

Abstract deutsch

Pharmazeutischer Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit des Medikationsprozesses im Spital: das Beispiel Carboplatin

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel

Die Zentrale Zytostatika-Zubereitung (ZZZ) in der Spitalapotheke mit der Herstellung von patientenindividualisierten, anwendungsfertigen parenteralen Lösungen für die Chemotherapie hat im Spital einen wichtigen Stellenwert und eine nicht mehr wegzudenkende Bedeutung. Ausser der Einhaltung und Erfüllung der GMP-Herstellungs-Vorgaben wird der ganze Medikationsprozess unterstützt und dokumentiert (Qualitätsmanagement) mit dem Ziel, Medikationsfehler zu verhindern, unerwünschte Arzneimittelreaktionen zu vermindern, die bestmöglichen therapeutischen Ergebnisse zu erreichen und so die Behandlungsqualität des Patienten zu verbessern. Um die hämatologische und renale Toxizität von Carboplatin zu verringern, muss die Dosierung entsprechend der renalen Ausscheidungskapazität angepasst werden. Carboplatin zeigt in Lösung eine verminderte chemische Stabilität mit Bildung von Zersetzungsprodukten wie z.B. Cisplatin, welches gegenüber Carboplatin eine erhöhte toxische Wirkung hat. Deshalb muss die Erfassung solcher Zersetzungsprodukte, von der Herstellung der anwendungsfertigen Lösung bis zu deren Verabreichung, inklusive allfälliger Aufbewahrung, für eine sichere Therapie erfolgen.

Das Ziel der Arbeit war, die Stabilität von Carboplatin als anwendungsfertige Infusionslösung (4.44 mg/mL; 0.012 M) in Polypropylen-Beuteln, verdünnt in Natriumchlorid (NaCl) 0.9 % oder Glucose (Glc) 5 %, zu untersuchen, und die Bildung von Cisplatin als Zersetzungsprodukt zu quantifizieren. Die Daten sollten als Grundlage für Empfehlungen zur Aufbewahrung und

Handhabung der anwendungsfertigen Carboplatin-Lösungen genutzt werden (pharmazeutischer Beitrag zur Sicherheit in der Carboplatin-Therapie).

Material und Methoden

Die Carboplatin-Lösungen (90 mL) wurden unter Lichtschutz über einen Zeitraum von einem Monat gelagert: entweder bei Raumtemperatur (20-25 °C) oder im Kühlschrank (2-8 °C). Sie wurden auf Carboplatin-Gehalt, Zersetzungsprodukte (Cisplatin), pH und Volumenverlust untersucht. Eine aus der Literatur adaptierte HPLC-Analysenmethode - mit einer RP-C₁₈-Säule, Elutionsmittel Tetrabutylammoniumhydroxid (1 %) in Wasser, pH 6, eingestellt mit Phosphorsäure und einem Dioden-Array-Detektor - wurde verwendet. Die Carboplatin-Lösungen wurden im Triplikat hergestellt, jeweils drei Proben pro Lösung verdünnt (n=9) und dreifach gemessen (n=27). Die verwendete RP-C₁₈-HPLC-Methode zeigte gute Spezifität (Trennung von Carboplatin und Cisplatin), Sensitivität (Detektionsgrenze Cisplatin < 400 ng) und Reproduzierbarkeit (intra-day und inter-day Variationskoeffizient < 4 %). Die Linearität (Menge versus AUC) für Carboplatin war in einem Bereich von 200-2000 ng bei einem Injektionsvolumen von 20 µL gut, $r^2=0.99792$, n=72 und für Cisplatin $r^2=0.99465$, n=72 (least-squares method).

Resultate und Diskussion

Die anwendungsfertigen Carboplatin-Lösungen in Polypropylen-Beuteln zeigten eine chemisch-physikalische Stabilität über 24 Stunden in NaCl 0.9 % bei Lagerung im Kühlschrank und unter Lichtschutz (Carboplatin-Gehalt ≥ 99 %, Cisplatin-Bildung < 1 %). In Glc 5 % war die Haltbarkeit 72 Stunden (Gehalt Carboplatin ≥ 99 %, Abbau < 1 %, Cisplatin nicht nachweisbar). Über sieben Tage Aufbewahrung in NaCl 0.9 %, zeigte Carboplatin eine Gehaltsabnahme von 100 auf 91 % im Kühlschrank bzw. auf < 90 % bei Raumtemperatur. Cisplatin war in NaCl 0.9 % bei Raumtemperatur nach 24 h und im Kühlschrank nach 48 Stunden nachweisbar (Cisplatin-Gehalt ≥ 20 µg/mL). Die Abnahme des Carboplatin-Gehaltes in NaCl 0.9 % ging mit einer Cisplatin-Gehaltszunahme einher, es bestand jedoch keine lineare Korrelation. Neben Cisplatin waren in NaCl 0.9 % weitere Zersetzungsprodukte feststellbar, welche mit der verwendeten analytischen Methode nicht identifiziert und quantifiziert werden konnten. In Glc 5 % blieb der Carboplatin-Gehalt über 28 Tage stabil (Abbau < 10 %). Cisplatin konnte in diesem Zeitraum nicht

nachgewiesen werden. Der pH-Wert der NaCl-Lösungen nahm im Verlauf der Lagerung von 6.40 auf 6.71 (im Kühlschrank) bzw. auf 6.86 (bei Raumtemperatur) zu. In Glc 5 % nahm der pH-Wert von 5.84 auf 5.42 (Kühlschrank) bzw. auf 5.21 (Raumtemperatur) ab. Das Lösungsvolumen (Dichtheit des Behälters) während der Lagerdauer veränderte sich nicht (Gewichtsverlust ≤ 0.5 %).

Schlussfolgerungen

- Das Ausmass der Carboplatin-Stabilität und der gebildeten Zersetzungsprodukte (Cisplatin) ist stark vom Lösungsmittel und in einem geringeren Grad von der Temperatur abhängig.
- Carboplatin kann auf Grund der chemisch-physikalischen Stabilität 24 Stunden in NaCl 0.9 % im Kühlschrank und unter Lichtschutz aufbewahrt werden.
- In Glc 5 % ist eine Stabilität von 72 Stunden gewährleistet.

Daraus resultieren folgende Handhabungs- und Verabreichungs-Richtlinien für Carboplatin:

- NaCl 0.9 % soll wegen der Zersetzung von Carboplatin in Cisplatin (Toxizität) als Lösungsmittel vermieden werden,
- anwendungsfertige Carboplatin-Lösungen sollten in Glc 5 % verdünnt werden,
- Carboplatin in Glc 5 % (anwendungsfertig) kann bis zu 72 Stunden (3 Tage) im Kühlschrank aufbewahrt werden, unter Voraussetzung aseptischer Zubereitung.