

Abstract

Topiramate i.v. zur Behandlung des Status epilepticus: Entwicklung eines Eigenproduktes

Selina Werner, Dr. rer. nat. Stefanie Deuster, Spital-Pharmazie Universitätsspital Basel

Einleitung

Der Status epilepticus ist ein neurologischer Notfall, da länger anhaltende epileptische Aktivität irreversible neuronale Schäden zur Folge haben kann. Bei fehlendem Erfolg der Erstlinientherapie, erfolgt der Einsatz des Wirkstoffes Topiramate. Aufgrund des Mangels einer intravenösen Arzneiform wird Topiramate im Status epilepticus peroral per Magensonde verabreicht. Die Verabreichung per Magensonde ist im Notfall nicht ideal, da die Pharmakokinetik unvorhersehbar und das Erreichen von therapeutischen Wirkspiegeln essenziell ist. Aufgrund der Dringlichkeit der Therapie («Time is brain») besteht der medizinische Bedarf zur Entwicklung einer geeigneten intravenösen Formulierung. Die Formulierung soll eine geeignete Stabilität, sowie eine einfache Handhabung aufweisen.

Vorgehen

In dieser Diplomarbeit wird die Formulierung einer intravenösen Arzneiform mit dem Wirkstoff Topiramate für die Gabe im Status epilepticus evaluiert. Neben dem medizinischen Nutzen in der Notfallbehandlung des Status epilepticus werden weitere Aspekte, wie pharmazeutische Anforderungen und Analysemethoden in einer Machbarkeitsprüfung beleuchtet. Parallel zur Evaluation werden diverse Konzentrationen des Wirkstoffes mit und ohne Löslichkeitsvermittler als Testansätze hergestellt und auf Erfüllung der Anforderungen an intravenöse Arzneimittel getestet. Drei Formulierungen werden auf ausreichende Stabilität bei Kühlung und Raumtemperatur nach 3 und 6 Monaten geprüft: Topiramate 20 mg/ml 10 ml, welche den Löslichkeitsvermittler Meglumine enthält, Topiramate 8 mg/ml 25 ml und Topiramate 4 mg/ml 50 ml. Als stabilitätsindizierende Analysen werden der pH-Wert, der Gehalt und die Eigenschaften (Klarheit und Färbung von Flüssigkeiten) definiert.

Resultate

Nach 6 Monaten entsprechen die Infusionslösungen 4 mg/ml, 8 mg/ml und 20 mg/ml den Anforderungen an die Stabilität bei Raumtemperatur. Der pH-Wert bei Raumtemperatur (4 mg/ml: -0.02, 8 mg/ml: -0.04, 20 mg/ml: +0.10) und Kühlung (4 mg/ml: +0.01, 8 mg/ml: +0.02, 20 mg/ml: +0.10) zeigt nur minimale Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert. Auch der Wirkstoffgehalt der Infusionslösungen erfüllt die Anforderungen bei Raumtemperatur (4 mg/ml: 100.53 ± 2.41 %, 8 mg/ml: 101.77 ± 4.51 %, 20 mg/ml: 101.13 ± 8.10 %) und bei

Kühlagerung bei den Infusionslösungen 4 mg/ml und 20 mg/ml ($107.74 \pm 2.86 \%$ $102.83 \pm 3.75 \%$). Die Infusionslösung 8 mg/ml ist ausserhalb der Gehaltsgrenzen ($112.50 \pm 13.90 \%$).

Diskussion und Schlussfolgerung

Die drei entwickelten i.v. Formulierungen von Topiramaten sind bei Raumtemperatur und zwei Formulierungen bei Kühlung über 6 Monate stabil. Topiramaten 4 mg/ml 50 ml als ready-to-use Infusionslösung wird in das Produktportfolio aufgenommen, da die Formulierung in der Handhabung Vorteile gegenüber den anderen Formulierungen aufweist. Der Zusatz eines Löslichkeitsvermittlers zeigte keine verbesserte Stabilität, weshalb darauf verzichtet wird.