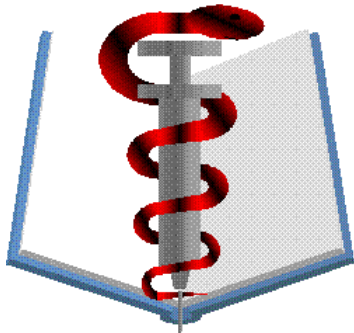


Kerntaak 2

werkproces 2.1 bereiden geneesmiddelen uit grondstoffen.
werkproces 2.2 handelspreparaten aanpassen.



[Hoofdstuk 1: wegen en meten](#)

[Hoofdstuk 2: chargevoorschrift/ protocol](#)

[Hoofdstuk 3: poeders](#)

[Hoofdstuk 4: capsules](#)

[Hoofdstuk 5 + 6: vloeibare bereidingen](#)

[Hoofdstuk 7: zetpillen](#)

[Hoofdstuk 8: dermatica](#)

[Hoofdstuk 9 Oogdruppels](#)

[HBO leerstof Farmaceutisch Consulent.](#)

Hoofdstuk 1 wegen en meten

Bereiden = recepteren

Geneesmiddelen kunnen v/d ene vorm in een andere vorm omgezet worden, b.v. van poeder naar zetpil of van tablet naar zetpil.

Afwegen is het afzonderen v/e bepaalde massa, gebruik makend v/e weegbalans.

Afmeten is het afzonderen v/e bepaald volume.

Aflezing van het volume moet de onderkant van de holle meniscus (vloeistofspiegel) zijn of bovenkant v/e bolle meniscus, afhankelijk v/d vloeistof eigenschappen.

Tarreren is het uitschakelen van het gewicht van de recipiënt (= verpakking / schaalpje / weegpapier).



Utensiliën zijn benodigheden om te recepteren; b.v. spatel, lepel, weegpapiertje, mortier, maatglas, bekeerglas. Iets dat je aan het begin afwast, dan gebruikt en vervolgens weer teruglegt. Het geneesmiddel op zich behoort hier niet toe. Vooraf elke bereiding dienen alle utensiliën schoon te zijn!

Balans is een weegwerktuig oftewel een weegschaal. (2 soorten; grambalans, milligrambalans)

Weegvermogen maximaal af te wegen gewicht

De gevoeligheid van een balans is het kleinste gewicht dat juist nog een zichtbare en herhaalbare uitslag geeft.

Het minimale af te wegen gewicht is $50 \times$ de gevoeligheid. Dit is nodig om de weegfout kleiner dan 2% te houden. Het relatieve verschil tussen weegresultaat en de af te wegen hoeveelheid mag maximaal 1% bedragen.

Voor de grambalans in de apotheek geldt dat het minimale af te wegen gewicht 1 g is.

Voor de mgbalans in de apotheek geldt dat het minimale af te wegen gewicht 50 mg is.

Je kunt op een grambalans ook 500 mg afwegen, maar dit mag niet in de apotheek, het is te onnauwkeurig. De balans moet waterpas staan en geïnstalleerd zijn op een plaats die tocht- en trillingsvrij is.

Hoofdstuk 2 chargevoorschrift/ protocol

Een charge bereidingsprotocol (CBP) is een vooraf vastgesteld en goedgekeurd voorschrift op product niveau. Vaak wordt tijdens de bereiding de kwaliteit van werken gecontroleerd. (in proces controles)

Farmacopee = wetboek, waarin staat aan welke eisen grondstoffen en geneesmiddelen moeten voldoen. B.v. NaCl (=keukenzout) Wordt in de keuken gebruikt Het is 99 % zuiver: NaCl Europese Farmacopee Ed (editie) 6. Dit is keukenzout dat 100% zuiver is en geen verontreinigingen bevat.

Werk instructies (= algemene terugkerende werkzaamheden) en Standard operating procedures (SOP's= op papier gezette werkinstructies) zorgen voor constante kwaliteit van werken.

Hoofdstuk 3 Poeders

Het fijnmaken van vaste stoffen. Soms moet men de deeltjes van een vaste stof verkleinen. Hierbij gelden de volgende regels:

1. Altijd een ruwe, stenen (porseleinen) mortier
2. Altijd apart (niet twee stoffen tegelijk fijnwrijven)
3. Bij hoeveelheden < 1g een overmaat fijnwrijven in verband met het verlies dat groot is.



Zeven: is een methode om de deeltjesgrootte (b.v. na het fijnwrijven) te controleren.

Stof die niet de zeefbodem passeert moet men opnieuw fijnwrijven in een mortier.

Na het zeven namengen met een kartonnen kaartje, doordat het grofste geneesmiddel als laatste door de zeef gaat. Zeven geeft iets ontmenging.

De deeltjesgrootte wordt uitgedrukt in μm = 1/1000 millimeter.

De fijnste zeef hier in de apotheek is 90 μm (\approx 1/10 millimeter). Het lukt met de hand niet om deeltjeskleiner te maken. Ze verstuiven.

Zeven kost echter heel veel tijd. De deeltjesgrootte kun je ook controleren door:

1. voelen (papiertje met stof dubbelklappen en voelen of er harde deeltjes inzitten)
2. glinsteren (houdt de stof tegen het licht)

Het mengen van vaste stoffen.

Mengregels:

1. gelijke deeltjesgrootte
2. gelijke hoeveelheden
3. tussen elke toevoeging drie maal omscheppen.

Soms zijn poeders hygroscopisch (= vochtaantrekkend). Zij worden bij lang contact met de buitenlucht vochtig. Ook kunnen poeders soms watermoleculen opnemen in hun kristalrooster.

(Bv $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ = natriumsulfaat met 10 kristalwater)

Hoofdstuk 4 Capsules

Een capsule is een doosje van gelatine, dat gevuld is met geneesmiddel. In de maag lost de gelatine op en komt het geneesmiddel vrij. Capsules worden in de regel 'op volume' gemaakt, d.w.z. men vult met hulpstoffen (b.v. Avicel PH102) tot een vooraf bepaald volume.



Aandachtspunten bij de bereiding van capsules:

- Werkzame stof (vaak een kleine hoeveelheid)
- Hulpstof bijv. Avicel, lactose weeg een overmaat af
- Bepaal het gewenste volume van de maatcilinder volgens tabel (zie LNA-procedures)
- Vul de droge schone maatcilinder eerst met een bodempje Avicel
- Vul de maatcilinder met het poeder mengsel Avicel/ werkzame stof aan tot het gewenste volume onder zachtjes tikken
- Breng het poedermengsel over in een mortier en meng
- Controleer nogmaals het volume (dit wordt in de praktijk niet altijd gedaan en vul evt. Aan met vulstof.
- Vul uit met het capsuleapparaat, LET OP de juiste capsulemaat
- Bepaal het gewicht van 10 volle caps en 10 lege caps. i.v.m. gewichtsspreiding
- Weeg het restant Avicel en bepaal de verbruikte hoeveelheden. (10,00g – wat er over is = gebruikte hoeveelheid.

Bijzonderheden werkwijze:

1. Het bodempje Avicel in de maatcilinder is nodig omdat er vaak iets stof achter blijft in de maatcilinder
2. De hoeveelheid verbruikte Avicel moet op het recept of het protocol vermeldt worden. (of tarreer de maatcilinder).
3. Klop 3 keer met de maatcilinder met poeder voor je afleest. (3 keer is een afspraak).
4. Bij het capsuleapparaat mag je niet kloppen als er poeder op de capsules ligt. Anders worden sommige capsules teveel gevuld. Verspreid het poeder gelijkmatig over alle te vullen capsules

Bijzonderheden capsules:

1. Aërosol (silicium oxidum colloidalis) is een kiezelverbinding, die poeders goede 'glij'- en stromingseigenschappen geeft. Deze hulpstof heeft een zeer fijne deeltjesgrootte (zie gemicroniseerde poeders: tussen twee lagen strooien en mengen). Normaal 0,1 tot 0,5 % van de werkzame stof.
2. Als de hoeveelheid werkzame stof per capsule groot is, hoeft men niet voor te mengen met Avicel. (zie bereidingsvoorschrift capsules met meer dan 50 mg werkzame stof) .
3. Als je heel veel werkzame stof hebt, past dit niet in de grootste capsule (00). Oplossing: maak capsules van de halve sterkte en verdubbel de dosering.
4. Als droogmiddel in capsules wordt KCl (kaliumchloride) gebruikt.
5. Als vulmiddel voor capsules wordt ook primojel gebruikt.

Verwijving:

Een verwijving (trituriatio) is een 'verdunding' met poeder. De werkzame stof en de hulpstof (= bijv. lactose) worden gemengd en vormen een poedermengsel waarbij de werkzame stof is verdund. Men noemt dit een verwijving.

De sterkte van een verwijving drukt men uit in:

- 1 = 10, d.w.z. 1 deel in 10 delen totaal
- 10 % (g/g), d.w.z. 10 delen in 100 delen totaal (1 = 100), dus 90 delen hulpstof
- 10 gram in 100 gram totaal, komt voor bij poeders en injectievloeistoffen.

Gemicroniseerde poeders: fabrikant levert vaak grondstoffen met zeer kleine deeltjes af, b.v. 10/ 40µm. Deze gemicroniseerde poeders mag men niet fijnwrijven in een mortier. Dit heeft agglomeraten (= klonters) tot gevolg. De kleine deeltjes hechten aan elkaar.

Het poeder mag men over de andere poeders strooien, of wrijf het af tussen twee lagen. Bij zalven maakt men de mortier en stamper iets vettig en strooit daar het micronisaat over.

Homogeen = in alle delen dezelfde samenstelling.

Hoofdstuk 5 + 6 Vloeibare bereidingen



Een vloeibare bereiding is een geneesmiddelvorm waarbij de werkzame stof is opgelost (oplossing) of fijn verdeeld is in een vloeistof (emulsie).

Voordelen van vloeistoffen zijn:

1. bij lokale werking in de keel b.v. gorgel drank
2. bij slikklachten
3. dosering is gemakkelijk aan te passen
4. gemakkelijk toe te dienen, met bijvoorbeeld yoghurt of vla.

Nadelen van vloeistoffen zijn:

1. de houdbaarheid; veel stoffen ontleden veel sneller in een waterig milieu (door bacteriën of doordat ze reageren met de omgeving; b.v. ijzer in een waterig milieu.
2. de smaak
3. de onnauwkeurige dosering; bij een maatlepel is dit ca 20 %. Dit komt doordat iedereen de lepel anders vult

Ware Oplossingen:

Oplossingen zijn vloeistoffen waarbij de werkzame stof ionogeen (NaCl) of moleculair (glucose) verdeeld is in de vloeistof; b.v. op moleculair niveau:

Brokje NaCl (keukenzout) + water (H₂O) = oplossing van NaCl

In de oplossing van NaCl zitten de watermoleculen tussen de Na⁺ en Cl⁻ ionen.

Om een oplossing te maken moet men oplossen.

De oplosregels zijn:

1. Oplossen in een doorzichtig glazen vat (= erlenmeyer / bekersglas) zodat je kunt zien of een stof opgelost is of niet.
2. Elke stof apart oplossen, daardoor is het makkelijker te zien als je twee of meer stoffen moet oplossen of deze met elkaar reageren.

Een oplossing is de meest homogene manier van verdelen.

de oplosnelheid is de tijd die nodig is om een stof op te lossen.

Stoffen die makkelijk oplosbaar zijn hebben elk een eigen oplosnelheid.

Zeer gemakkelijk oplosbare stoffen (b.v. suiker) hebben soms een zeer lage oplosnelheid.

De oplosnelheid kan men verhogen door:

1. Omzwenken / roeren
2. Verwarmen (mits de stof tegen verwarmen kan)
3. Deeltjes verkleinen (daardoor neemt de oppervlakte toe).



Indien er onvoldoende “ruimte” in de vloeistof is (te weinig ml; b.v. ooggtt, neusgtt) dan kan men ook achtereenvolgens (de een na het ander) oplossen of als de stof weinig werkzaam is en goed oplost b.v. keukenzout in water.

Naspoelen moet drie keer gebeuren met zo weinig mogelijk vloeistof (minimum is 2 ml). Bij uitzondering (te weinig plaats in het flesje) mag je ook maar twee keer naspoelen.

De oplosbaarheid is de gewichtshoeveelheid stof die bij 20°C nog juist oplost in het aangegeven volume.

Alle Na-zouten zijn makkelijk oplosbaar in water.

De oplosbaarheid wordt uitgedrukt als volgt:

De gegevens kunnen opgezocht worden in de Farmacopee of in de Martindale.

1. Oplosbaarheidstabel

Oplosbaarheid, Engelse term ;1 deel stof oplossen in

1. zeer gemakkelijk oplosbaar ,very ;minder dan 1 deel vloeistof totaal
2. gemakkelijk oplosbaar, freely; 1 – 10 delen vloeistof totaal
3. oplosbaar ,soluble ;10 – 30 delen vloeistof totaal
4. weinig oplosbaar ,sparingly ;30 – 100 delen vloeistof totaal
5. moeilijk oplosbaar ,slightly ;100 – 1000 delen vloeistof totaal

2. 1 = 3 (b.v.)

d.w.z. 1 deel lost op in 3 delen totaal. Hiervoor worden altijd gewichtsdelen bedoeld.

Let op: 1 = 1 kan niet, het is een zuivere stof

3. in %

b.v. 10 % m/v, 10 gram lost op in 100 ml totaal.

Het mengen van vloeistoffen (b.v. het mengen van melk en koffie)

De regels voor het mengen van vloeistoffen zijn:

1. Vloeistoffen kan men in elk vat, in elke hoeveelheid mengen.
2. Belangrijk is goed schudden of omroeren na elke toevoeging, voor de homogeniteit.
3. Vluchtige vloeistoffen als laatste toevoegen (b.v. pepermuntolie), zodat zo weinig mogelijk verdampt van de vloeistof.

Zalf (b.v. ureum met water in gelijke delen met cremor lanette). Wanneer je het ureum oplost moet je goed luisteren of je het mengsel hoort kraken onder je stamper. Het wordt in verband met verlies niet in een glazen vat opgelost, maar in een bakje. Dit is een uitzondering. Je mist de controle of het ja dan nee opgelost is.

De bewaartemperatuur:

Kamertemperatuur	15 - 25 graden Celcius
Koel bewaren	08 - 15 graden Celcius
Koelkast	02 - 08 graden Celcius
Diepvries	<- 15 graden Celcius

Verwarmen / verhitten van vloeistoffen:

- Verwarmen is de temperatuur verhogen tot 100°C (m.b.v. waterbad)
- Verhitten is de temperatuur verhogen tot boven 100°C (m.b.v. vlam, kookplaat)
- Koken is precies 100°C.

Verwarm of verhit nooit in een gesloten vat. Bij verwarmen neemt de druk in het vat toe, waardoor het op een gegeven moment uit elkaar spat.

Met een afgesloten vat bedoelen we in recepteren: een erlenmeyer die afgesloten is met een horlogeglas of een fles met de dop los (kwart slag los).

Als basis voor een vloeistof wordt meestal gebruikt:

1. water
2. alcohol
3. siropen
4. glycerol
5. vette olien

1. Water

Voordeel: geen bijwerkingen

Nadeel: bijna 80 % van de geneesmiddelen lost er niet in op. Er kan gemakkelijk bacteriegroei in plaats vinden.

Gebruikt wordt:

1. aqua communis = gewoon water = leidingwater
2. aqua purificata = gezuiverd water (vrij van mineralen); de zuiveringsmethode wordt niet genoemd.
3. aqua demineralisata = gedemineraliseerd water = water waar de ionen (Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} enz.) uitgehaald zijn.
De bacteriën zijn nog niet dood in dit water.
4. Aqua destillata = gedestilleerd water = water door destillatie bereid.
Dit is een goede kwaliteit water omdat bacteriën gedood worden, maar ook een dure vorm van water relatief gezien
5. aqua ad injectabilis = aqua bidestillata = water voor injecties = twee keer gedestilleerd water. Dit is de beste kwaliteit water, wordt gebruikt voor injecties, is tevens ook de duurste vorm.

Vers gekookt kraanwater is het beste wat je voor b.v. stroop of oplossingen verdunnen kunt gebruiken. Water dat in de opstand staat is bevat na enige tijd zeer veel bacterien en moet dus elke dag ververs worden.

Let op: gedestilleerd water, gedemineraliseerd water en dubbel gedestilleerd water zijn vormen van gezuiverd water, met het verschil dat de methode genoemd is.

2. Alcohol:

Voordeel: hier lossen veel geneesmiddelen (ca 80 %) in op.

Nadeel: de vloeistof heeft zelf een werking (versuffend)

Alcohol in lotion werkt ontsmettend, maar de versuffende werking ontbreekt bij cutaan gebruik.

Typen alcohol:

- gedenatureerde spiritus = huishoudspiritus.
deze bevat methylalcohol (bij inname wordt je blind)
Het heeft een blauwe kleur en is bedoeld voor huishoudelijk gebruik (ramen).
Kosten ca € 1,- / liter
- Alcohol ketonatus = alcohol die ondrinkbaar gemaakt is met ketonen.
Voor uitwendig gebruik; sterktes 70 % , 90 % en 96 % .
De sterkst ontsmettende alcohol is 70 %. Kosten ca € 10,- / liter .
- Alcohol = drinkbaar
Sterktes 70 % ,90 % en 96 % (kosten ca euro 40/ liter)

3. Siropen:

Siropen zijn oplossingen van 63 % suiker in water.

Voordeel: stropen zijn dik vloeibaar

vluchtige stoffen lossen goed op in siroop

Nadeel: Niet goed voor tanden (gaatjes), evt. vervangen door suikervrije siroop.

Typen siroop:

1. sirupus simplex (is een eenvoudige siroop, suiker en water)
2. sirupus thymy (tijmsiroop); is een ideale hoestsiroop. Het bevordert de slijmproductie en kan voor alle leeftijden gebruikt worden, ook voor baby's.
3. sorbitol (een siroop gemaakt van 63 % sorbitol, is een niet afbreekbare suiker in water, is geschikt voor diabetici en heeft een licht laxerende werking. De smaak is zoet.)

4. Glycerol propyleenglycol of macrogol (400):

Dit zijn vloeistoffen met eigenschappen tussen vetten en alcohol in.

Wordt gebruikt als basis voor oordruppels (uitwendig oor) en hoeven niet steriel te zijn.

5. Vette oliën:

Dit zijn vetten (lage temperatuur) of oliën (hoge temperatuur) die gewonnen worden uit plantenzaden en of dieren.

Soorten:

1. arachidis oleum = pindanoetolie
2. olivae oleum = olijfolie
3. slaolie (mengsel van zo goedkoop mogelijke vetten)

Het verschil in kwaliteit van 1 olie ontstaat door het persen van b.v. pinda's. De eerste persing heeft de beste kwaliteit.

Slijmstoffen

Slijmstoffen zijn waterige, dik vloeibare vloeistoffen.

Aan het water is een verdikkingsmiddel toegevoegd. Meestal zijn verdikkingsmiddelen moleculair gezien lange ketens die goed water oplosbaar zijn.

Het probleem met slijmstoffen is vaak het oplossen zelf. Het oplossen gaat met klonters:

De binnenzijde van de klont blijft droog (wordt niet bevochtigd) ener ontstaat een slijmlaag aan de buitenkant. Het water kan niet door de slijmlaag heen.

De regels voor het oplossen van slijmstoffen zijn:

1. Het mengsel slijmstof en water koken en daarna afkoelen. Door verwarmen krijg je geen/weinig slijmvorming waardoor het water in de vloeistof kan.
2. Meng de slijmstof vooraf met een andere vloeistof waarmee het geen slijm vormt (b.v. alcohol of propyleenglycol) mits er een andere vloeistof in de bereiding zit.
3. Ultra thurax op volle toeren.
Voordeel: maakt alles fijn
Nadeel: veel verlies

Suspensie

Een suspensie is een onoplosbare vaste stof die "homogeen" verwerkt is in een vloeistof.

Nadeel: de stof kan uitzakken, daarom maken wij liever een "ware" oplossing.

Om een suspensie "homogeen" te houden moet deze aan de volgende eisen voldoen:

1. Deeltjesgrootte vaste stof zo klein als mogelijk ($< 90 \mu\text{m}$)
2. Omschudden voor gebruik op etiket (of sticker)
3. Vloeistof viskeus (= dik vloeibaar) maken met een slijmstof; b.v. door:
Toevoegen van een siroop
Methylcellulose 1 % oplossing
Pulvis gummosus 2 %

Eis aan een suspensie is:

na omschudden moet de werkzame stof na 3 minuten niet uitgezakt zijn.

Emulsie

Een emulsie is een mengsel van 2 niet mengbare vloeistoffen die door middel van een zeep (= emulgator) "homogeen" verdeeld zijn.

De emulgator (zeep) heeft als eigenschap dat deze met water een schuimende oplossing geeft.

Zepen vormen een laagje om vetdeeltjes en houdt deze in oplossing (b.v. melk).

De zeepmolecuul steekt met zijn vetstaart in de olie en met zijn hydrofiele kant in het water.
Dit voorkomt samenvloeien (breken van de emulsie) van de vetbolletjes (zie creme).
De bereiding van een emulsie is bijzonder (zie boek blz. 166; alleen doorlezen, niet leren)
Een voorbeeld van een emulsie is een creme.
Er zijn O/W emulsies (b.v. melk) en W/O emulsies (b.v. mayonaise).

Solubilisatie

Dit is een O/W emulsie, waarbij de olie in *filmlagen* (i.p.v. bolletjes) verdeeld is in het water; de oplossing is helder (in tegenstelling tot O/W emulsie); b.v. waterige vitamine AD gtt.

Bereidingswijze: (zie praktijkvoorschrift).

Het bijzondere aan een solubilisatie is dat het lijkt op een ware oplossing. (heldere vloeistof)

Hoe ouder je wordt hoe lager de dosering van vitamine A en D omdat je deze dan zelf kunt aanmaken.

Vloeibare bereidingen .

1. ware oplossingen; deze zijn altijd transparant, zo kun je ook een oplossing herkennen
2. Suspensies. Het is een gevaarlijke bereiding, omdat als de patiënt onvoldoende schudt, hij teveel of te weinig werkzame stof naar binnen krijgt.
3. Emulsies (kenmerk: altijd wit en niet helder)
4. Solubilisatie (kenmerk: altijd doorzichtig). Wanneer de solubilisatie troebel is komt dit doordat de olie niet als film verdeeld is of door een verkeerde hoeveelheid zeep. De samenstelling luistert heel nauw.

Bijzonderheden bij oplossingen:

1. Maataanduiding.

vroeger werd als maataanduiding veel gebruikt:

- theelepel (cochlear theae) th 3 ml
- paplepel (cochlear parvum) cp 8 ml
- eetlepel (cochlear cibarium) cc 15 ml

De onnauwkeurigheid is met de maatbeker van nu ook een probleem. Een bolle of holle stand van de vloeistof kan 20 % doseringsverschil opleveren.

2. Ultra thurax (mengmachine) Rotor-stator

Hij mengt en verkleint de deeltjes in de vloeistof.

Op lage toeren mengt hij alleen, op volle toeren verkleint en mengt hij (fluittoon hoorbaar).

De ultra thurax snijdt de deeltjes niet maar 'rammelt' de deeltjes "aan stukken."

Purgen is werken met de ultra thurax.

Ver onderaan is het lager (draaipunt) v/d ultra thurax. Dit wordt gesmeerd door de vloeistof, daarom moet het lager altijd onder het vloeistofniveau zijn. Het liefst een smal hoog vat gebruiken tijdens het mengen, b.v. een maatcilinder. Schoonmaken van de mengstaaf moet goed gebeuren. Soms is deze uiteen te nemen.



Schematisch

De twee schijven staan heel kort op elkaar, hierdoor vindt verkleining plaats.

De ultra thurax is zeer geschikt voor:

- Zetpilbereiding
- Slijmstoffbereiding/ oplossingen
- Suspensie
- Emulsie

Nadeel van de ultra thurax is veel verlies bij kleine bereidingen (meer dan 5 %).

Door de wrijving die tussen de twee bladen ontstaat, ontstaat veel warmte, de maatcilinder wordt warm.

Door de snelheid wordt lucht ingezogen en dit kan bij slijmstoffen, zetpillen en creme een nadeel zijn.

Gebruik de ultra thurax gebruiken als roerstaaf, niet op een plaats houden, maar bewegen.

3. Het minimum dat men mag afmeten in een maatcilinder

Het minimum dat men mag afmeten in een maatcilinder is 5 ml (gebruik makend van de kleinste maatcilinder op school, 10 ml). Dit heeft te maken met de nauwkeurigheid. Iedere maatcilinder heeft een eigen uitstroomvolume. Bij te weinig vloeistof in een te grote maatcilinder wordt de uitstroomhoeveelheid te onnauwkeurig.

Elke maatcilinder is geijkt (zie ijkteken) op een uitstroomvolume, er blijft altijd een rest achter (ca 0,5 tot 1 ml), daarom mag men niet oplossen in de maatcilinder (onjuiste concentratie).

4. Pipetteren.

Kleinere volumina kan men niet afmeten. Pipetteren is met niet visceuze vloeistoffen mogelijk tot ca 0,2 ml.



Let op: 3 seconden laten uitstromen met een hoek van 45° tegen het glas.

Gebruik bij een verdeelpipet altijd het bovenste gedeelte, dus als je 0,2 ml wil afmeten, start je bij 1 en laat je de vloeistof zakken tot 0,8 ml.

5. Lijvige vloeistoffen (= dikke, stroperige vloeistoffen zoals b.v. sirupus simplex) nooit afmeten en/of pipetteren. Gebruik bij deze vloeistoffen de r.d. en weeg de hoeveelheid af.

6. Het druppelgewicht

- Tarreer een horlogeglas
- Druppel hierop vloeistof tot ca 2 gram, druppels tellen
- Gewicht / aantal gtt = druppelgewicht
Bij gebruik de druppelaar altijd horizontaal houden
(Het druppelgewicht van water is ca 50 mg, 20 gtt ≈ 1 ml)
De methode wordt gebruikt bij weinig toe te voegen gewicht en niet bij lijvige vloeistoffen.

7. Een verdunning

Soms moet men een zeer kleine hoeveelheid werkzame stof in water oplossen; b.v.:

Morfine HCl 10 mg

Aqua add 10 ml

Bereiding:

10 mg mag men niet afwegen en men mag geen verwrijving maken bij oplossingen.

Men maakt een verdunning.

Weeg 50 mg morfine HCl af en los dit op in x ml (b.v. 50 ml) water. Neem hiervan x/5 ml en vul dit aan tot x ml (10 ml).

X mag niet groter zijn dan het gewenste volume

Concentratie: gr/100ml = aantal % van het geneesmiddel in de oplossing.

9. Afwegen is nauwkeuriger dan afmeten

Fout bij afwegen ca. 2 %,

Fout bij afmeten ca 2 – 5 % (het % is hoger bij hoe kleiner het volume)

Bij voorkeur afwegen (denk aan r.d.), maximale afweegmarge is 1% van de gedeclareerde hoeveelheid grondstof.

Nadeel van afwegen is dat het veel tijd kost.

10. Als eerste inwegen.

Kleinste hoeveelheid vloeistof altijd zo mogelijk als eerste inwegen.

Hoofdstuk 7 zetpillen

Zetpil = suppositoria.

Een zetpil is een toedieningsvorm van een geneesmiddel die rectaal (= via de anus) wordt opgestoken.

De hulpstof kan:

1. smelten bij 37 °C
het geneesmiddel wordt via het rectaal slijmvlies opgenomen (withepsol = adeps solidus)
2. oplossen in het aanwezige vocht (PEG= polyethyleenglycol zetpillen) in het rectum.
PEG (=macrogolum) is een vetachtige stof die in water oplost. Het cijfer achter de naam macrogolum geeft het molecuulgewicht aan.



Voordelen van zetpillen:

1. Geen maagbezwaren
2. Geen braakproblemen (b.v. met migraine)
Bij braakproblemen is het met tabletten moeilijk een opgenomen hoeveelheid te bepalen, omdat het afhangt van de tijdsduur tussen inname en braken. Bij een lege maag duurt een tablet ca. 15 min. voordat de stof opgenomen wordt.
3. geen leverpassage
4. lokaal effect (b.v. bij aambeien)
5. Kan gebruikt worden bij slikproblemen
6. bij verlaagd bewustzijn

Let op: met een zetpil kun je toch maagklachten krijgen, maar de concentratie wat in de maag komt via het bloed is wel lager dan bij orale inname.

Nadelen van zetpillen:

1. wisselende opname (soms 100 %, soms 0%)
2. zetpillen worden meestal dubbel zo hoog gedoseerd als oraal omdat men rekening houdt met 50 % opname. Overdosering is een gevaar hierdoor.
3. moeilijk in te brengen

Zetpillen werken lokaal (b.v. aambeien) en systematisch (via het bloed)!!

Bij kinderen gebruikt men veel zetpillen, omdat het kind vaak niet wil eten als het ziek is en je bij kleine kinderen (ca 0,5 / 2 jaar) een pil dus niet naar binnen krijgt. Om het geneesmiddel toch toe te dienen wordt een zetpil genomen.

Paracetamol is bij overdosering een gevaarlijkere stof dan aspirine, van aspirine kun je meer van verdragen.

Zetpillen zijn er in verschillende grootte:

1. 2,3 ml (normaal)
2. 2,8 ml (voor veel werkzame stof; b.v. 1000 mg paracetamol)
3. 1,15 ml (voor kinderen)

Voor het opsteken van een zetpil, de zetpil even in de handen houden of even in water deppen. Dit vergemakkelijkt het opsteken.

Het maakt niet uit of je de zetpil met de punt opsteekt of met het platte gedeelte. Standaardmatig wordt de punt aangehouden.

Vulwaarde:

Het gewicht aan vet, dat 1 zetpil kanaaltje vult, wordt uitgedrukt in g of mg.

Verdringingswaarde:

Het gewicht van het vet dat verdrongen wordt door het geneesmiddel(en) en de hulpstof.

De plaats die alle stoffen (geneesmiddel en hulpmiddel) innemen uitgedrukt in g of mg.

Verdringingsfactor:

Het gewicht aan vet, dat door 1 gram geneesmiddel wordt verdrongen (dit is voor elk geneesmiddel verschillend; b.v. 1 g ZnO verdringt 0,25 g vet; 1 g paracetamol verdringt 0,65 g vet. 0,25 g en 0,65 g zijn de verdringingsfactoren) en worden aangeduid met de letter f.

De getallen hoef je niet te leren, je vindt ze op het bord in het praktijklokaal.)

Overmaat:

Bij zetpillen moet men altijd een overmaat maken, in verband met gietverliezen (zie bord in praktijklokaal).

Zetpillen worden gegoten. Het vet wordt voorzichtig gesmolten op een waterbad; het vet wordt l.a. (= lege artis) gemengd met het geneesmiddel en bij stoltemperatuur (34 – 36 °C) giet men de zetpil, met een "kop" i.v.m. krimpen. Het vet moet voorzichtig worden gesmolten, want als het vet te heet is:

1. stolt het niet snel genoeg.
2. vet kan bij hoge temperaturen ontleden.(bv frituurvet).
3. sommige geneesmiddelen kunnen niet goed tegen (heet) verwarmen

Aandachtspunt bereidingswijze zetpil:

1. Zetpilvorm vullen met gesmolten vet met een kopje op de vorm, dit ter voorkoming van krimpgaten tijdens afkoelen.
2. De overmaat van gestolde zetpilbasis wordt na afkoelen afgeschraapt.
3. Zetpillen met krimpgaten worden afgekeurd

Voorbeeld:

R/ supp. I paracetamol 500 mg
II adeps solidus
m.f. dtd no 6

Adeps solidus zegt niets over de samenstelling, zegt alleen iets over de smeltemperatuur.

Bereiding:

1. kijk op het bord in het "bereiden lokaal" voor overmaat (t/m 6 supp, 5 overmaat, afronden op hele tientallen naar boven); hier 20stuks
2. weeg paracetamol af: $20 * 0,5 \text{ g} = 10,0 \text{ g}$
3. geef een voorstel voor de zetpilvorm: hier 2,3 ml (op de voorraaddoos staat vulwaarde 2,08 g)
4. zonder geneesmiddel zou je aan adeps solidus nodig hebben: $2,08 * 20 = 41,60 \text{ g}$ vet
5. paracetamol heeft een verdringingsfactor van 0,65 (zie bord)
6. hoeveelheid paracetamol dat het vet verdringt: $10,0 * 0,65 = 6,50 \text{ g}$
7. 6,50 g is de verdringingswaarde
8. hoeveelheid vet die je moet afwegen voor de zetpillen is $41,60\text{g} - 6,50\text{g} = 35,10 \text{ g}$

*Hoeveelheid basis = n * (vulgewicht – gewicht farmacon per zetpil * f)*

10. Weeg I en II af
11. Wrijf I zo nodig fijn
12. Verwarm II voorzichtig op waterbad tot juist gesmolten
13. Meng I en II l.a.
14. Giet bij stoltemperatuur (ca 34°C) de zetpillen onder voortdurend roeren (zo zakt het geneesmiddel niet naar beneden) en wordt het geneesmiddel homogeen over de zetpil verdeeld.
15. Controle: weeg na het stollen een zetpil. Deze zou moeten wegen: gewicht aan vet + gewicht aan geneesmiddel / aantal zetpillen = $35,10 \text{ g} + 10,00 \text{ g} / 20 \text{ st.} = 2,26 \text{ g}$
16. Bereken de fout in % (max. 3 % afwijking)

Fouten bij zetpillen:

Zetpillen zijn een gevaarlijke bereiding omdat er gemakkelijker ernstige doseringsfouten kunnen optreden:

1. Veel werkzame stof in de laatste zetpil: Oorzaak: te warm uitgegoten en niet gemengd tijdens het gieten
2. De werkzame stof zit in de punt van de zetpil: Oorzaak: te warm uitgegoten en wel goed gemengd tijdens het gieten
3. Rekenfout in verband met het vele rekenwerk
4. Onjuiste zetpilvorm

Om fouten zoveel als mogelijk te voorkomen neemt men de volgende maatregelen:

1. Zo klein mogelijke deeltjesgrootte (b.v. paracetamol 45 μ m). Nadeel stuiven door elektrische lading; kan voorkomen worden door en metalen mortier te gebruiken en meteen vet erbij doen.
2. Verwerp de laatste twee zetpillen.(nummer de strips)
3. Om een goede verdeling van een laaggedoseerd geneesmiddel in de basis te verkrijgen is toevoeging van een vulmiddel noodzakelijk. Daarom wordt aan een hoeveelheid geneesmiddel t/m 25mg , 100mg lactose monohydraat (180) per zetpil toegevoegd onder goed mengen.

Voorbeeld:

Ergotamine 1mg 100 * 1 = 100mg totaal nodig

Adeps solidus q.s.

m.f. supp. No. 100

lactose 100mg * 100 10.000 mg = 10g totaal nodig. Adeps solidus q.s. = quantum sufficiens = voldoende hoeveelheid

Bij adeps solidus moet je dus rekening houden met twee verdringingsfactoren (die van lactose en die van ergotamine).

4. Roeren tijdens het gieten, om de 2 gietbeurten omzwenken (LNA)
5. Onder de tuit vet smeren om druppels te voorkomen
6. Afdrogen onderkant waterbad, anders vermengen bij gieten de waterdruppels zich met het mengsel.

Een zetpil(vet) lost in petroleum ether op. Is de werkzame stof goed verdeeld in de zetpil, ontstaat de vorm van de zetpil als werkzame stof. Hierdoor kun je controleren of de zetpil goed gemengd is, nadeel is dat je de zetpil niet meer gebruiken kunt. Daarom neemt men meestal de laatste of voorlaatste zetpil die je toch al niet gebruiken kan.

Wanneer zetpillen doorgesneden moeten worden, snijd je ze in de lengte door met een warm mes door. In de breedte doorsnijden geeft ongelijke gedeelten.

- Lecithine maakt de massa vloeibaarder waardoor de massa beter te gieten is; b.v.bij 1gram paracetamol per zetpil wordt dit toegevoegd.
- *Vul alleen volle zetpilkanaltjes, vul bij twijfel geen kanaaltje.*

Berekening van het eindgewicht.

Na afloop van de zetpilbereiding wordt het theoretische eindgewicht (= wat de zetpillen moeten wegen) vergeleken met het praktische zetpilgewicht (= wat de zetpillen wegen).

alle afgewogen stoffen

Theoretisch eindgewicht = =g (= c)

Berekend aantal zetpillen

Praktisch eindgewicht = strip 12 volle zetpillen =g

strip 12 lege zetpillen =g -

gewicht van 12 zetpillen =g

gewicht van 1 zetpil =g (= e)

De afwijking = (c-e)/e * 100 % =%.

De eis is <= 3 %.

De afwijking is niet geschikt om te kijken hoe het geneesmiddel in de zetpil verdeeld is b.v. alleen in de laatste zetpil of dat het geneesmiddel naar beneden gezakt is.(petroleum aether methode geeft inzicht in verdeling). De afwijking geeft meestal ook niet aan of het juiste geneesmiddel is gebruikt Het is wel een geschikte controle op de zetpilvormvorm die gebruikt is.

Een zetpil hoeft niet in de koelkast bewaard te worden, koel bewaren betekent bewaren bij keldertemperatuur: 8 – 15°C.

Als basis voor een zetpil kan elk vet genomen worden, meestal vet dat bij 35°C smelt.

- PEG zetpillen smelten niet, maar lossen op in het vocht in het rectum (tropenzetpillen)
- Triglycerida saturna media (= migliol 812) toevoeging verlaagd het smeltpunt van zetpillen
- Colloïdaal silicium dioxide (= aërosol 200v) voorkomt agglomeraten
- Soja –lecithine toevoeging verlaagt de viscositeit van de zetpilmassa.
- De toegestane gewichtsafwijking van zetpillen is 3 %.

Hoofdstuk 8 Dermatica

Unguentum = zalf.

Een zalf is een geneesmiddelvorm waarbij de werkzame stof gemengd is met een weke hydrofobe basis, bedoeld om op de huid of slijmvliezen aan te brengen. (hydrofoob = waterafstotend, hydrofiel = waterlievend)

Als basis kan worden gebruikt:

1. vaselinum = aardolievet; synthetisch vet
flava = gele vorm is onzuiverder dan album (= wit).
Vaselinum neemt bijna geen water op (2 %)
2. dierlijke vetten
b.v. adeps suillus = varkensvet (neemt bijna geen (5 %) water op)
3. plantaardige vetten
b.v. arachidis olie = pinda (noot) olie
olivae oleum = olijfolie (neemt minder 5 % water op)

Wassen:

Wassen zijn vetachtige stoffen met een redelijk water opnemend vermogen (ca 40 %).

b.v. adeps lanae = wolvet; cera alba (witte bijenwas); cera flava (gele bijenwas).

Zalfregels voor het verwerken van vaste stoffen in de zalfbasis:

1. Indien de stof oplost in de zalfbasis: oplossen zo nodig onder zacht verwarmen (mits de stof tegen verwarmen kan).
2. Indien de stof niet oplost in de zalfbasis: fijnwrijven tot poeder (90 µm), l.a. mengen met de zalfbasis in gelijke delen.
3. Smeltzalven roeren tot bekoelen.

Mengsels van vetten hebben betere eigenschappen (smeerbaarheid, voelen minder vettig aan).

Het wateropnemend vermogen van mengsels van vetten is veel groter dan de afzonderlijke bestanddelen doen vermoeden.

b.v. R/ vaseline 100 g (neemt 2% = 2 g water op)

R/ adeps lanae 100 g (neemt 40 % = 40 g water op)

R/ adeps lanae

Vaseline

S/ Gelijke delen tot 100g (neemt 200 % = 200 g water op)

Gemicroniseerde stoffen.

Deze worden op een bijzondere manier verwerkt met de vetbasis:

1. Vet uitwrijven in een stenen mortier (5-10voudige hoeveelheid t.o.v. de werkzame stof)
2. gemicroniseerd poeder op de vetbasis strooien
3. Met vettige stamper mengen (voorkomt agglomeraten).

Zalfregels:

- Zalfregel 1.
Deze verdient altijd de voorkeur immers zo is de stof het meest fijn verdeeld .
De werkzame stof is moleculair verdeeld (opgelost).
- Zalfregel 2.
De werkzame stof is l.a. afgewreven.

De kwaliteit van een zalf kan men controleren door een beetje zalf tussen twee glasplaatjes (objectplaatjes) te persen en visueel te beoordelen op eventueel aanwezige deeltjes.

De te verwerken stoffen:

- Acidum salicylicum = salicylzuur, verweekt de huid, hierdoor neemt het penetratievermogen toe. Werkt huidgroeibevorderend bij concentraties ≤ 4 %. Werkt huidgroeiremmend bij concentraties > 4 %. b.v. als wrattenzalf (20%). Dit wordt verwerkt via zalfregel 2.
- Ureum, wordt opgelost in anderhalf maal zijn gewicht aan water en heeft een penetratieverhogend effect. Werkt vochtinbrengend, lost goed op in water, zo mogelijk zalfregel 1 gebruiken.
- Bijnierschors hormonen (bv Hydrocortison) zijn onderverdeeld in 4 sterkte klassen, toenemend in werkzaamheid. Cortico's werken ontstekingsremmend.
- Gemiconiseerd poeder (ca 10 μm), verwerking volgens zalfregel 2. Het wordt tussen twee zalflagen gestrooid.
- ZnO (= zinci oxidum, zinkoxide) indrogend effect en heeft een licht antimicrobiële werking. Werkt drogend (trekt vocht aan) b.v. billenzalf.
- Bij het toepassen van zalfregel 2 lukt het niet altijd puntjesvrij te werken. Deze verdwijnen bijna altijd door het gebruik van de zalfmolen.

Bij de eerste twee zalfmengingen is gelijke hoeveelheden en het 3 keer omscheppen belangrijk. Bij de allereerste zalfmenging, is het beter een te kleine hoeveelheid vet (b.v. vaseline) te nemen. Dan werkt deze niet als glijmiddel. Hierdoor zijn de korreltjes beter van elkaar te scheiden waardoor je minder agglomeraten krijgt. Om en tussen de korreltjes bevindt zich dan een vetlaagje.

Crèmes:

Een creme is een mengsel van vet, water en een zeep (emulgator) en is bedoeld om op de huid aan te brengen. De emulgator zorgt er voor dat er geen fasenscheiding optreedt.

Bestanddelen van een creme:

1. Water
Water is een dipool (= heeft een plus en een min pool).
Vooral ionogene stoffen lossen hierin op.
Stoffen die een lading hebben (= ionogene stoffen) b.v. Na^+Cl^- gaan graag tussen de moleculen zitten.
Water is hydrofiel (= waterminnend).
2. Vetten
Vetten zijn koolwaterstofketens en lossen slecht in water op (lipofiel). Ze zijn van plantaardige of dierlijke afkomst; b.v.: vaseline, arachidis olie.
Vetten kunnen rans worden (= bederven).
3. Zeep
Een zeep is een stof die in water opgelost schuimt.
Chemisch is een zeep een molecuul dat een vet en water oplosbaar deel heeft.
Een zeep is een emulgator en heeft een waterlievende (hydrofiële) oplosbaar deel (kop) en een niet wateroplosbaar deel, het vetoplosbare deel, de hydrofobe (lipofiele) staart.

- Als men een zeep in water brengt, voelt het lipofiele deel van de zeep zich niet op zijn gemak in de waterfase. De zeepmoleculen verzamelen zich aan het oppervlak (schuimen)
- Voegt men ook een vet toe, ontstaat een crème. De lipofiele deeltjes voelen zich niet prettig in water, ze worden niet tot de waterfase aangetrokken.
- De vetbolletjes kunnen niet meer samenvloeien (= ontmengen)

Het verschil tussen vast vet en olie is de temperatuur (denk aan frituurvet). Ook de verzadiging (geen dubbele bindingen in de koolstofketen of met dubbele bindingen in de koolstofketen) van de vetten speelt een rol bij de consistentie. Verzadigde vetten zijn vaak harder.(gehard vet)

Bereiding van een crème:

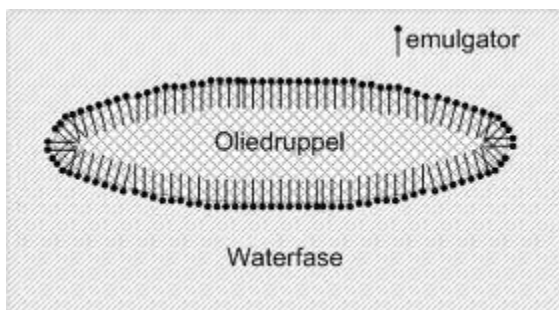
1. Weeg het vet en de zeep af, breng over in een metalen bakje en zet op het waterbad tot 70°C. (= I, vetfase)
2. Kook overmaat water, meet benodigde hoeveelheid af, breng over in een erlenmeyer, los conserveermiddel hierin op (dek erlenmeyer af met horlogeglas) en laat afkoelen tot 70°C. (= II, waterfase) Het conserveermiddel conserveert de waterfase.
3. Meng I en II en roer tot bekoelen, vul het verdampte water aan.

Bijzonderheden:

- Meestal is de zeep “vetachtig” en gaat deze bij de vetfase b.v. lanette SX, cera cetomacogolis emulsificans
- Sommige conserveermiddelen zijn vluchtig met waterdamp, vandaar de erlenmeyer afdekken met een horlogeglas.
- Het water van de crème moet vooraf gekookt zijn om micro-organismen te doden.
- Een crème wordt afgeleverd in een tube (i.v.m. bacteriegroei vooral in de waterfase)

Er zijn twee typen crèmes:

- 1 Olie in water.
- 2 Water in olie.



Werkzame stoffen kan men:

- Oplossen in de waterfase bij de bereiding (mits de stof tegen verwarmen tot 100°C kan)
- Oplossen in de vetfase bij de bereiding (mits de stof tegen verwarmen tot 70°C kan)
- Stof fijnwrijven tot 90 µm en afwrijven met crème (zalfregel 2)
- Oplossen in een klein beetje water of olie en deze aan de kant en klare creme toevoegen (overleg over extra water, vet). Of olie of vet gebruikt is, ligt aan de continue fase van de crème.

Bestanddelen van een creme:

1. Cremor Lanette I bevat:

- Cera lanette sx
Dit is een sterke zeep (een sterke zeep is onverenigbaar met kationogene (= positief geladen deeltjes) stoffen)
- Solutio sorbitol
Dit is een suikeroplossing die niet kan bederven; zorg ervoor dat de creme niet snel uitdroogt.
- Decylis oleas. Dit is een waschtig vet.
- Acidium Sorbicum
Dit is een wateroplosbaar conserveermiddel dat vluchtig is met waterdamp. Hiervoor moet je de erlenmeyer afdekken met een horlogeglas.

Cremor Lanette II bevat dezelfde stoffen als Cremor Lanette I, alleen bevat deze meer zeep en vet.

De creme is dikker en kan meer stof opnemen. De crème breekt minder makkelijk en wordt dus gebruikt als je veel vaste stof of zouten moet verwerken.

Cremor Cetomacrogolis is een synthetische zeep (Cera Cetomacrogolis Emulsificans) die geen onverenigbaarheden kent. Het breekt sneller als Lanette crème. Het is onverenigbaar met hoge concentraties fenolen.

Cremor Cetrimide De zeep is een cetrimidum, het is een stof die en zeepeigenschappen en conserverend werkt. Alle zepen hebben conserverende eigenschappen, bij lanette wordt de zeep door het vet opgenomen, maar bij cetrimide heeft zeep over, het schuimt nog.

Wanneer we het hebben over cremor lanette, wordt lanette I bedoeld, mits veel werkzame stof verwerkt moet worden.

OOGDRUPPELS

Oogdruppels zijn een bereidingsvorm bedoeld voor in het (zieke en/of beschadigde) oog. Bij voorkeur zijn dit ware oplossingen.

Voor oogdruppels gelden aanvullende eisen:

1. ze moeten steriel zijn (d.w.z. vrij van bacteriën)
2. ze moeten vrij van stofdeeltjes zijn
3. ze moeten isotoon zijn (= gelijke zoutsterkte als het oog hebben, 0,9% NaCl-oplossing)
4. pH moet gelijk aan traanvocht zijn (zuurgraad ≈ 7)
5. ze moeten geconserveerd zijn, d.w.z. met een conserveermiddel (= een bacteriedodend middel)
6. max 10 ml per flesje

Een examenvraag kan zijn aan welke eisen oogdruppels moeten voldoen.

Ad 1. Sterilisatie; bacteriën en eitjes worden gedood

Sterilisatie: kiemdodend (bacteriën worden pyrogenen)

Steriele voorwerpen moeten in een dubbele verpakking afgeleverd worden; b.v. zakjes in een doos.

Het doden van bacteriën (= steriliseren) kan volgens de Farmacopee editie 7.2 op de volgende wijze:

1. Gamma sterilisatie = γ -straling = radio-actieve straling

Deze methode is niet geschikt voor metalen voorwerpen omdat:

- alleen 1 zijde bestraald wordt doordat metaal de straling vasthoudt; is dus niet bacteriedodend
- word zelf radio-actief

De sterilisatie vindt plaats in fabrieken.

Het wordt gebruikt voor verbandmaterialen en spuiten e.d.

2. Droge hitte (hete luchtsterilisatie); 2 uur op 160° C.

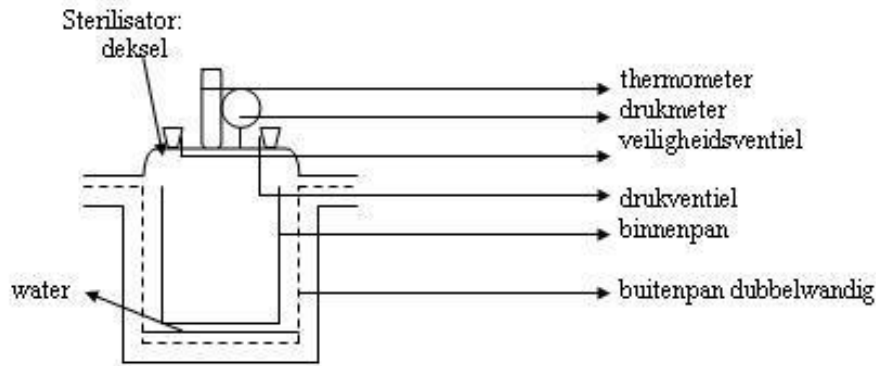
Het duurt even voordat het voorwerp de temperatuur van 160° C bereikt heeft (dit is niet bij deze 2 uur inbegrepen, moet nog apart erbij geteld worden).

Vooraf geschikt voor metalen i.v.m. de warmtegeleiding van metalen. Hoestdranken en b.v. levensmiddelen zijn niet geschikt omdat deze de temperatuur gedurende 2 uur niet kunnen verdragen.

3. Stoomsterilisatie; 15 minuten bij 121°C bij 1 atmosfeer overdruk.

Stoomsterilisatie is een heel intensieve warmtebron omdat water (stoom) de warmte goed geleidt.

Het natte sterilisatie proces is een effectiever dodingmechanisme omdat het doordringende vermogen hoger is van de hete condenserende stoom onder druk.



De lucht moet volledig verwijderd zijn alvorens het sterilisatieproces (15 min 121°C, 1 atmosfeer overdruk)

De binnenpan van de sterilisator zorgt dat het te steriliseren flesje b.v. niet in het water te staan komt.

Het veiligheidsventiel is niets anders dan een rubberen dopje. Als de druk te hoog wordt breekt dit. Zou dit niet aanwezig zijn of

goed functioneren kan de ketel ontploffen.

Bij oogdruppels wordt 15 minuten aangehouden bij stoomvorming en duurt het ca 5 minuten voordat de sterilisator warm genoeg is.

Bij infusen is een grotere opwarmtijd nodig. (15 + 10 minuten)

In de apotheek wordt de sterilisator het meest gebruikt omdat veel medicijnen/stoffen tegen verwarmen tot 121°C onder 1

atmosfeer overdruk bestand zijn.

Voor de autoclaaf bestaat zogenaamde autoclaafband; dit wordt zwart gestreept als het in contact is geweest met stoom en een

temperatuur van 100°C. Als de tape zwart gestreept is wil dit echter niet zeggen dat het flesje e.d. 15 minuten gestoomd zijn.

Het drukventiel moet goed stomen voordat het dichtgedraaid wordt, dit moet omdat lucht van de binnenpan nog moet ontsnappen.

De werking van het drukventiel van de sterilisator: om excessief hoge druk af te voeren



Sommige stoffen kunnen niet tegen een temperatuur van 121°C, 1 atmosfeer overdruk. (Denk aan vluchtige stoffen of adrenaline dat bij 40°C ontleedt).

Deze kan men dus niet steriliseren met bovengenoemde methoden (zie voor sterilisatiegeschiktheid de Martindale: sterilisation by

autoclavation (= sterilisator; dus stof kan tegen een temperatuur van 100°C) / sterilisation by filtration).

4. Sterilisatie met gas.

Als een stof niet tegen verwarmen kan moet men een andere sterilisatiemethode gebruiken. Deze zijn echter niet 100 % veilig.

1. filtreren door 0,2 μm filter; deze laat geen bacteriën door: 24 uur in de koelkast houdbaar (borrelpunttest). Dit noemt men een aseptische bereiding
2. ½ uur in stromende waterdamp bij 100°C, conserveermiddel en filtratie door een membraanfilter $\leq 1.2\mu\text{m}$ (is een oude, maar nog steeds toegepaste methode voor oogtt). = stromende waterdamp methode is door het LNA gevalideerd



Ad 2. LAF-kast: Laminair Air Flow kast = gelaagde luchtstroom

Gebruik:

1. laat de kast 10 minuten aanstaan.
2. maak de kast schoon met 70 % alcohol ket.
3. was de onderarmen schoon en draag geen sieraden en doe alle sieraden af
4. leg alle spullen na afnemen met alcohol ket. 70 % in de LAF-kast aan de zijkanen.
5. wacht weer 10 minuten
6. ga zitten
7. als je met je handen in de kast zit, mag je er niet meer uit
8. volgens protocol mag je niet achter elkaar alles in de kast zetten want dan blaast de luchtstroom niet goed de lucht langs de flesjes weg. Neem eerst kleine flesjes en daarna grotere.

Achter de kast zit een filter van 0,2 μm voor de motor.

Voordeel: stofvrij werken

Nadeel: alles blaast in je gezicht

Type kasten:

1. LAF kast klasse 1 :Lucht wordt naar de bereider toe geblazen. hier wordt het product beschermd.
2. LAF kast klasse 2 :Lucht wordt naar beneden geblazen en naar buiten afgevoerd.Hier wordt het product en de bereider beschermd.

Hoe minder stof, hoe beter de werkwijze !!

Ook een oogwassing met in de LAF-kast bereid worden. Bij twijfel altijd in de LAF kast werken.

Op de werkvloer staat de LAF-kast zo dicht mogelijk bij de werkplek omdat hij zo meer gebruikt wordt als dat de kast ergens apart staat.

Het filter van de kast dient 1 keer per jaar gecontroleerd te worden.

Ad 3. De osmotische waarde

De osmotische waarde van een oplossing is het aantal deeltjes per milliliter (= zoutsterkte).

Deze is bij lichaamsvloeistoffen van belang. (0.9% NaCl of 5% Glucoseoplossing zijn iso-osmotisch)

Het water verplaatst zich naar de hoogste zoutconcentratie door een semi-permeabele wand.

Voorbeelden van een semi-permeabele wand zijn het oogvlies en de celwanden.

Voorbeelden isotonische oplossingen:

- 0.9% NaCl (9g NaCl/1000 ml)

- 5% glucose oplossing (50g glucose/1000 ml)

- 0.45% NaCl/ 2.5% glucose oplossing (4.5g NaCl/1000 ml & 25g glucose/1000 ml)

Ad 4 Zuurtegraad.

De oogdruppels moeten dezelfde zuurtegraad (pH) hebben als oogvocht.

Het pH kan variëren tussen de 0 en 14.

De pH van geconcentreerd zoutzuur varieert tussen de 0 en 1.

De pH van azijnzuur 3 % (= huishoudazijn) is ca 2.

De pH van kraanwater is ca 7.

De pH van zeep of shampoo is ca 10.

De pH van geconcentreerde natronloog is ca 13 – 14.



Moeten oogdruppels pH 7 zijn? Nee, niet altijd. Het kan ook anders zijn.

Sommige stoffen lossen slecht op in zuur of basisch milieu en sommige stoffen ontleden in zuur of basisch milieu vandaar dat oogdruppels soms zuur of basisch zijn.

Het liefst zijn oogdruppels neutraal van pH.

Om ook de pH constant te houden wordt een buffer gebruikt (een buffer werkt als een stootbuffer van een trein; in de bumper zit in een veer die iets ingedrukt kan worden waardoor de trein onbeschadigd blijft).

Een buffer is een mengsel van:

1. een zwak zuur met zijn sterk zout (zwak zuur met geconjugeerde base)
2. een zwakke base met zijn sterk zout (zwakke base met geconjugeerd zuur)

Het zwakke zuur is gedeeltelijk gesplitst en het zuur is helemaal gesplitst.

Traanvloeistof is isotoon en heeft een (beperkte) bufferende capaciteit, daarom moeten oogwassingen isotoon zijn en mag een oogdruppel zwak zuur/ base zijn.

Ad. 5 met een conserveermiddel

Een conserveermiddel is een stof die NIET schadelijk is voor het lichaam (in dit geval voor het oog) maar wel schadelijk is voor de bacterie.

Bacteriostatisch: remt de groei van de bacterie

Bactericide: doodt de bacterie

Voorbeelden:

- phenyl hydrargyriboras = kwikverbinding (Let op: kwikverbindingen absorberen aan een blauw rubberen opzetstukje, dus bij kwikverbindingen altijd het witte opzetstukje gebruiken.)
- benzalkoniumchloride 0,01% = zeep.(Let op: trekt zeer sterk water aan, daarom staat in de kast altijd de oplossing benzalkoniumchloride 50 %).
- Natriumedetaat (EDTA).Deze stof bindt metalen ionen en versterkt de conserverende werking. Het wordt vaak extra toegevoegd. Dit middel helpt doordat bacteriën metalen nodig hebben voor de groei. Krijgen ze deze niet, gaan de bacteriën dood. Metalen zijn vaak katalysatoren van oxidatiereacties

Ad 6. Een flesje van 10 ml (1 ml is ca 20 gtt) geeft 10 * 20 gtt = 200 gtt.

Sine conservans = zonder conserveermiddel wordt vaak bij minimis (eenmalige verpakkingen) gebruikt. Minimis is vaak goedkoper voor huisartsen omdat deze vaak maar een kleine hoeveelheid druppels nodig hebben en een 10 ml flesje maar een maand houdbaar na aanbreken.

Een flesje van 10 ml steriele oogdruppels zonder conserveringsmiddel mag 1 week gebruikt worden mits in de koelkast bewaard.

Voorbeeld van oogdruppels:

Voorbeeld 1:

R/ phenylhydragyri biras 40 mg conserveermiddel

Aqua pur ad 1000 ml basis

S/ fenylmercuri-oplossing 40 mg /ml

Toepassing:

Dit wordt gebruikt als basisoplossing om oogdruppels te maken. Let op: het is een kwikverbinding en kwikverbindingen absorberen aan blauw rubber.

Dient als contactlensvloeistof (spoelvloeistof) bij harde lenzen. Zachte lenzen absorberen de kwikverbinding.

Voorbeeld 2:

R/ atropini sulfas 1 g werkzame stof, werkt pupilverwijdend

Acidum boricum 2 g pH instelling (= zuurtegraad)

Benzalkoniumchloride 10 mg conserveermiddel

Natrii edetas 100 mg complexvormer, versterkt de werking van het conserveermiddel

aq. pur. Ad 100 ml basis / oplosmiddel

S/ atropine oogdruppels 1 %

Toepassing:

Werkt oogpupilverwijdend, hierdoor kan de arts m.b.v. een oogspiegel de kwaliteit van de bloedvaten van het oog bekijken.

Parenteralia

Parenteralia zijn een bereidingsvorm bedoeld om direct in de bloedbaan te worden geïnjecteerd (o.a. injecties en infusen).

Het water dat gebruikt wordt bij de productie van parenterale toedieningsvormen is aqua bidestillatum (= aqua ad injectionum).

Dit water moet, om bacteriegroei tegen te gaan, continue bewaard worden op 70 °C.

Infusen worden na productie geschouwd. Dit wil zeggen dat de infusen bekeken worden onder U.V.-licht. De stofdeeltjes zijn dan goed te zien.

Aan parenteralia worden zeer strenge eisen gesteld:

1. steriel
2. vrij van stofdeeltjes
3. isotoon
4. gelijke pH (= isohydrisch)
5. kleiner of gelijk aan 15 ml mag geconserveerd zijn
6. pyrogeenvrij

Ad 5.

Grote volumina parenteralia mogen niet geconserveerd worden omdat de zieke patiënt dan teveel conserveermiddel binnenkrijgt.

Niet geconserveerde parenteralia mag men na aanprikken 24 uur gebruiken (bewaren in de koelkast). Niet aangeprikt zijn ze ongeveer drie jaar houdbaar. (zie expiratie datum)

Ad 6.

Pyrogenen zijn stukken van bacteriën, zij kunnen een koortsreactie veroorzaken (temperatuur verhogen).



Een 0,2 µm filter wordt ook wel een HEPA-filter (High Efficient Particulate Air) genoemd.

Filtratie voor oogdruppels mag (omdat alleen stof verwijderd wordt) ook door een 1,2 µm filter.

Nadelen van parenteralia:

- Infectie kan ontstaan
- Irritatie van de huid kan ontstaan
- Toevoer kan verstopt raken

Veiligheid: op het etiket van gevaarlijke stoffen kan met R en S zinnen tegenkomen.

R: danger = het risico van de stof, b.v. etsend

S: safety = beschermende maatregelen die nodig zijn, b.v. draag handschoenen.

X: geeft aan dat deze stof schadelijk is

EDTA werkt conserverend omdat bacteriën niet kunnen groeien zonder sporenelementen zoals Na, K en Fe.

Receptvoorbeelden:

Verwarm en bewaarvloeistof voor zachte lenzen

R/ Natrium chloridium 9 g

Aqua ad 1000 ml

Bijzonderheden:

- Filtratie door 1,2 µm filter
- Na opening 1 week houdbaar in de koelkast (geen conserveermiddel in het bovenstaande recept).
- Sterilisatie: 15 min op 121 °C en 1 atm.
- Nadeel: korte houdbaarheid
- Voordeel: geen conserveermiddel

Reinigings- en bewaarvloeistof voor harde lenzen

R/ Borax 1 g pH instellen

Na Edetaat 1 g versterkt de werking van het conserveermiddel

Zeep (hier gebruikt octoxydum 9) 5 g reinigings- en ontsmettingsmiddel

Solutio benzalkoni 100 mg/ml FNA ad 1000 ml conserveermiddel en basisvloeistof

Bijzonderheden:

- Na opening 1 maand houdbaar bij kamertemperatuur
- Filtratie door 1,2 µm filter
- Sterilisatie: 30 minuten op 100 °C (i.v.m. het aanwezig zijn van het conserveermiddel)

HBO Leerstof Farmaceutisch Consulent.

Een capsule bestaat uit twee delen: de capsule body (onderkant) en de capsule kap (bovenkant).

Bij sommige stoffen kan geen Avicel PH102 gebruikt worden. Dit is het geval als de stromingseigenschappen slecht zijn. (b.v. dexamethason, prednison). Hiervoor wordt het primojel-capsulevulmengsel FNA gebruikt. Primojel-capsulevulmengsel bestaat uit zwaar calcium waterstoffosfaat, een zetmeelverbinding en Aerosil.

Voor vergiften wordt vaak de oplosmethode toegepast bij het vullen van capsules. De sterk werkende stof wordt in het snel verdampend oplosmiddel opgelost, waarna met de vulstof gedempt wordt (dempen = mengen totdat het poeder volkomen droog is en de geur van het oplosmiddel niet meer waarneembaar is). De oplosmethode mag alleen gebruikt worden als het protocol gevalideerd is (= opgenomen in het FNA).

Dermatica = deze zijn bedoeld voor toepassing op de huid of op de slijmvliezen, meestal voor een plaatselijk effect. Soorten:

1. oplossing (= solutio)
 2. zalf (= unguentum)
 3. pasta
 4. creme (= cremor)
 5. smeersel (= liniment, emulsie voor gebruik op huid)
 6. schudsel (= lotio, suspensie voor gebruik op huid)
 7. gel (= mucilago)
 8. collodium (= wordt gebruikt als aanstipvloeistof)
- Een basiscreme bevat nog geen geneesmiddel.
 - De zalfmolen is een hulpmiddel bij het dispergeren (fijn verdelen) van onoplosbare stoffen in de zalfbasis.
 - Als een vette zalf voor minimaal de helft uit vaste stof bestaat, heet deze zalf een pasta.
 - Crèmes zijn emulsies.
 - Een W/O creme wordt ook wel een vette creme of hydrofobe creme (= niet waterafwasbaar) genoemd.
 - ZOK-zalf = zinkoxide-kalkwaterzalf. Dit is een W/O creme met een verzachtende en koelende werking.

- Conserveermiddel dient om bederven te voorkomen (b.v. sorbinezuur) de waterfase moet geconserveerd worden.
- Om de creme stabieler te maken, zodat hij niet gaat schiften, worden stabilisatoren toegevoegd, b.v. Decyloleaat is een humectans, d.w.z. hij verzorgt de huid en houdt de huid soepel. (een wasachtige stof)
- Een emulgator bindt het water met de olie (b.v. een zeep).
- Acidum sorbicum is vluchtig in waterdamp.
- Sorbitol is een suiker, dit geeft een stabiele samenstelling.
- Lypofiel denk aan boter.
- Hydrofiel denk aan melk.

De HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance)

De HLBwaarde van een zeep is de verhouding tussen zijn hydrofiele en lipofiele eigenschappen.

Griffin (1947)

HLB= $20 \times \frac{\text{moleculaire massa van het hydrofiele deel van het molecuul}}{\text{moleculaire massa hele molecuul}}$ = $20 \times \frac{M_h}{M}$

Het resultaat is een getal tussen 0 en 20.

0= compleet vetminnend

20= compleet hydrofiel

De HLB waarde kan de eigenschappen van de zeep voorspellen:

0-3= schuimremmend effect

4-6= w/o zeep

7-9= bevochtigingsmiddel

8-18= o/w zeep

13-15= schoonmaakmiddel

10-18= solubilizer of hydrotrope (component die hydrofobe stoffen in water solubiliseerd).

Zetpilbases zijn te verdelen in twee hoofdgroepen:

1. lipofiele basis

vast vet = adeps solidus, verzamelnaam voor vetten die een smelttraject hebben van 33 -36 °C.

2. hydrofiele basis

macrogolen, polyethyleenglycolen (PEG)

Achter macrogol staat vaak een nummer, macrogol 4000, 4000 geeft de molecuulmassa aan van macrogol. 1500 is vrij zacht en 4000 of 6000 zijn vrij hard.

Voornaamste hulpstoffen bij zetpillen zijn:

1. Miglyol 812, smeltpuntverlaging van zetpillen, worden snel zacht in het lichaam.

2. Aerosil, bij fijnwrijven

3. Lactose, als werkzame stof < 25mg is wordt dit met lactose gemengd om een goede verdeling in de zetpillen mogelijk te maken, per zetpil 100mg lactose toevoegen.

4. Sojalecithine, bij grote hoeveelheid vaste stof om de massa gietbaar te houden

Een zetpil heeft een gewicht van 1 tot 3 gram.

Klyasma's zijn oplossingen of suspensies voor eenmalig gebruik met een volume van 3 tot 40 ml. Microklyasma's zijn klyasma's van 3 tot 10 ml en worden rectaal (via de anus) toegediend. Vaak wordt er iets overmaat vloeistof in de clyasmaflacon gedaan ivm het achterblijven van een residu. (zie FNA) Een klymaflacon is een hulpmiddel om de vloeistof of suspensie in te brengen.

Zetpillen met een macrogolbasis moeten tot een hogere temperatuur verwarmd worden om dat het smeltpunt hoger ligt. Men maakt ze in een afgesloten fles of spuitfles omdat ze veel water aantrekken. Ook moeten ze heel langzaam worden afgekoeld, omdat deze zetpillen anders barstjes gaan vertonen. Het gieten gebeurt altijd met een spuitfles.

De gelatine-glycerolbasis (glycerine/glycerol/water) wordt ook wel gebruikt voor vaginale toedieningsvormen, ovula. Ze zijn eivormig en worden gegoten in zetpillen van ongeveer 5 ml. Het is een hydrofiële basis. Voorwaarde voor de geneesmiddelen is dat ze oplossen in het vaginale milieu en geen irritatie geven.

Veiligheid bij bereidingen.



Op dit moment staat de veiligheid van de bereider in de belangstelling.

Vroeger stond de wens van de arts en de patiënt centraal.

Bij bereidingen geldt nu:

1. Is het een logisch (= rationeel, denk je dat het werkt of is het redelijk) recept
2. Is er geen gevaar voor de bereider (gevaarlijke stoffen: teer, boorzuur e.d.)
3. Is er een vervanger (specialité) zodat gevaar voorkomen wordt of is er een standaard sterkte
4. bedenk, als vervanging (substitutie) niet gaat, veiligheidsmaatregelen (b.v. handschoenen, veiligheidsbril, mondkapje, afzuiging).

Veiligheid van de te verwerken stoffen.

Werk altijd zo schoon als mogelijk.

Vaak staan op de 'bijsluiter' van chemische stoffen:

1. R-zinnen (danger); geeft gevaar aan
2. S-zinnen (safety); geeft aan welke veiligheidsmaatregelen je moet nemen.

Je kan jezelf beschermen door:

1. Netjes, schoon en hygiënisch werken.
2. Mondkapje
3. Handschoenen
4. Stofafzuigkast (zuigt lucht door 0,2 micrometer filter)
5. Zuurkast (zuigt lucht naar buiten)

De M AC waarde(maximaal aanvaardbare concentratie) geeft aan hoeveel stof / damp er in de lucht aanwezig mag zijn zonder dat dit schadelijk is voor de gezondheid.

DEMPEN(= oplosmethode FNA)

Soms kan men twee poeders, die slecht mengbaar zijn, op een heel elegante manier toch mooi homogeen krijgen.

b.v. R/ menthol (ruikt sterk, kleverig, vet poeder)

talcum

m.f.l.a. mentholtalk (wordt gebruikt als strooipoeder bij jeuk)

In de mortier mengt dit niet goed.

Bereiding:

- Breng de menthol over in een stenen mortier.
Los deze op in een scheut alcohol 96 %.
Menthol Lost op in alcohol
- Het moet in ieder geval een oplosmiddel zijn waar de werkzame stof in oplost en dat snel verdampt.
- Demp dit met het talkpoeder; veel vulstof erbij doen, vaak de helft of alles.
 - Wrijf dit, onder voortdurend omscheppen met een kaartje totdat de alcohol verdampt is.
 - Zeef door zeef 90 µm
 - Schematisch wat er gebeurt: het farmacon wordt gelijkmatig verdeeld over het vulstof (homogene verdeling)
 - Let op tijdens de bereiding van het verdampen van het oplosmiddel: voortdurend omscheppen

Vergiften.

Vergiften zijn gevaarlijke stoffen omdat zij sterk werkzaam zijn. Voor de bereider kan dit soms extra risico's opleveren indien hij deze stof verwerkt.

Vergiften zijn:

1. Alle OW middelen al dan niet in farmaceutische vorm.
2. UR geneesmiddelen in een ziekenhuis, buiten de apotheek.
3. Alle grondstoffen gebruikt voor de bereiding van geneesmiddelen in ondeskundige handen.

Vergiften mogen in de apotheek achter slot en grendel bewaard worden. (is niet meer verplicht)

Bij het verwerken van sterk werkende stoffen moeten wij extra alert zijn.

Er gelden de volgende extra handelingen:

1. De berekening van de benodigde hoeveelheid moet gebeuren door een apotheker (voorraadbereiding) of aangewezen assistente (recept)
2. De weging moet gecontroleerd worden door een apotheker (voorraadbereiding) of aangewezen assistente (recept)



Sommige stoffen zijn mutageen (= vruchtbeschadigend) en of carcinogeen (= kankerverwekkend)

Omgang met deze stoffen verdient extra aandacht.

In de apotheek zijn de schadelijke stoffen ingedeeld in niveau 1 stoffen (= schadelijke stoffen), en niveau 2 stoffen (carcinogeen en of mutageen).

Indien men altijd schoon, netjes en lege artis werkt zijn de risico's van deze stoffen, zeker in een apotheek, beheersbaar. Dit neemt niet weg dat men altijd naar vervangende preparaten kan omkijken, indien dit de patiënt niet schaadt.

FACTORISEREN

Het rekening houden met het werkelijke gehalte van een werkzame stof

Bestelt men bij de slager 100 gram schouderkarbonade dan krijgt men helaas geen 100 gram vlees. Een gedeelte van de karbonade is immers bot of rib. Wil men echt 100 gram vlees dan zal de slager een grotere karbonade moeten geven.

Bij geneesmiddelen geldt ongeveer hetzelfde.

Het gehalte van het werkzame bestanddeel in het geneesmiddel mag in het algemeen maximaal 10 % afwijken van wat opgegeven is. Het gehalte van de grondstof is echter niet altijd 100 % en dat kan dan leiden tot afwijkingen in het geneesmiddel.

In het algemeen gelden gehaltegrenzen van maximaal +/- 3 % en als het analyseresultaat van de grondstof hieraan voldoet dan is er voldoende ruimte om de gehaltegrenzen van 90 – 110 % bij de bereiding te halen en is er geen correctie nodig.

Maar het kan zijn dat het werkelijke gehalte van een werkzame stof in de grondstof sterk afwijkt van 100%. Dit kan bijvoorbeeld liggen aan de aanwezigheid van verschillende onzuiverheden die in de grondstof kunnen voorkomen.

Het gehalte aan onzuiverheden zoals ontledingsproducten of syntheseonzuiverheden komen zelden boven de 1 á 2 % uit. Een andere onzuiverheid is bijvoorbeeld ethanol dat vaak als oplosmiddel bij de synthese van de werkzame stof wordt gebruikt en waarvan restjes achter kunnen blijven.

Maar de belangrijkste onzuiverheid iswater.

Een stof kan op verschillende manieren water bevatten. Hij kan water adsorberen (aan het oppervlak binden) maar hij kan ook water als zogenaamd kristalwater opnemen. Dat is water dat echt gebonden aan de werkzame stof.

Een voorbeeld van een grondstof met geadsorbeerd water is fenobarbitalnatrium. Deze kan tot 7% geadsorbeerd water bevatten

Voorbeelden voor kristalwaterbevattende stoffen zijn er veel. Kopersulfaat bijvoorbeeld. Watervrij kopersulfaat is kleurloos/wit. Maar kopersulfaat met 5 moleculen kristalwater is blauw gekleurd. Cobalt(II)chloride is blauw gekleurd als hij watervrij is, maar is kleurloos met een paar moleculen water eraan. Hiervan maakt men bijvoorbeeld mooi gebruik bij het droogmiddel Silicagel. Als de silicagel droog is dan is hij blauw gekleurd, maar heeft hij water opgenomen dan kleurt hij naar wit en weet je dat hij daarna geen water meer opneemt. Dan moet je hem drogen (de silicagel wordt weer blauw) en je kunt hem weer hergebruiken.

Als een geneesmiddel (te)veel water heeft opgenomen dan is het gehalte lager dan wanneer de stof droog zou zijn. Wordt hier bij de bereiding van geneesmiddelen geen rekening mee gehouden dan is de kans groot dat het gehalte van de werkzame stof in de bereiding niet klopt.

Het is daarom noodzakelijk om bij elke bereiding op het analyserapport van de werkzame stof na te gaan wat het gehalte is én wat het gehalte aan water is.

Bevat een stof kristalwater dan kan dat op een analyserapport op twee manieren weergegeven worden --het gehalte is opgegeven mét het kristalwater. Dit is het geval wanneer kristalwater zo stevig is gebonden dat een aparte eis voor het water niet nodig is. Bijvoorbeeld aluin. Dit bevat 12 moleculen kristalwater. De gehalte-eis is 99,0 – 100,5 % en deze stof kan gebruikt worden zonder omrekenen. --de gehalte-eis is bijvoorbeeld 98,0 – 102,0 % maar geldt voor de watervrije stof. Voor het water zijn aparte gehalte-eisen (boven-én ondergrens) opgegeven. Bijvoorbeeld bij morfinedydrochloride met 3 moleculen kristalwater. Deze stof kan water verliezen.

Het (kristal)water maakt hier deel uit van de chemisch zuivere verbinding en als voldaan wordt aan de gehalte eisen (voor de stof zelf én het water) dan kan deze grondstof gebruikt worden zonder omrekeningsfactor.

Anders wordt het wanneer er water geadsorbeerd is. Dit water is geen deel van de zuivere verbinding. Wanneer er (te)veel water aanwezig zou zijn dan wordt er te weinig werkzame stof in bewerking genomen.

De chemisch zuivere stof is dus de watervrije verbinding.

Voor deze grondstof zijn twee eisen opgegeven. Een voor het gehalte van de stof zelf (boven- en ondergrens) en een voor het watergehalte (alleen een bovengrens). Een voorbeeld is ergotaminetartraat. De gehaltegrenzen voor de watervrije stof zijn 98,0 – 101,0 % en voor het water maximaal 6,0 %.

Hier zal dus wel rekening gehouden moeten worden bij de bereiding. Het LNA heeft de grens waarbij gecorrigeerd moet worden bij +/- 4 % gelegd.

Stel het gehalte is 98,9 % en het watergehalte 5,0 %.

Het werkelijke gehalte zal dus ongeveer 5 % lager liggen dan bij een volledig droge stof.

Het werkelijke gehalte is dan: $98,9 * 100 - 5,0 = 94,0 \%$
100%

Dit is een afwijking van meer dan 4%.

En de correctie voor de af te wegen stof is 100/94,0

Dan zijn er nog stoffen met zeer ruime gehaltegrenzen dus (veel) groter dan +/- 4 %. Hier dient dus altijd gecorrigeerd te worden. Sommige stoffen hebben alleen een ondergrens zoals Oleoresina capsici. Bij de bereiding van Capsaïcinecrème wordt uitgegaan van een grondstof die 10 % werkzame stof bevat. Maar als uit het analyserapport blijkt dat de grondstof slechts 8,8% bevat (ondergrens 8,0 %) dan moet gecorrigeerd worden voor de inweeg met een factor 10/8,8.

Bij sommige stoffen tenslotte is de werkzame stof in verband met de stabiliteit wat verhoogd.

Cholecalciferolum densatum oleosum heeft gehaltegrenzen van 90 – 110 %. Bij een werkelijk gehalte van 2,12 x 10⁶ IE/g en een gedeclareerde sterkte van 2 x 10⁶ IE/g is de afwijking $2,12 / 2 = 1,06$ (= meer dan 4%) en moet dus gecorrigeerd worden met een factor 100 / 106

Samengevat:

--wordt een onder- en bovengrens aangegeven voor het watergehalte dan is de chemisch zuivere stof inclusief kristalwater. Voldoen de specificaties dan is omrekenen niet nodig.

--wordt een bovengrens aangegeven voor het water en is de afwijking van het gehalte daardoor meer dan 4 % dan is correctie noodzakelijk

--Gelden er zeer ruime gehaltegrenzen dan is correctie nodig, rekening houdend met het werkelijke gehalte van de stof.

Internationale Eenheden.

Sommige stoffen zijn niet helemaal zuiver te krijgen. De werkzame dosis wordt dan niet uitgedrukt in mg of gram, maar in IE (internationale eenheden) of IU (international units).

Vaak staat op de voorraadflacon, of in de Martindale de omrekeningsfactor.

GMP (Good Manufacturing Practice)

Het is belangrijk bij de productie van geneesmiddelen, zelfs in de apotheek, zijdelings te kijken naar de GMP normen. Immers ook in klein verband kan aan veel van deze normen voldaan worden. Geneesmiddelen zijn immers sterk werkzame stoffen, gegeven aan de zieke en vaak verzwakte medemens. Bij de productie kan men nooit zorgvuldig genoeg te werk gaan.

Grondstoffen (API's en excipients) worden ingekocht bij een betrouwbare leverancier. Bij binnenkomst komen de grondstoffen in quarantaine en worden zij geanalyseerd, en daarna vrijgegeven. Tijdens de productie worden PAT's (proces analytical technics) uitgevoerd om de kwaliteit te valideren. Het eindproduct wordt pas vrijgegeven uit quarantaine na analyse. De verpakking is zodanig deugdelijk dat verwisseling is uitgesloten.

De werkomgeving dient schoon en stofvrij te zijn (cleanroom, haarnet, schort, speciaal schoeisel). De gebruikte apparatuur moet volgens protocol zijn en in goede staat onderhouden worden (technische dienst).

Er is een kwaliteitsfunctionaris die deviaties (afwijkingen) en out of specificaties beoordeeld. Change control (veranderingsprocessen) en opleiding van de medewerkers heeft aandacht. Alle protocollen worden zodanig gedocumenteerd dat altijd terug te vinden is waarom en door wie op welke wijze gehandeld is. Zelf inspecties zijn een belangrijk onderdeel van het proces (interne en externe audits) als trace forward (vooruitdenken en handelen) om fouten te voorkomen.

Toch zullen er ook in het productieproces onverwachte zaken gebeuren. Hierbij is het belangrijk duidelijk de oorzaak te achterhalen (Root cause analyse) en het effect op het product in te schatten (impact assesment). Daarna dient men correctieve en preventatieve acties te ondernemen en te implementeren om dit soort fouten te voorkomen (CAPA systeem).

De GMP regels (Good Manufacturing Practice).

De fabrikant moet geneesmiddelen zodanig maken dat zij geschikt zijn van het aanbevolen gebruik, voetdoen aan de wetgeving, en geen risico opleveren voor de patiënt qua veiligheid, kwaliteit en werking. Dit is een taak van de leiding, met medewerking van alle afdelingen, de leveranciers en de distributeurs van het bedrijf.

Hiervoor is nodig een kwaliteits zekerings systeem dat o.a. inhoudt, GMP en kwaliteitscontrole. Dit moet volledig gedocumenteerd zijn en in proces gecontroleerd.

Men gaat uit van goed opgeleid personeel, voldoende en geschikte ruimtes, apparaten en personeel. Er moet een QP (=quality person) zijn.

Kwaliteits management omvat onder andere:

1. Quality assurance: bv. het ontwerpen van het voorschrift.
2. GMP: Kritieke stappen worden gevalideerd.
3. Quality controle: bv. er is de mogelijkheid om te testen.
4. Quality review: bv. jaarlijks terugkerend overzicht over trends en Kwaliteitsontwikkeling/monitoring.

Bij kwaliteitsmanagement moet men aandacht besteden aan:

1. Personeel.
2. Ruimte en materiaal (=productie faciliteiten/middelen).
3. Documentatie.
4. Productie handelingen.
5. Kwaliteitscontrole.
6. Omgang met contract manufactors.
7. Klachten en product terugroepen.
8. Zelf controle (in proces controle).

Let op: De richtlijn regelt niets met betrekking tot de veiligheid van werknemers en de bescherming van het milieu.

De grondstoffen die men bij de productie gebruikt (API=active pharmaceutical ingredients) moeten qua zuiverheid en gehalte voldoen aan hun gebruiksdoel (hier geneesmiddelen).

Bij API's moet men ook een kwaliteits management systeem hebben waarbij men aandacht besteedt aan:

1. Personeel.
2. Gebouwen en uitrusting.
3. Materiaal (productie middelen).
4. Documentatie.
5. Grondstof handeling.
6. Verpakken, identificatie en etiketteren.
7. Opslag en distributie.
8. Laboratorium controle.
9. Validatie.
10. Verandering van grondstof leverancier.
11. Verwerping en hergebruik van grondstoffen.
12. Klachten en recall's.
13. Omgang met Contract Manufacturers.
14. Omgang met handelaren / agenten / distributeurs.
15. Kweken en fermentatie handelingen.
16. Klinische testen.

Verder omvat GMP bijlagen over:

1. Productie steriele producten.
2. Productie van producten uit kweek/fermentatie.
3. Productie radio actieve geneesmiddelen.
4. Productie vetrinaire geneesmiddelen.
5. Productie van medicinale gassen.
6. Productie van plantaardige medicinale producten.
7. Steekproeven.
8. Productie van vloeistoffen, crèmes en zalven.
9. Productie van aerosolen.
10. Computers.
11. Het gebruik van radio actieve straling in de productie.
12. Productie uit bloed of plasma.
13. Kwalificatie en validatie.
14. Qualified Person en vrijgifte.

Annex 1

De productie van steriele producten moet het risico van microbiologische deeltjes en pyrogeen contaminatie minimaliseren.

Een kwaliteitszekeringsysteem is onmisbaar, evenals deskundig personeel omdat steriliteit niet mag worden gezekeerd enkel op het eindproduct.

Algemeen

1e Schone ruimte met luchtbehandeling.

2e Productie in gescheiden ruimtes, waarbij onderscheid tussen aseptisch en steriel bereiden.

3e De schone ruimtes worden ingedeeld in 4 graden.

Graad A: luchtstroom 0,5 m/sec. met maximaal 1 deeltje 5 µm/m³

Graad B: maximaal 2000 deeltjes 5 µm/m³

Graad C: maximaal 20.000 deeltjes 5 µm/m³

Graad D: -

4e De schone ruimtes worden ook wel ingedeeld in ISO classification 1 tm 9, waarbij class 1 staat voor zeer deeltjesarm en class 9 staat voor zeer stofrijke lucht.

Iso class 5 bevat 3520 stofdeeltjes van 0,5 µm/m³ en 29 deeltjes van 5 µm/ m³ lucht.

Iso class 5 wordt ook wel klasse 100 genoemd omdat 3520 stofdeeltjes per m³ hetzelfde is als

100 deeltjes per kubieke Foot (FT³)

De deeltjes moeten continu gemeten worden, evenals de luchtstroom.

Ook microbiologisch onderzoek moet continu worden toegepast bij aseptische handelingen.

Door hitte gesteriliseerde producten moeten bereid worden in een graad C/D omgeving.

Aseptische productie moet in graad A omgeving.

Het schoonmaken/ schoonhouden van de ruimtes is belangrijk. Het sterilisatieproces moet gevalideerd zijn.

Annex 7

Productie van plantaardige medicinale producten.

Plantaardige materialen bevatten vaak een veelheid aan wisselende werkzame stoffen. Uitgangsmateriaal en opslag zijn belangrijk.

Uitgangspunten:

- 1) Opslag van kruiden moet separaat op goed geventileerde plaatsen die worden beschermd tegen microbiologische verontreiniging, insect- en diervraat. (knaagdieren)
- 2) Deze opslag dient stofvrij te zijn.
- 3) Rekening moet gehouden worden met vochtigheid, temperatuur, licht. (inclusief monitoring)
- 4) In de productieruimte dient men voorzorgen te nemen tegen stof i.v.v. huiscontaminatie.
- 5) Voor de documentatie moet men zich houden aan de GMP regels, waarbij de volgende specificaties aan te bevelen zijn:
 - de Latijnse naam van de plant
 - de productieplaats van de plant
 - welk deel van de plant wordt gebruikt
 - bij gedroogde planten, de droogwijze
 - beschrijving van de plant (microscopisch en Makro)
 - de wijze van identificatie
 - het gehalte van werkzame stof
 - methode om pesticiden te bepalen
 - methode om microbiologie/ schimmels te bepalen
 - methode om zware metalen te bepalen
 - methode om vreemde materialen te bepalen
- 6) Alle handelingen met het kruid moeten gedocumenteerd zijn.
- 7) Monsterneming door opgeleid personeel.
- 8) Kwaliteitscontrole achteraf.

Nawoord.

Het werken in de gezondheidszorg is een groot goed, dat met de nodige voorzorg dient te geschieden. Het doel is mensen die ziek zijn en om onze hulp vragen te helpen. Kennis, inzet en vriendelijkheid is hierbij onmisbaar.

F.N. Sikkes
Tienstraat 1
6121 KE Sittard

litteratuur:

calibris; kwalificatiedossier apothekers assistent 2011-2012 (www.calibris.nl)
recepteerkunde isbn 90-70605-65-1
bereiden in de apotheek isbn 978 90 313 5142 8 (3e druk)
leerboek der receptuur isbn 90 228 8003 6
Formularium der Nederlandse Apothekers isbn 90-70605-61-9
Arzneiformenlehre isbn 3-8047-0702-5
praxis der sterilisation desinfection konservierung isbn 3-13-416304-7
martindale: the complete drug reference isbn 978 0 85369 933 0

