

# Magistraal bereide claritromycine oogpreparaten in vitro getest op groeiremming bij *Moraxella catarrhalis*

R.W. Kalicharan <sup>a\*</sup>, J.B. Langenhorst <sup>b</sup>, G. Tosun <sup>c</sup>,  
A. Lalmohamed <sup>d</sup> en H. Vromans <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Apotheker en productontwikkelaar, Afdeling Bereidingen, UMC Utrecht; promovendus, Biofarmacie & Farmaceutische Technologie, Universiteit Utrecht.

<sup>b</sup> Masterstudent Farmacie, Universiteit Utrecht.

<sup>c</sup> Teamleider, Afdeling Bereidingen, UMC Utrecht.

<sup>d</sup> AIOS ziekenhuisfarmacie, epidemioloog en klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische Farmacie, UMC Utrecht.

<sup>e</sup> Apotheker, Afdeling Bereidingen, UMC Utrecht; hoogleraar, Biofarmacie & Farmaceutische Technologie, Universiteit Utrecht.

\* Correspondentie: r.kalicharan@umcutrecht.nl.

## Kernpunten

- Voor een patiënt met bacteriële keratitis was lokaal claritromycine de eerste keuze, maar oogpreparaten met claritromycine zijn niet verkrijgbaar in Nederland en noch de grondstof, noch Klacid poeder voor injecties was leverbaar.
- Twee producten voor orale toepassing zijn verwerkt tot zes oogpreparaten.
- Bij retrospectieve tests bleken alle formuleringen effectief in groeiremming bij *Moraxella catarrhalis*.
- Het blijkt mogelijk uit claritromycine tabletten een heldere geconserveerde oogdruppel te bereiden die voldoet aan eisen van werkzaamheid, pH en osmolariteit.

## Casus

Een patiënt kreeg keratitis veroorzaakt door een infectie met *Mycobacterium abscessus*. Het betrof een multiresistente bacterie die uitsluitend gevoelig was voor claritromycine (lokaal). Een claritromycine oogpreparaat was niet als handelsproduct beschikbaar in Nederland en het was niet mogelijk het te importeren. Ook de grondstof en Klacid IV 500 mg claritromycine poeder voor injecties waren niet verkrijgbaar. Gezien de progressie van de keratitis was een snelle behandeling geïndiceerd. Het alternatief was een beschikbaar claritromycineproduct (tablet of granulaat) fijn te malen en aseptisch te verwerken in oogdruppel en/of oogzalf.

## Inleiding

Bacteriële infecties op de cornea (hoornvlies) kunnen keratitis (hoornvliesontsteking) veroorzaken. Normaliter worden deze infecties lokaal bestreden met oogdruppels, oogzalven of ooggelaten waarin een antibioticum verwerkt is. Volgens het antibioticumbeleid van het UMC Utrecht is

## ABSTRACT

*Extemporaneously prepared clarithromycin ophthalmic formulations tested in vitro on the growth inhibition of Moraxella catarrhalis*

### OBJECTIVE

To evaluate the in vitro efficacy of six novel ophthalmic clarithromycin formulations and to explore the pharmaceutical aspects of these formulations that may influence patient tolerability. Because clarithromycin ophthalmic formulations are not registered in Europe, we manufactured several extemporaneous ophthalmic formulations.

### DESIGN AND METHODS

Six clarithromycin ophthalmic formulations were prepared aseptically: three clear eye drops, two ophthalmic suspensions and one ophthalmic ointment. In vitro efficacy was tested by inoculating agar plates with *Moraxella catarrhalis* and determining growth inhibition. Bonferroni adjusted one-way ANOVA was used to statistically compare growth inhibition of the ophthalmic solutions. Formulations were tested for pH, presence of particles, and osmolarity.

### RESULTS

All six ophthalmic formulations resulted in significant growth inhibition of *M. catarrhalis* ( $P < 0.001$ ). Clear eye drops based on clarithromycin powder for solution for injection performed best in terms of growth inhibition, followed by two suspension eye drops and preserved eye drops based on oral tablets ( $P < 0.001$ ). The preserved eye drop was the only ophthalmic formulation that met the ideal pharmaceutical criteria (pH 6.9, osmolarity 0.319 osmol/L). The patient's ocular infection successfully resolved after intensive treatment with no significant residual ocular damage at two months.

### CONCLUSION

Clear clarithromycin eye drops based on oral tablets seem to be the most suitable ocular clarithromycin formulation: they showed excellent growth inhibition and met product specifications that are favourable for the prevention of ocular irritation. We therefore advocate the use of this extemporaneously prepared solution in absence of registered clarithromycin ophthalmic formulations or powder for solution for injection.

Kalicharan RW, Langenhorst JB, Tosun G, Lalmohamed A, Vromans H. Magistraal bereide claritromycine oogpreparaten in vitro getest op groeiremming bij *Moraxella catarrhalis*. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1547.

de lokale toepassing van claritromycine 4% (m/v) de eerste keus, eventueel gecombineerd met amikacine en imipenem (beide eveneens lokaal).

Een geregistreerd product inkopen is de eerste keus, maar in Nederland zijn geen claritromycine oogdruppels geregistreerd. Het was ook niet mogelijk een claritromycine oogdruppel te importeren. Een aseptische ad-hoc-bereiding uit grondstoffen of steriele halffabricaten was evenmin mogelijk, omdat noch de grondstof claritromycine noch Klacid IV 500 mg claritromycine (als lactobionaat) beschikbaar was. Het injectiepoeder zou, na reconstitutie met water voor injecties en na doorverdunding met NaCl 0,9%, eventueel als oogdruppel gebruikt kunnen worden [1].

Het alternatief was beschikbare claritromycineproducten te verwerken in een product voor oculaire toepassing. In dit onderzoek werden tabletten (Claritromycine 500 PCH, filmomhulde tabletten 500 mg) en het granulaat voor oraal gebruik (Claritromycine Sandoz suspensie 25 mg/mL) fijngemalen en gesuspendeerd in (ongeconserveerd) water voor injecties, in steriele boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA (oogdruppels) of verwerkt in Duratears Z (oogzalf). Heldere oogdruppels werden verkregen door de suspensies te filtreren door een filter met poriegroottes van 0,2 µm.

Vanwege de acute situatie, de onzekerheid over mogelijke claritromycineadsorptie aan het filter en de onbekende verenigbaarheid van claritromycine met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA, kreeg de patiënt uit de casus een suspensieoogdruppel op basis van water voor injecties toegediend (formulering D, zoals hierna beschreven).

Oogpreparaten moeten voldoen aan de eisen in de Europese Farmacopee (PhEur VIII) en het handboek *Recepteerkunde* [2, 3]. De vloeistof moet bij voorkeur geconserveerd, vrij van vaste deeltjes, isotoon en iso-osmotisch zijn [2, 3]. Verder eist de PhEur dat het product steriel is. Wegens het geringe aantal onderzoekproducten is de steriliteitstoets (conform PhEur 2.6.1) in dit onderzoek niet uitgevoerd. Wel is getracht de suspensies te ontdoen van micro-organismen door ze te filtreren door een 0,2 µm filter.

Alle hulpstoffen in de tablet en de suspensie zoals vermeld in de samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) [4, 5] werden beoordeeld op verenigbaarheid; van een aantal hulpstoffen is bekend dat ze irritatie kunnen veroorzaken in het oog. In dit geval zou de patiënt het oog verliezen zonder behandeling, zodat niet-behandelen op basis van irritatie geen optie was. Eventuele coatings werden verwijderd, zodat schadelijke kleur- en coatingstoffen niet in de eindproducten kwamen. Vaste deeltjes werden zo veel mogelijk afgescheiden door de bovengenoemde filtratie.

Het tertiaire amine claritromycine (figuur 1), met een theoretische  $pK_a$  van 9,0, doet vermoeden dat nagenoeg alle claritromycine in opgeloste vorm aanwezig zal zijn in water met pH 7 [6]. Een analytische gehaltebepaling was nog niet ontwikkeld, waardoor in deze studie de concentraties claritromycine niet konden worden vastgesteld.

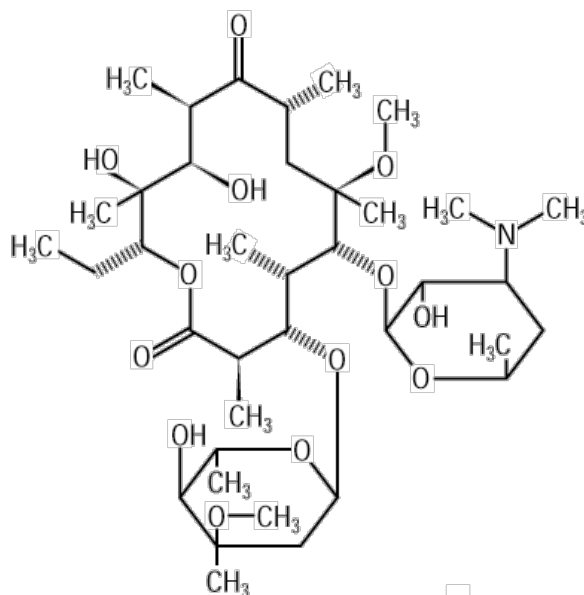
Claritromycine opgelost in water (37°C) ontleedt bij pH < 5 met een halfwaardetijd van minimaal 96,7 uur, zodat een oogdruppel met pH < 5 niet gewenst was [7]. Om een inschatting te maken van de chemische stabiliteit werd de pH bij bereiding bepaald.

De antibacteriële werkzaamheid van claritromycine kan aangetoond worden door de groeiremming van een claritromycinegevoelig micro-organisme in vitro te meten. De gramnegatieve bacterie *Moraxella catarrhalis* is gevoelig voor claritromycine met een MIC50 van  $\leq 0,25$  µg/mL [8]. De MIC50 van *Mycobacterium abscessus* is van dezelfde orde (0,064-0,25 µg/mL); daarom is *M. catarrhalis* als modelbacterie gebruikt in dit onderzoek [9]. *Mycobacterium abscessus* was niet beschikbaar en is daarom niet in dit onderzoek toegepast.

Het doel van dit onderzoek was om retrospectief aan te tonen dat de geleverde oogdruppel werkzaam was. Dit werd gedaan door het aantonen van groeiremming door verschillende claritromycine oogpreparaten bij *Moraxella catarrhalis*, een claritromycinegevoelig micro-organisme. Daarnaast moest dit onderzoek uitwijzen of het farmaceutisch mogelijk is een geconserveerde, heldere oogdruppel samen te stellen die patiëntvriendelijk is.

Na enkele weken werd de nazending Klacid IV 500 mg poeder voor injecties uit het buitenland alsnog geleverd en is deze in dit onderzoek als controle meegenomen. De bereiding werd verricht conform de methode in de SPC en er werd niet gecorrigeerd voor eventuele pH of isotoniciteit. Hierdoor kon de werkzaamheid gegarandeerd worden en werd die niet beïnvloed door eventuele bereidingsaanpassingen (formulering A, zoals hierna beschreven).

Figuur 1    Structuurformule van claritromycine



**Tabel 1** Overzicht van de ontwikkelde oogpreparaten met (theoretisch) 4% claritromycine

	Product	Vehiculum	pH	Osmolariteit (osmol/L)	Gefiltreerd 0,2 µm	Geconserveerd
A	heldere oogdruppel uit poeder voor injecties	water voor injecties PhEur	5,6	0,088	ja	nee
B	heldere oogdruppel uit tabletten	water voor injecties PhEur	7,9	0,011	ja	nee
C	heldere oogdruppel uit tabletten	boorzuur-benzalkonium-oplossing FNA	6,9	0,319	ja	ja
D	suspensieoogdruppel uit tabletten	water voor injecties PhEur	7,9	–	nee	nee
E	suspensieoogdruppel uit granulaat	water voor injecties PhEur	6,9	–	nee	nee
F	oogzalf uit tabletten	Duratears Z	–	–	nee	nee

–: meting niet uitgevoerd.

## Methoden

### Bereidingen

Alle formuleringen zijn, waar mogelijk, aseptisch bereid onder cGMP-condities in de ziekenhuisapotheek van het UMC Utrecht. Voor de bereiding van de heldere oogdruppels werd gebruikgemaakt van een steriel celluloseacetaat 0,2 µm filter (Minisart; Sartorius, Göttingen, Duitsland).

De pH werd gemeten met een glaselektrode (MI122, Hanna Instruments, Nieuwegein). De osmolariteit werd bepaald op basis van het vriespunt (Osmomat 030, Gonotec, Berlin, Duitsland).

*Formulering A: heldere oogdruppel uit poeder voor injecties*  
Claritromycine (als lactobionaat) (Klacid IV 500 mg) werd opgelost met 10 mL water voor injecties (PhEur-kwaliteit), conform de SPC van het product [1]. De oplossing werd 1,25-voudig verdund tot een eindconcentratie van 40 mg/mL claritromycine als lactobionaat. Het eindproduct kan als steriel worden beschouwd. Om mogelijke interactie met het filter te voorkomen werd het eindproduct niet gefiltreerd (noch met een 0,2 µm, noch met een 1,2 µm filter).

Dit preparaat werd tevens de standaard waarmee de andere producten zijn vergeleken.

*Formuleringen B, C en D: heldere en suspensieoogdruppels uit vermalen tablet*

Een suspensieoogdruppel werd bereid door Claritromycine 500 PCH (filmomhuld) tabletten fijn te malen. De coating van de tablet werd handmatig verwijderd tijdens het fijnwrijven. 416 mg vermalen poedermassa kwam overeen met 200 mg claritromycine. Deze massa werd met alleen water voor injecties (PhEur-kwaliteit) gesuspenseerd tot een volume van 5 mL (formulering D). Een heldere oplossing (formulering B) werd verkregen door deze suspensie te filtreren. Analooq aan deze bereidingswijze werd een heldere oplossing verkregen met een boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA (formulering C).

*Formulering E: suspensieoogdruppel uit vermalen granulaat*  
Een claritromycine suspensieoogdruppel 40 mg/mL werd gemaakt op basis van vermalen granulaat (60 mL

Claritromycine Sandoz suspensie 25 mg/mL, granulaat voor orale suspensie). 10,93 gram vermalen granulaat kwam overeen met 400 mg claritromycine. Het vermalen granulaat werd met alleen water voor injecties (PhEur-kwaliteit) gesuspenseerd tot een volume van 10 mL.

*Formulering F: suspensieoogzalf uit vermalen tablet*

Een oogzalf van 40 mg/g claritromycine werd verkregen door 83 mg vermalen tabletpoedermassa (overeenkomend met 40 mg claritromycine) te verwerken in een steriele oogzalfbasis (Duratears Z oogzalf).

### Microbiologie

De microbiologische onderzoeken werden uitgevoerd bij de afdeling Medische Microbiologie (UMC Utrecht). Er werden standaard TSA-platen (trypton-soja-agar) geënt met een op claritromycinegevoeligheid geteste stam, te weten *Moraxella catarrhalis* (ATCC 25238). Daarna werd per plaat een bepaalde hoeveelheid van de toedieningsvorm opgebracht en werden de platen 18 uur weggezet in de stoof (37°C). Met een micropipet werd één druppel (= 17 µl) van de oogdruppel en gemiddeld 64 mg van de oogzalf op de TSA-platen aangebracht. Suspensieoogdruppels werden eerst vijfmaal omgezwent alvorens ze werden aangebracht op de TSA-plaat. Om de oogzalf te bevochtigen werd 1 druppel water voor injecties (PhEur-kwaliteit) bovenop de oogzalf geplaatst. Iedere formulering werd in drievoud getest. Als negatieve controles werden drie bebroede platen gebruikt waarop in plaats van monster respectievelijk water voor injecties (PhEur-kwaliteit), boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA en oogzalfbasis (Duratears Z oogzalf) werden aangebracht.

Na bebroeding in de stoof werden alle platen beoordeeld en werd de diameter gemeten van het gebied waar geen bacteriegroei plaatsgevonden had. In het vervolg wordt dit aangeduid met de term 'groeiremming'. De gemiddelde groeiremming per groep werd vergeleken met behulp van een eenzijdige ANOVA-toets gevolgd door Bonferroni's post-hoc-vergelijkingstoets, waarbij het gemiddelde verschil statistisch significant is indien  $\alpha > 0,05$ .

**Tabel 2** Verschillen in groeiremming tussen de formuleringen

Product	Vehiculum	Groeiremming (diameter; gemiddelde ± standaarddeviatie)	Verskil met A*; P	Verskil met Ct; P
A heldere oogdruppel uit poeder voor injecties	water voor injecties PhEur	63,7 ± 1,5 mm	ref.	< 0,001
B heldere oogdruppel uit tabletten	water voor injecties PhEur	42,3 ± 1,2 mm	< 0,001	< 0,001
C heldere oogdruppel uit tabletten	boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA	54,7 ± 2,3 mm	< 0,001	ref.
D suspensieoogdruppel uit tabletten	water voor injecties PhEur	55,7 ± 0,6 mm	< 0,001	> 0,999
E suspensieoogdruppel uit granulaat	water voor injecties PhEur	59,7 ± 0,6 mm	0,196	0,034
F oogzalf uit tabletten	Duratears Z	46,7 ± 2,1 mm	< 0,001	< 0,001

\* Formulering A was het effectiefst in het remmen van de groei van *M. catarrhalis* en is daarom als referentie gekozen.

† Formulering C voldeed het beste aan de producteisen en is daarom als tweede referentie gebruikt.

## Resultaten

### Bereidingen

De kenmerken van de zes formuleringen zijn weergegeven in tabel 1.

Formulering C had een pH van 6,9 op dag 0 en dag 7 en een isotonie van 0,319 osmol/L, wat de vooraf gestelde producteisen benaderde. Daarbij bleef de oplossing fysisch stabiel (geen neerslag/uitkristallisatie) gedurende 7 dagen. Door het ontbreken van een analysemethode konden mogelijke ontledingsproducten of een daling in het claritromy-gehalte niet aangetoond worden.

De bedoeling was de suspensieoogdruppel op basis van het granulaat (formulering E) ook te filteren, zodat een heldere vloeistof kon worden verkregen. Dit was echter niet mogelijk, omdat de suspensie te viskeus was. De vloeistof kon zelfs niet gefiltreerd worden door een Minisart-filter van celulooseacetaat met een poriëgrootte van 1,2 µm. Desondanks werd deze suspensie met steriel water wel meegenomen in dit onderzoek, puur ter vergelijking met formulering D.

Doordat bovengenoemd filtratieproces mislukte met water voor injecties, werd aangenomen dat dit ook zou gebeuren met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA. Daarom werd besloten geen suspensie te bereiden op basis van het granulaat met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA, omdat dit op voorhand al een minder gewenst product zou opleveren, in tegenstelling tot de suspensie op basis van de tabletten.

### Microbiologie

De negatieve controles met alleen water voor injecties, boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA of Duratears Z, lieten groeiremmingen zien van respectievelijk 0 mm, 24 mm en 0 mm (diameter).

Wat betreft de mate van groeiremming bij *M. catarrhalis* verschieden de ontwikkelde formuleringen (tabel 2). Formulering E was vrijwel even effectief als formulering A (het

controlepreparaat) ( $P = 0,196$ ). Formuleringen D, C, F en B verschieden significant van formulering A.

Er is gekozen om de groeiremming van formulering C te vergelijken met die bij de overige formuleringen (tabel 2). Formulering C was significant beter in het remmen van de groei van *M. catarrhalis* dan formuleringen B en F, even effectief als formulering D, maar slechter dan formuleringen E en A. De twee suspensieformuleringen (D en E) verschieden niet significant van elkaar ( $P = 0,196$ ).

### Beschouwing

Dit onderzoek toont aan dat magistrale aseptische bereiding mogelijk is van heldere claritromycine oogdruppels met een aantoonbare effectiviteit, die voldoen aan de eisen volgens de algemene monografie "Oogpreparaten" van de Europese Farmacopee [2] en volgens het handboek *Recepteerkunde* [3]. De oogpreparaten werden bereid uit beschikbare claritromycineproducten (tabletten en granules voor orale suspensie) en de werkzaamheid werd in vitro getest op *M. catarrhalis*. Op basis van werkzaamheid, conservering, helderheid, osmolariteit en pH heeft formulering C (heldere oogdruppel op basis van een vermalen tablet en boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA) de voorkeur.

De effectiviteit in groeiremming verschilt significant per formulering. Zo is formulering A het effectiefst in groeiremming, maar deze voldoet niet aan de eisen inzake pH en osmolariteit.

De suspensieoogdruppels (formuleringen D en E) zijn werkzamer dan de heldere oogdruppels (formuleringen B en C). In dit onderzoek is de deeltjesgrootte van de suspensieoogdruppels niet bepaald. Als vaste deeltjes groter zijn dan 90 µm, zal dit tot irritatie in het oog leiden. Wanneer de voorkeur uitgaat naar een suspensieoogdruppel boven een heldere oogdruppel, moeten de eisen voor maximale deeltjesgrootte uit de Europese Farmacopee worden overgenomen [2]. Vooraf werd van de suspensies een lagere werkzaamheid verwacht, omdat een viskeuze druppel een

hogere oppervlaktespanning heeft dan een niet-viskeuze druppel. Hierdoor zou de oplossing minder snel verspreid worden over de geënte plaat. Evenwel werd het tegenovergestelde effect waargenomen. De hogere werkzaamheid is mogelijk te verklaren doordat er meer claritromycine in onopgeloste vorm aanwezig was op de geënte plaat. Formulering D werd immers niet gefiltreerd. Het onopgeloste claritromycine kon hierdoor deels oplossen in het verwerkte water van de TSA-plaat.

Verder is opvallend dat formulering D op basis van de vermalen tablet even effectief is als formulering E op basis van het vermalen granulaat, maar minder effectief is dan formulering A. Formulering E is namelijk qua groeiëremming wél even effectief als formulering A. Dit fenomeen is waarschijnlijk te verklaren doordat de hoeveelheid beschikbaar, opgelost claritromycine (base,  $pK_a$  9,0) in formulering E (pH 6,9) theoretisch hoger zal zijn dan bij formulering D (pH 7,9). We veronderstellen daarom dat in de suspensies 4% claritromycine aanwezig was, maar niet in opgeloste vorm direct beschikbaar was. Dit kan het verschil in effectiviteit tussen formuleringen A, D en E verklaren.

De oogzalf (formulering F) bleek werkzaam, ondanks de hoge verdelingscoëfficiënt van claritromycine. Alleen formulering B gaf een lagere gemiddelde groeiëremming dan de oogzalf. Gezien een verdelingscoëfficiënt  $P$  van 1445 [6] is het waarschijnlijk dat claritromycine (deels) in de lipofiele oogzalfbasis zal zijn opgelost. Het toegevoegde water en het water in de TSA-plaat moeten eerst in contact komen met het grensvlak van de zalf, voordat claritromycine bereikt zal worden. Het is zeer waarschijnlijk dat dit de snelheidsbepalende stap zal zijn voor vrijgifte van claritromycine uit de zalfbasis. Pas hierna kan claritromycine oplossen en in werkzame toestand de groei van micro-organismen afremmen. Het is niet aan te bevelen de oogzalf toe te passen, omdat de oplosnelheid nog niet bepaald is. Hierdoor kan ook nog niet worden bepaald vanaf welk tijdstip na aanbrengen van de oogzalf de groeiëremming door claritromycine zal starten.

Zoals hierboven is vermeld, vertoont claritromycine in een waterige oplossing geen ontleding bij pH 7 en 37°C gedurende 7 dagen [7]. Formulering C had een constante pH van 6,9 gedurende 7 dagen bij donker en koel bewaren. Evenwel konden het gehalte claritromycine en eventuele ontledingsproducten niet vastgesteld worden door het ontbreken van een analysemethode. Chemische stabiliteit kon dus niet worden bepaald. Gedurende 7 dagen bleef deze oplossing fysisch stabiel; er trad geen neerslag of uitkristallisatie op. Tenslotte is deze formulering geconserveerd, zodat microbiologische houdbaarheid verzekerd is. Het lijkt daarom aannemelijk dat formulering C 7 dagen bewaard kan worden, mits bij donkere en koude bewaarcondities. Chemische stabiliteit moet echter nog bepaald worden, voordat echt 7 dagen houdbaarheid toegekend kan worden.

## Beperkingen

Dit onderzoek heeft aangetoond dat de negatieve controle met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA een groeiëremming van 24 mm (diameter) gaf. Dit is te verklaren doordat in de oplossing het conserveermiddel benzalkoniumchloride aanwezig is, met een MIC van 1-64 µg/mL op gramnegatieve bacteriën [10]. De resultaten van formulering C zijn hierdoor positief beïnvloed, omdat de werking van het conserveermiddel bijdraagt aan de groeiëremming van *Moraxella catarrhalis*. Klinisch komt dit de werkzaamheid bij infectiebestrijding van claritromycinegevoelige micro-organismen ten goede.

Het injectiepoeder (formulering A) was niet met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA opgelost of doorverdund, vanwege de invloed van de hulpstoffen op claritromycine. Vervolgonderzoek zou de verenigbaarheid van deze combinatie kunnen testen. Suspensie bereid vanuit tabletten met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA werd uit kostenoverweging niet getest. Doordat benzalkoniumchloride aanwezig was in het vehiculum kan namelijk vooraf al een afdoding verwacht worden. Zoals vermeld, werd gestreefd naar een heldere oogdruppel; daarom is formulering C met het conserveermiddel wel getest. Hierbij is de additionele afdoding van benzalkoniumchloride waarneembaar bij vergelijking met formulering B.

Door de hoge viscositeit van formulering E bleek de suspensie niet gefiltreerd te kunnen worden. Bijgevolg werd besloten formulering E niet met boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA te bereiden en te filteren. Mocht deze suspensie toch bereid worden, dan is de verwachting dat deze effectiever zal zijn dan formulering E door de aanwezigheid van benzalkoniumchloride.

Dit onderzoek heeft alleen in vitro de groeiëremming op *M. catarrhalis* onder invloed van claritromycine getest. Mogelijk gebeurt de groeiëremming in vivo trager, dan wel minder effectief.

Idealiter had gewerkt moeten worden met een bacteriekweek van de patiënt om de werkzaamheid tegen *Mycobacterium abscessus* patiëntspecifiek te kunnen testen. Ten tijde van dit onderzoek was er onvoldoende patiëntmateriaal beschikbaar om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de groeiëremming. Het niet-additieve werkingsmechanisme van claritromycine berust op het remmen van de eiwitsynthese door directe blokkade van de 50S ribosomale subunit van gevoelige bacteriën [1]. Vanwege de overeenkomstige MIC's van claritromycine op beide bacteriën, verwachten wij echter geen significante verschillen in groeiëremming in vitro.

## Conclusie

Concluderend kunnen we stellen dat het mogelijk is effectieve claritromycine oogdruppels (op basis van boorzuur-benzalkoniumoplossing FNA) te bereiden uit tabletten. Dit onderzoek heeft aangetoond dat van de onderzochte formuleringen formulering C de optimale balans

**Figuur 2** Verloop van het ziekteproces

A: de cornea bij presentatie van de bacteriële keratitis;  
 B: de cornea na twee weken behandeling;  
 C: conjunctivale reactie na 4 weken behandeling;  
 D: bij controle 2 maanden na einde van de behandeling, waarbij de visus volledig hersteld was.

geeft tussen groeiremming bij *M. catarrhalis* in vitro en de verdraagbaarheidsparameters (vrij van deeltjes, isotoon en iso-osmotisch). Daarbij is dit preparaat microbiologisch, chemisch en fysisch stabiel. Na aseptische bereiding en bij donkere en koele bewaring zou dit preparaat een houdbaarheid van 7 dagen kunnen krijgen.

### Casus (afloop)

De patiënt uit de casus is effectief behandeld met formulering D; zie voor het verloop van het ziektebeeld figuur 2. Destijds was het, gezien de acute situatie, niet mogelijk vooraf uitgebreid praktisch onderzoek te doen naar groeiremming en verdraagbaarheid. Retrospectief gezien hadden we de oplossing kunnen filtreren en conserveren, maar het risico op respectievelijk adsorptie aan het filter of interactie met hulpstoffen was aannemelijk.

Wij willen Philip de Vries (QP en ziekenhuisapotheker) bedanken voor zijn microbiologische kennis. Verder danken wij Bianca Heijmans (Medische Microbiologie, UMC Utrecht) voor haar praktische ondersteuning op het laboratorium.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

### Literatuur

- 1 Clarithromycin 500 mg, power for concentrate for solution for infusion. London: Amdipharm Mercury; 2014 jul 23. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25108>. Geraadpleegd 2014 dec 2.
- 2 Eye preparations [monograph 1163]. In: European Pharmacopoeia.

8e ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2014.

- 3 van Sorge A, Ludwig A. Oog. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, Tel H, Woerdenbag H, red. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. 5e ed. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2009. p. 689-723.
- 4 Samenvatting van de productkenmerken Klacid 500 mg, tabletten 500 mg. Hoofddorp: Abbott; 2010 jul 27.
- 5 Samenvatting van de productkenmerken Claritromycine Sandoz suspensie 250 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie. Almere: Sandoz; 2014 mrt 30.
- 6 Clarithromycin. In: DrugBank. [www.drugbank.ca/drugs/DB01211](http://www.drugbank.ca/drugs/DB01211). Geraadpleegd 2015 jan 26.
- 7 Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997 jan;39(1):5-12.
- 8 Credito KL, Lin G, Pankuch GA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to ABT-773 compared to their susceptibilities to 11 other agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 jan;45(1):67-72.
- 9 Bastian S, Veziris N, Roux AL, et al. Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group by *erm(41)* and *rrl* sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 feb;55(2):775-81.
- 10 Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 7e ed. London: Pharmaceutical Press; 2012.