

**VOLLEDIGE MEDICIJNPRODUCTIE
IN CRISISTIJD MOGELIJK
IN NEDERLAND**

GARANTIE DAT VOORRAAD PROPOFOL OP PEIL BLIJFT



Ten tijde van corona zagen zorgverleners de voorraad propofol, nodig voor COVID-19-patiënten op de *intensive care*, hard slinken. Snelle en intense samenwerking van onder meer grootbereider Tiofarma, ziekenhuisapothekers, grondstofproducent Ofichem en Apotheek A15 maakt het nu mogelijk in dergelijke nood-situaties iedere dag een voorraad propofol te produceren. Het initiatief laat zien dat volledige medicijnproductie in Nederland geen utopie is.

Auteurs **Herman Vromans** en **Thijs Roimans**

Niet alleen dreigde medio maart in de coronatijd een tekort aan ic-bedden, maar ook aan medicatie. Coronapatiënten werden op de *intensive cares* (ic's) veelal beademd, meestal onder anesthesie, waarbij het middel propofol werd gebruikt. Deze stof is nagenoeg onoplosbaar in water, maar wel oplosbaar in vettige oplosmiddelen. Als gevolg daarvan gaat een groot deel van dit middel in de vetweefsels van patiënten zitten en zijn dientengevolge relatief hoge doses nodig bij obese patiënten, met wie de ic's in coronatijd vooral waren bevolkt. Apothekers en artsen zagen de voorraad propofol hard slinken. Op een bepaald moment was, in geval van een slecht scenario, nog voor minder dan twee weken beschikbaar. Vanuit het Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen (LCG) werd onder meer een taakgroep aangesteld die moest zorgdragen voor de productie van propofol in Nederland voor het geval dit nodig was.

Propofol wordt intraveneus toegediend. De infuusvloeistof komt daarbij direct in contact met bloed en dient daarom verenigbaar te zijn met bloed. Een vette olie is niet mengbaar met bloed en mag daarom niet op deze manier worden ingespoten. Een waterige oplossing is ook geen optie wegens de onoplosbaarheid van het middel.

Nano-emulsie

Daarom wordt het anestheticum verwerkt in een nano-emulsie; dit is een waterige dispersie van oliedruppeltjes waarin de propofol is opgelost. In deze melkachtige vloeistof moeten de oliedruppeltjes kleiner zijn dan de diameter van de haarvaten om deze niet te blokkeren.

Een andere eis die wordt gesteld aan het infuus is steriliteit. Het produceren van dit steriele product is bepaald geen sinecure. Waar farmacologische alternatieven voor propofol eenvoudig in gespecia-

liseerde ziekenhuizen konden worden gemaakt, was dat hier niet het geval. Wereldwijd is er slechts een beperkt aantal producenten die bij de plotselinge intrede van de pandemie niet aan de vraag konden voldoen.

In Nederland zijn er op dit moment geen productiemogelijkheden voor dit type product. Zo groeide het besef dat gekeken moest worden naar alternatieve benaderingen om in de behoefte te voorzien. Daarom is een taakgroep samengesteld vanuit de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) die meteen is uitgebreid met vertegenwoordigers van de afdeling R&D van Tiofarma, een particuliere grootbereider in Oud-Beijerland.

Parenterale voeding

Om een geneesmiddel te kunnen maken, is een werkzame stof nodig die toedienbaar is gemaakt middels een formulering. In dit geval is de grondstof propofol en de emulsie de formulering. Om beschikbaarheid van de grondstof te verzekeren werd Ofichem (Ter Apel) benaderd. Zonder aarzelen zegde dit particulier bedrijf (om niet) medewerking toe. Binnen vier weken had men de synthese en zuivering van propofol rond en konden voorbereidingen worden getroffen om de stof voor menselijk gebruik te produceren.

Op een bepaald moment was voor nog minder dan twee weken propofol beschikbaar

Tegelijkertijd is binnen de onderzoeksfaciliteit van Tiofarma, (eveneens om niet) begonnen met de formulering. De steriliseerbaarheid van grondstof en formulering is onderzocht, analytische methoden om het eindproduct te kwalificeren zijn opgetuigd en de mogelijkheden om de formulering in huis te bereiden zijn bekeken. Al gauw bleek dit laatste een stap te ver. Veel pragmatischer bleek het een reeds bestaande nano-emulsie te gebruiken.

Klinisch gebruik

Patiënten die niet op normale wijze voeding tot zich kunnen nemen, krijgen parenterale voeding, een infuus waarin de benodigde nutriënten aanwezig zijn. Deze voeding bestaat uit een nano-emulsie met een samenstelling die goed is te vergelijken met die welke wordt gebruikt voor propofol. De vraag was of propofol te verwerken is in de emulsie, en of die bruikbaar kon zijn voor klinisch gebruik. Het fysische principe is hier duidelijk: propofol lost goed op in vet, maar niet in water. Wanneer propofol wordt toegevoegd aan een emulsie die bestaat uit vetdruppeltjes in

water, zal de propofol uiteindelijk in de vetfase terecht komen. De vraag is echter hoe lang het duurt voordat dit het geval is; de propofol wordt namelijk aan de buitenfase van het systeem, de waterfase, toegevoegd en zal naar de vetdruppels moeten diffunderen.

De propofol kan worden gesteriliseerd bij 160°C in een gesloten ampul

Literatuuronderzoek bracht aan het licht dat deze benadering twintig jaar geleden al eens is toegepast in het St Antoniusziekenhuis in Nieuwegein. Uitgezocht diende te worden of deze aanpak nog aan de huidige kwaliteitseisen kon voldoen, of de propofol volledig in de olie-druppels opgenomen zou worden, welke procescondities daarvoor benodigd zijn, of dit een stabiel resultaat gaf en of dit ook een steriel eindproduct kon opleveren.

Adequate meetmethode

Om op deze vragen antwoord te kunnen geven, is een adequate meetmethode nodig. Om de druppelgrootte en de homogeniteit van het eindproduct te kunnen bepalen, werd het bedrijf InProcess-LSP in Oss benaderd. Dit bedrijf is gespecialiseerd in spectroscopische meettechnieken.

Na toevoeging van propofol aan de bestaande nano-emulsie werd gedurende het mengproces *real-time* de ontwikkeling van homogeniteit en druppelgrootte bestudeerd. Hierbij bleek de druppelgrootte van de emulsie in de tijd te vergroten en de homogeniteit te verbeteren. Het eindpunt werd bepaald op het punt dat de druppelgroei tot stilstand komt, hetgeen overeen blijkt te komen met de volumevergroting door opname van de propofol.

Bij Tiofarma werd het uiteindelijke proces vastgesteld; de propofol kan worden gesteriliseerd bij 160 °C in een gesloten ampul. Deze ampullen kunnen gedurende lange tijd worden bewaard. Apotheek A15 ampuleert en steriliseert de propofol-grondstof. In noodsituaties kan zo iedere dag een dagvoorraad van het infuus worden aangemaakt door de inhoud van de ampul aseptisch toe te voegen aan de emulsie waarna de standaard mengprocedure wordt doorlopen. Vervolgens worden de infusen via een logistieke dienst naar de diverse ic's in het land getransporteerd. ■

Herman Vromans is hoogleraar Farmaceutische Technologie Universiteit Utrecht en hoofd R&D bij Tiofarma.

Thijs Rooimans is als apotheker werkzaam binnen de R&D-afdeling van Tiofarma en als promovendus verbonden aan de vakgroep biofarmacie Universiteit Utrecht.