

SYSTEMATISCHE TOXICOLOGISCHE IDENTIFICATIE PROCEDURE (STIP)

STANDARD OPERATING PROCEDURE

Introductie

Jaren geleden is door de toenmalige Stichting Centrale Ziekenhuisapotheek 's-Hertogenbosch, nu Ziekenhuisapotheek N.O. Brabant een systeem ontwikkeld voor het identificeren van substanties die betrokken kunnen zijn bij acute intoxicaties door geneesmiddelen, drugs of vergiften, waarmee men in ziekenhuizen geconfronteerd kan worden.

Voor dergelijke intoxicaties is er behoefte aan een systeem waarmee een analist in staat is snel een geneesmiddel/vergif/drugs-screening uit te voeren. Naast de eis van een feilloze identificatie van de betrokken substanties is er de wens dat het systeem een concentratie-indicatie geeft.

Het systeem moet eenvoudig zijn, maar vooral robuust, zodat het snel is op te starten en te gebruiken en steeds het gewenste resultaat geeft (zonder haperingen of technische storingen, bij nacht en ontij). Het systeem staat bekend onder de naam STIP(-systeem).

Voor het uitwisselen van ervaringen zou het systeem door een gebruikersgroep moeten worden gedragen; mede daarom zou het een goed gedefinieerd en gestandaardiseerd systeem moeten zijn. Om dat te bevorderen is onderstaand gedetailleerd werkvoorschrift (Standard operating procedure, SOP) opgesteld.

Het gaat bij het STIP-systeem om een HPLC-DAD methodiek op een Reversed Phase-kolom; aanvullend dienen andere technieken te worden ingezet. De bevindingen dienen (steeds c.q. zo nodig) met andere methodieken te worden bevestigd.

Ontwikkelingen

In 2005 is de spe extractie ingevoerd voor de STIPtox screening. Grote voordelen hiervan zijn dat de benzodiazepines en coffeine met zijn metabolieten in de A1 fase komen. Recoveries tussen 90-110% die als 100% verwerkt zijn in STIP.

In 2006 is STIPdoa geïntroduceerd met dezelfde STIPkolom maar een afwijkend eluens. Met STIPdoa kan na een spe extractie (narc-2) gescreend worden op drugs in urine.

Per 2012 wordt gewerkt aan STiPums, bestaande uit een UHPLC en MS van Shimadzu. Hierbij wordt gewerkt met een andere buffer (ammoniumformiaat) in een concentratie waarbij de retentietijden uit het STIP-bestand identiek blijven.

Afkortingen

DAD = diode-array-detector
 DCM = dichloormethaan
 PC = Personal Computer
 RP = Reversed Phase
 Rt = retentietijd
 SOP = Standard Operating Procedure
 STIP = Systematische Toxicologische Identificatie Procedure
 TDM = therapeutic drug monitoring
 WFI = water voor injecties

Apparatuur

- STIP Merck Hitachi HPLC/DAD lijn
- Lichrospher Rp-18e Separations/Knauer 120x4 mm 11^{DE}181LSJ
- PC, met software die bij de DAD behoort (Hitachi)

Software

Documentnummer: JBZ-6.B.040 Versienummer: 3 Pagina: 1/9	ZANOB Apotheek JBZ 's-Hertogenbosch	Auteur: CP Autorisator: AvdT
Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling		

- STIP, software voor het identificeren van pieken op basis van het UV-spectrum, met bestand van 550 stoffen. www.zanob.nl
- STIP-Doa voor drugs screening in urine, afwijkende chromatografie

Reagentia

- Aqua dest, farmacopee kwaliteit (WFI); eventueel Merck, art.nr. 115333
- Acetonitril Lichrosolv, Merck, art.nr. 100030
- Fosforzuur 85%, Merck, art.nr. 100573
- Triëthylamine, Merck, art.nr. 808352
- Kaliumhydroxide 10% (g/v)
- Dichloormethaan Lichrosolv, Merck, art.nr. 106044
- STIP-Testmengsel, ZANOB Den Bosch
- Natriumhydroxide 2 mol/l
- Zoutzuur 2 mol/l

Bereiding van eluens

530 ml aqua dest + (F x 705) ul fosforzuur 85% + 146 ul triëthylamine, breng op pH=3,3 met 10% kaliumhydroxide.

Voeg 470 ml acetonitril toe en plaats 5 min in ultrasoon bad.

F = STIP-Factor, is nader beschreven bij de STIP-kolom.

Niet ontgassen met helium, niet filtreren.

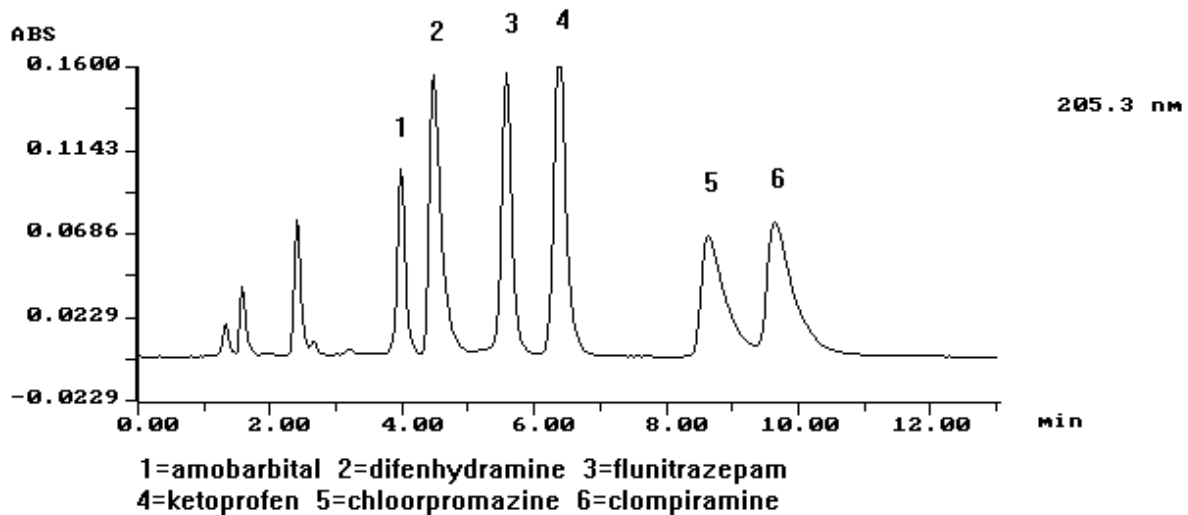
Testmengsel

Het STIP-testmengsel is samengesteld uit Zure, Basische en Neutrale stoffen in een concentratie van 10 mg/l. Bij een goede instelling van STIP of vroegere MDD wordt 1,0 mg/l gevonden.

STIP-Testmengsel wordt bij de kolom meegeleverd en bestaat uit:

Rt0 van het systeem : 1.30-1,40 min

Stof	Z/B/N	Rt.(min.)
Amobarbital,	Z,	4.05
Difenhydramine,	B,	4.81
Flunitrazepam,	N,	5.60
Ketoprofen	Z,	6.37
Chloorpromazine	B,	9.08
Clomipramine	B,	10.15



Methode-parameters

De parameters van de DAD/STIP worden voor de Merck/Hitachi DAD geleverd met de Methode STIP. STIP, het zoek- en informatieprogramma, wordt bijgeleverd en geïnstalleerd.

HPLC-parameters

Flow: 0,6 ml/min
Druk: 30-60 bar
Golflengte : 205 nm

Controle van het systeem

Controle van het systeem moet plaats vinden na iedere verandering of aanpassing in het systeem(eluens,kolom etc.).
Voor het gebruik wordt het systeem met het testmengsel gecontroleerd en geoptimaliseerd.

De chromatografie wordt gecontroleerd door vergelijking van de retentietijden.
Afwijking Rt(injectie) t.o.v. Rt(bestand) max. 10%. Let op: dit geldt voor alle stoffen en hoe kleiner de afwijking hoe beter de kwantificering werkt.

De DAD wordt gecontroleerd door het bepalen van de match-getallen van de componenten in het testmengsel. Eis voor de matchgetallen: >0.9900

Afwijking match-getal afhankelijk van merk detector TIP: de stof chloorpromazine heeft een maximum wat goed te gebruiken is voor de controle van de DAD. Bij het max. van ca 256 nm moeten deze maxima zo precies mogelijk op elkaar liggen.
Een zichtbare verschuiving wijst op afwijkende dad. Dit is aan te passen.

De semi-kwantitatieve bepaling wordt gecontroleerd door een gestandaardiseerde injectie van het STIP-testmengsel. Bij een slechte chromatografie zal er een verschil zichtbaar zijn in de basische en zure stoffen. Zie onder Conc. Multipl. Factor.

Controle van de extractie (de concentreringsstap) wordt op dezelfde wijze en tegelijkertijd uitgevoerd, middels het STIP-testmengsel. Zie eveneens onder Conc. Multipl. Factor.

Verklaring voor en correctie van eventuele chromatogram-afwijkingen
Z-B-N (dus alle) pieken verschoven; de water/acetonitril verhouding is niet optimaal of onjuist.
B-pieken verschoven; de hoeveelheid fosforzuur is niet optimaal of onjuist.
In beide gevallen zal men nieuw eluens moeten bereiden.

Documentnummer: JBZ-6.B.040 Versienummer: 3 Pagina: 3/9	ZANOB Apotheek JBZ 's-Hertogenbosch	Auteur: CP Autorisator: AvdT
Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling		

Ook een uitgedroogde en/of niet geconditioneerde kolom geeft verschuiving van B-pieken. Conditioneer de kolom.

Verklaring voor en correctie van eventuele afwijkingen in het match-getal.
Afwijkingen in het match-getal kunnen veroorzaakt worden door een onjuist gecalibreerde golflengteschaal.

Verklaring voor en correctie van eventuele afwijkingen van de concentratie-indicatie.
Afwijkingen in de concentratie-indicatie kunnen worden veroorzaakt door fouten in de extractie of door afwijkingen in chromatografie of detectie. Fouten in de extractie zullen veelal voor iedere stof andere resultaten opleveren. Bij systematische afwijkingen van alle stoffen verandert men de concentratie multiplicatie-factor waardoor weer correcte resultaten verkregen worden. Zie onder Conc. Multipl. Factor. Afwijkingen in de concentratie-indicatie kunnen ook worden veroorzaakt doordat er ergens in het spectrum een overschrijding van de absorptiegrens (0.8 AUFS) plaats vindt. Boven deze grens is de correlatie tussen concentratie en absorptie niet meer lineair. (Lambert-Beer) Oplossing voor dit probleem is verdunnen van het monster.

Kolom (voor)behandeling

De kolom, een voor STIP geteste Lichrospher Rp18-e kolom, wordt geleverd met testmengsel en testchromatogram.

De kolom is ca. 1 jaar (intensief) bruikbaar en behoeft -indien goed afgesloten gebleven- geen speciale behandeling voor gebruik.

Het systeem mag na gebruik stilgezet worden; de kolom behoeft geen spoeling.

Indien een kolom op voorraad wordt gehouden of uit het systeem verwijderd wordt (buiten het systeem bewaard wordt), moet men de kolom niet spoelen maar in STIP-eluens luchtdicht afgesloten wegleggen.

Indien men twijfelt aan de afsluiting (en men de betreffende kolom toch in acute situaties direct wil kunnen gebruiken) dient men de kolom iedere 2 weken te spoelen met STIP-eluens.

Werkwijze voorbehandeling:

Kolom wordt bij binnenkomst na visuele controle aangemeld in exel file "[chromatografiekolommen.xls](#)". Kolom wordt minimaal 24 uur gespoeld met een STIP eluens van bekende samenstelling. Afhankelijk van de afwijking in de retentietijden t.o.v. van het standaard STIP-chromatogram wordt STIP factor bepaald en vermeld op het testchromatogram. Alle testgegevens worden ingevuld in Excel file "[Chromatografiekolommen.xls](#)".

STIP kolom Theorie:

STIP kolom Lichrospher bestaat uit een C₁₈-groep op een silicabasis. Van dit kolommateriaal is bekend dat naast de actieve C₁₈-groep er ook actieve silanolgroepen aanwezig zijn. Deze silanolgroepen zijn de oorzaak van het bestaan van de STIP-factor. De STIP factor is in het leven geroepen omdat de silanolactiviteit per kolom, en vooral per charge kolommen, kan verschillen. Wel weten we inmiddels dat deze factor per kolom nagenoeg constant blijft, dus weinig veroudering.

Intussen weten we ook dat als een kolom droog (niet goed afgesloten) als reserve in de kast wordt gelegd deze factor wel verandert door de uitdroging van het kolommateriaal. De verschillende silanolgroepen gaan dan samen, er splitst water af; er verdwijnen silanolgroepen of er ontstaan andere vormen en de STIP-factor daalt.

Retentiemechanisme:

Vaak doet men de suggestie: waarom pakken we geen silanolvrije kolommen. Maar het zou juist zonde zijn geen gebruik te maken van de retentiemechanismen van silanolen!

Door deze C₁₈-kolom met actieve silanol groepen zijn we in staat op één kolom twee chromatografische mechanismen toe te passen. Bij de ongeladen stoffen wordt de C₁₈ (polaire) interactie gebruikt (scheiding op polariteit) en bij de geprotoneerde stikstoffen (onze basische stoffen, waaronder veel psychofarmaca) worden op de actieve silanol groepen vertraagd door ionexchange.

Documentnummer: JBZ-6.B.040
Versienummer: 3
Pagina: 4/9

ZANOB Apotheek JBZ
's-Hertogenbosch

Auteur: CP
Autorisator: AvdT

Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling

In het zure STIPeluens pH 4 worden de alifatische stikstoffen geprotoneerd en gaan uitwisseling aan met de zwak zure silanol-groepen en krijgen op die manier retentie. Door nu meer fosforzuur (= zoals moet bij een hogere STIP-factor) toe te voegen wordt de retentietijd van deze alifatische stikstoffen korter. Let op: aanvankelijk dachten wij dat deze hoeveelheid fosforzuur de retentietijd beïnvloedt maar dat is vermoedelijk niet zo. Doordat meer fosforzuur wordt gebruikt is er meer KOH 10% nodig om de goede pH (ca 3,3) te bereiken, waardoor ook meer kalium (K^+) in het eluens aanwezig is. K^+ gaat de competitie aan met de geprotoneerde stikstoffen ten opzicht van de actieve silanol-groepen. In het kort: hoe meer K^+ hoe sneller 'onze stoffen' van de kolom afkomen. Bij de ongeladen stoffen wordt de retentie uitsluitend bepaald door de C_{18} groepen op de kolom. Deze retentie is vooral te beïnvloeden door de verhouding acetonitril/water.

Extractie

Omdat het systeem de mogelijkheid biedt tot het bepalen van een concentratie-indicatie is het gebruik van de snelle, gestandaardiseerde vloeistof/vloeistof-extractie of SPE-extractie aanbevolen; zie hieronder.

Werkwijze Liquid-Liquid extractie

Er wordt een basisch en zuur extract naast elkaar opgewerkt, welke afzonderlijk worden geïnjecteerd.

Basisch/Zuur

1,00 ml serum

1,00 ml acetonitril

omschudden tot homogeen

7,0 ml DCM

10 x omschudden (handmatig rustig omschudden)

100 ul NaOH 2 mol/L

100 ul HCl 2 mol/L

10 x omschudden (handmatig rustig omschudden)

Beide 5 min centrifugeren bij 4000 rpm

Waterlaag verwijderen

Organische fase overschenken in schone buis.

Beide buizen indampen onder perslucht bij 40°C.

Residu oplossen in 100 ul eluens en 30 sec. vortexen.

Vervolgens 2x 25 ul injecteren in 20 ul loop.

Het basisch extract wordt als eerste geïnjecteerd en vervolgens het zure extract.

Werkwijze SPE-extractie

Monster: minimaal 1,0 ml te onderzoeken serummonster

Benodigheden/reagentia:

Speedisk : PolarPlus C18, 10 um (J.T. Baker art. 8153-04)

Ao reagens: (water)

A1 reagens: (Acetonitril)

A2 reagens: (Acetonitril + 3% Ammonia 25%)

Buffer PH=3.00 Merck Art 1.09434.1000

Eventueel een geschikte interne standaard opgelost in buffer PH=3.00

Gedemineraliseerd water

Bij voorkeur een bak met Positive Pressure Processor (PPP) of Spe vacuum-extractiebak,

(Bij gebruik van een PPP extractiebak is de druk instelbaar).

Documentnummer: JBZ-6.B.040

Versienummer: 3

Pagina: 5/9

ZANOB Apotheek JBZ
's-Hertogenbosch

Auteur: CP
Autorisator: AvdT

Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling

Uitvoering:

- 1 plaats een nieuwe PolarPlus kolom op de vacuüm-extractiebak
- 2 plaats een lege opvangbuis onder de kolom
- 3 breng 1,0 ml A2 reagens op de kolom en laat deze langzaam door de kolom lopen.
- 4 breng 1 ml buffer PH=3,00 op en laat deze langzaam door de kolom lopen en draai hierna de kraan dicht.
- 5 breng 2 ml buffer (met daarin opgelost de interne standaard) op de kolom
- 6 voeg hieraan 1,00 ml monster toe en meng het monster met de buffer.
- 7 draai de kraan open laat het geheel langzaam door de kolom lopen.
- 8 zuig de kolom droog m.b.v. het vacuüm tot er niets meer uitkomt..

Extractie A0 fractie

- 9 plaats een schone buis onder de kolom
- 10 breng 3 ml demiwater op de kolom en laat deze rustig door de kolom lopen.
- 11 zuig de kolom droog m.b.v. het vacuüm tot er niets meer uitkomt.

Extractie A1 fractie(zuur + neutraal)

- 12 plaats een schone buis onder de kolom
- 13 breng 3 ml A1 op de kolom en laat deze rustig door de kolom.
- 14 zuig de kolom droog m.b.v. het vacuüm tot er niets meer uitkomt.

Extractie A2 fractie(alkalisch)

- 15 plaats een schone buis onder de kolom
- 16 breng 3 ml A2 reagens op de kolom en laat deze rustig doorlopen.
- 17 zuig de kolom droog m.b.v. het vacuüm

Verdere verwerking van de diverse fracties:

- 18 Damp de buizen met de A1 en de A2 fractie droog bij maximaal 40°C m.b.v. perslucht of stikstof.
- 19 Injecteer 20 ul van de waterige A0 fractie in het STIP HPLC systeem.
Opmerking: in deze fase komen o.a. salicylzuur, paracetamol,
- 20 Los de A1 fractie op in 100 ul eluens en injecteer 20 in het STIP HPLC systeem
- 21 Los de A2 fractie op in 100 ul eluens en injecteer 20 in het STIP

Monster-materiaal

De meeste ervaring met het STIP-systeem is opgedaan met serum. Met plasma bestaat minder ervaring. De ervaring met urine is beperkt. Veelal worden de analyses cito uitgevoerd. Bij bewaren van monsters van biologisch materiaal kiest men voor zo laag mogelijke bewaartemperatuur. Het systeem is ook geschikt voor de identificatie van farmaceutische vormen, poeders etc. van onbekende samenstelling.

Identificatie en kwantificering m.b.v. STIP

Na de spectra-search en het bekijken van de bij de stof behorende informatie, kan een concentratie-indicatie worden gemaakt.

In de informatie behorende bij de stof kan gekeken worden naar halfwaardetijd, therapeutische en toxische concentratie en eventueel aanwezige metabolieten.

Met de op deze manier verkregen informatie kan een eindconclusie getrokken worden met betrekking tot de geneesmiddelen intoxicatie.

Natuurlijk gebeurt dit in overleg met de behandelend artsen zodat het klinische beeld bij beslissingen en keuzes meegenomen kan worden.

STIP conversie-programma

STIP is ontwikkeld voor de Merck/Hitachi diode-array-detectoren. Met behulp van een conversie-programma dat gemaakt is door ZANOB in 's-Hertogenbosch is het mogelijk om STIP toe te passen bij andere DAD's.

Conversie-software is beschikbaar voor apparatuur van diverse fabrikanten.

Documentnummer: JBZ-6.B.040 Versienummer: 3 Pagina: 6/9	ZANOB Apotheek JBZ 's-Hertogenbosch	Auteur: CP Autorisator: AvdT
Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling		

STIP Search Programma:

STIP, het zoek- en informatie-programma voor potentieel toxische stoffen in serum, is ontwikkeld als aanvulling van het diode-array-programma (zoals dat met de hardware door de DAD-leveranciers meegeleverd wordt).

De spectra van de gekozen pieken uit het chromatogram worden als ASCII-file geëxporteerd naar STIP en als zodanig gebruikt. Geef de te exporteren spectra steeds een logische naam waarmee ze eenvoudig terug te vinden zijn (en niet gemist kunnen worden).

STIP gebruikt een bestand waarin zich informatie van een component bevindt; met name spectrum, retentietijd, extractie, metabolisme, concentratie-indicatie etc.

Een schatting is dan alleen nog maar te maken door de niet genormaliseerde spectra te vergelijken.

Een andere beveiliging is dat het programma waarschuwt als de hoogst gemeten absorptie binnen een spectrum groter is dan 1.000. Deze waarschuwing is echter door "Enter" te negeren, maar het matchgetal is dan niet meer betrouwbaar.

Voor verdere uitleg STIP Search programma zie: [Bijlage, Lab analyse, STIP Search Programma](#).

ANTWOORDEN OP VEEL GESTELDE VRAGEN

Waarom gebruikt STIP geen relatieve retentietijd?

Door de kwaliteit van de kolom en de gestandaardiseerde eluensbereiding is het gebruik van relatieve retentietijd niet nodig.

Waarom wordt er geen interne standaard toegepast?

Bij gebruik zou een gedeelte van het chromatogram ingenomen worden door de interne standaard(en). Er zouden bovendien (tenminste) zowel een zure als een alkalische stof nodig zijn. Door de kwaliteit van de kolom, de gestandaardiseerde eluens bereiding en de controle met het STIP-testmengsel is het gebruik van een interne standaard niet nodig.

Mag er niet met helium ontluicht worden? Waarom mag er niet gefiltreerd worden?

Helium doorleiden en/of filtreren verandert de samenstelling van het eluens.

Waarom wordt er naast elkaar een zure en basische extractie opgewerkt en waarom kan men niet volstaan met één injectie (door weer samenvoegen van de extracten)?

90% van de stoffen is basisch te extraheren; de basische injectie geeft een chromatogram met minimale storing door serumbestanddelen. Er ontstaat snel een vrij compleet beeld van de analytisch toxicologische situatie (o.a. alle psychofarmaca). In het algemeen zijn de concentraties van basische componenten een factor 100 kleiner dan die van zure componenten. Dus onder een piek van een zure component kan zich gemakkelijk een basische (maar ook zuur te extraheren) component bevinden.

Waarom eerst de basische injectie?

Het basische extract geeft een chromatogram zonder storing.

Hoe lang is het eluens bruikbaar?

De ervaring is dat het eluens tenminste ca. 2-3 weken rondgespoeld kan worden ook bij intensief gebruik.

Waarom wordt er een STIP-factor gebruikt?

Het verschil tussen kolommen onderling wordt hiermee gecorrigeerd; het heeft alleen invloed op de B-pieken.

Is er wel eens gedacht over gradiënt-elutie?

Het gebruik van gradiënt-elutie maakt een systeem minder robuust doordat er veel tijd in het conditioneren gaat zitten.

Verder wordt het probleem van (een aantal) slechte scheidingen door gradiënt-elutie mogelijk alleen verschoven. De elutie-tijd zal vaak toenemen.

Vermoedelijk beïnvloedt gradiënt-elutie de kwaliteit van de kolom nadelig.

Documentnummer: JBZ-6.B.040 Versienummer: 3 Pagina: 7/9	ZANOB Apotheek JBZ 's-Hertogenbosch	Auteur: CP Autorisator: AvdT
Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling		

Hoe is het MDD-bestand opgebouwd?

Het bestand is opgebouwd door het injecteren van een bekende standaardoplossing in een gecontroleerd systeem. Deze injectie geeft de Rt en de concentratie. De referentiematerialen zijn als zodanig gebruikt (zoals verkregen), echter na correctie voor zouten of esters.

Hoe gaat de concentratie-indicatie in zijn werk?

Van alle stoffen is een injectie gemaakt met een bekende concentratie, die opgeslagen is in het bestand. Vervolgens is van de stof de recovery bepaald met behulp van de beschreven extractie. Met al deze gegevens kan een concentratie-indicatie worden gegeven. Er wordt gesproken van "concentratie-indicatie" (en niet van "concentratie") gezien het feit dat er geen gebruik gemaakt wordt van de interne-standaard-methode.

Kan het eluens rondgespoeld worden?

Ja, zelfs 2-3 weken bij dagelijks gebruik.

Waarom een 2x 25 ul injectie?

Doordat het systeem in staat is een concentratie-indicatie te geven is het belangrijk dat zowel de extractie als de injectie gestandaardiseerd uitgevoerd wordt. 2x25 ul geeft de hoogste opbrengst en beste reproduceerbaarheid bij gebruik een loop van 20 ul.

Is er wel eens gedacht aan een solid-phase-(SP)-extractie?

Daar is aan gedacht maar er is nog geen goede, reproduceerbare SP-extractie gevonden. Snelheid is een belangrijke eis voor een extractie in de klinische toxicologie. Sinds 2006 WORDT SPE TOEGEPAST VOOR TOXICOLOGIE, ECHTER, WE ZIJN VAN MENING DAT SPE PAS DAN AAN STIP KAN WORDEN GEKOPPELD ALS HET GEHELE BESTAND MET SPE IS UITGETEST. OP DIT MOMENT BESTAAT ER EEN LIJST WAARIN DE STOFFEN DIE MET SPE ZIJN GETEST. VOOR MEER INFORMATIE KUNT U KIJKEN OP WWW.ZANOB.NL ONDER STIP.

Is het systeem alleen voor toxicologie te gebruiken?

In diverse laboratoria wordt het systeem, zoals het werkt voor toxicologisch analyses (met dezelfde kolom etc.), ook gebruikt voor de controle van eigen bereidingen en voor TDM: m.a.w. het ene moment wordt een fenobarbital-oplossing gecontroleerd en even later een clonazepam-intoxicatie. HIER OVER MEER OP ONZE SITE.

Wat is de invloed van de temperatuur?

De invloed van de temperatuur op de scheiding is nihil (c.q. van geen betekenis).

LITERATUURLIJST

- 1) Snoeren RA, Barella CGJ, Philipse RCA, Pijnenburg CC, Conemans JMH, Gerkens FDA, Duchateau AMJA. Systematic toxicological analysis of drugs with HPLC and diode array detection. In: Uges DRA, de Zeeuw RA, eds. TIAFT-meeting. Groningen: 1989, 402-10.
- 2) Snoeren RA, Duchateau AMJA, Conemans JMH, Gerkens FDA, Pijnenburg CC, Barella CGJ, Philipse RCA. Systematic toxicological analysis of drugs with HPLC and diode array detection. Pharm Weekbl Sci 1989;11:E16.
- 3) Snoeren RA. Systematische toxicologische analyse met behulp van HPLC en diode array detectie. Afstudeeropdracht HLO Eindhoven, 1988.
- 4) Pijnenburg CC, Duchateau AMJA, Conemans JMH, Gerkens FDA, Snoeren RA, Barella CGJ, Philipse RCA. Systematische toxicologische analyse van geneesmiddelen met behulp van HPLC en UV-detectie. Ziekenhuisfarmacie 1990;6:1-4.
- 5) Pijnenburg CC, Teulings CJA, Philipse RCA, Barella CGJ, Conemans JMH, Duchateau AMJA.. Het scheiden van geneesmiddelen op ge-endcapte octadecylsilyl HPLC-kolommen: niet alleen natte-vinger werk. [Separation of pharmaceuticals on endcapped octadecylsilyl HPLC columns: more than trial and error]. Ziekenhuisfarmacie 1993;9:24-9.
- 6) Philipse RCA. Zoeken, zocht, gezocht: Zoekprogramma DAD. Extract 1992;3(4):19.
- 7) Pijnenburg CC, Barella GCA, Philipse RCA, Conemans JMH, Duchateau AMJA. Een verbeterde methode voor de vloeistof-vloeistof-extractie van geneesmiddelen. [An improved method for liquid-liquid extraction of drugs]. Ziekenhuisfarmacie 1994;10:17-19.

Documentnummer: JBZ-6.B.040 Versienummer: 3 Pagina: 8/9	ZANOB Apotheek JBZ 's-Hertogenbosch	Auteur: CP Autorisator: AvdT
Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling		

- 8) Conemans, JMH, Pijnenburg CC, Barella CGJ, Philipse RCA, Duchateau AMJA. De bruikbaarheid van het STIP-systeem voor de toxicologische screening in ziekenhuizen. [Utility of a system for toxicological screening in hospital]. Ziekenhuisfarmacie 1994;10:124-7.
- 9) Conemans JMH, Philipse RCA, Hegge HFJ, Pijnenburg CC, Barella CGJ, Teulings CJA, Franke JP, Duchateau AMJA. Detectie en informatieverwerking in de toxicologische screening met HPLC-diode-array-detectie middels het MDD-programma. [Detection and data-processing in toxicological screening with HPLC and diode array detection by means of the program MDD]. Ziekenhuisfarmacie 1995;11:122-30.
- 10) Barella C, Philipse R, Pijnenburg C. Bepaling van midazolam met het STIP-systeem. Extract 1991;2(6):7.
- 11) Barella C, Philipse R, Pijnenburg C. Bepaling van propafenon met het STIP-systeem. Extract 1991;2(4):7.
- 12) Barella C, Philipse R, Pijnenburg C. Toepassingen van het STIP-systeem. Extract 1990;1(1):9-11.
- 13) Barella C, Philipse R, Pijnenburg C. Bepaling van ketoconazol in serum met het STIP-systeem. Extract 1990;1(2):7.
- 14) Teulings C. Optimalisering van diode array detectie voor toxicologische screening. Afstudeeropdracht HLO Eindhoven 1991.

Documentnummer: JBZ-6.B.040 Versienummer: 3 Pagina: 9/9	ZANOB Apotheek JBZ 's-Hertogenbosch	Auteur: CP Autorisator: AvdT
Behoort bij: Voorschrift: Lab analyse, Toxscreening, bloedspiegelbepaling		