in maximaal 48 uur bij kamertemperatuur mag inlopen. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.