

Orale Zytostatika in der Pädiatrie

M. Gechter, B. Büttner, Dr. A. Seeling, Dr. H. Knoth

Klinikapotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.



Hintergrund

Zur Behandlung akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämien (AML/ALL) sind orale Zytostatika – bis auf die Mercaptopurin-Suspension Xaluprine® - nur als Tabletten erhältlich. Die Erkrankungen treten jedoch auch schon im Kleinkindalter auf. In diesem Fall sind die Dosierungen nach Körpergewicht bzw. -oberfläche anzupassen, wofür die verfügbaren Dosisbereiche der Tabletten allerdings nicht ausreichen. Aus der alternativen Kapselherstellung resultiert ein hohes Kontaminationsrisiko für das herstellende Personal. Flüssige, orale Zubereitungen haben mehrere Vorteile: eine einfache, zügige Herstellung, variable Dosiermöglichkeiten sowie eine erleichterte Applikation. Daher sollen die Herstellung von Suspensionen aus den Fertigarzneimitteln (FAM) von Azathioprin und Thioguanin am Beispiel von Xaluprine® und der Mercaptopurin-Suspension UKD und deren Stabilität für mindestens 30 Tage geprüft werden.^{1 2 3}

Methoden

Orale Suspensionen werden aus den FAM hergestellt, indem die Tabletten in einem Citronensäure-Natriumcitrat-Puffer zerfallen gelassen und dann in der eigens entwickelten Himbeerträgerlösung suspendiert werden. Die Lagerung erfolgt bei 2°-8°C, 15°-25°C, 25°C und 60% relative Feuchte bzw. 40°C und 75% relative Feuchte. Über drei Monate wird die Konzentration in festgelegten Zeitintervallen (Tag 1, 8, 15, 29, 56, 78) gegen einen Standard (Reinstoff gelöst in DMSO bzw. Methanol für Mercaptopurin) mittels einer eigens entwickelten und validierten HPLC-Methode vermessen.

HPLC-Methode

Azathioprin: 10 min Laufzeit bei 25°C Säulen- und 10°C Autosampler-Temperatur, Flussrate 1,4 ml/min, 10 µl Injektionsvolumen, Fließmittel Wasser : Methanol 80:20 mit Eisessig auf pH 3 eingestellt⁴

Mercaptopurin/Thioguanin: 8 min Laufzeit bei 25°C Säulen- und 10°C Autosampler-Temperatur, Flussrate 1,4 ml/min, 10 µl Injektionsvolumen, Fließmittel Wasser : Methanol 87:13 mit Triethylamin und Eisessig auf pH 4 eingestellt

Der Gehalt wird durch eine externe, täglich durchgeführte Kalibrierung mittels Eichgeraden bestimmt. Eine Suspension gilt als stabil, solange sie über 90% des deklarierten Gehaltes aufweist.⁵ Ein beispielhafter Analysenlauf ist in Abbildung (Abb.) 1 und 2 jeweils dargestellt.

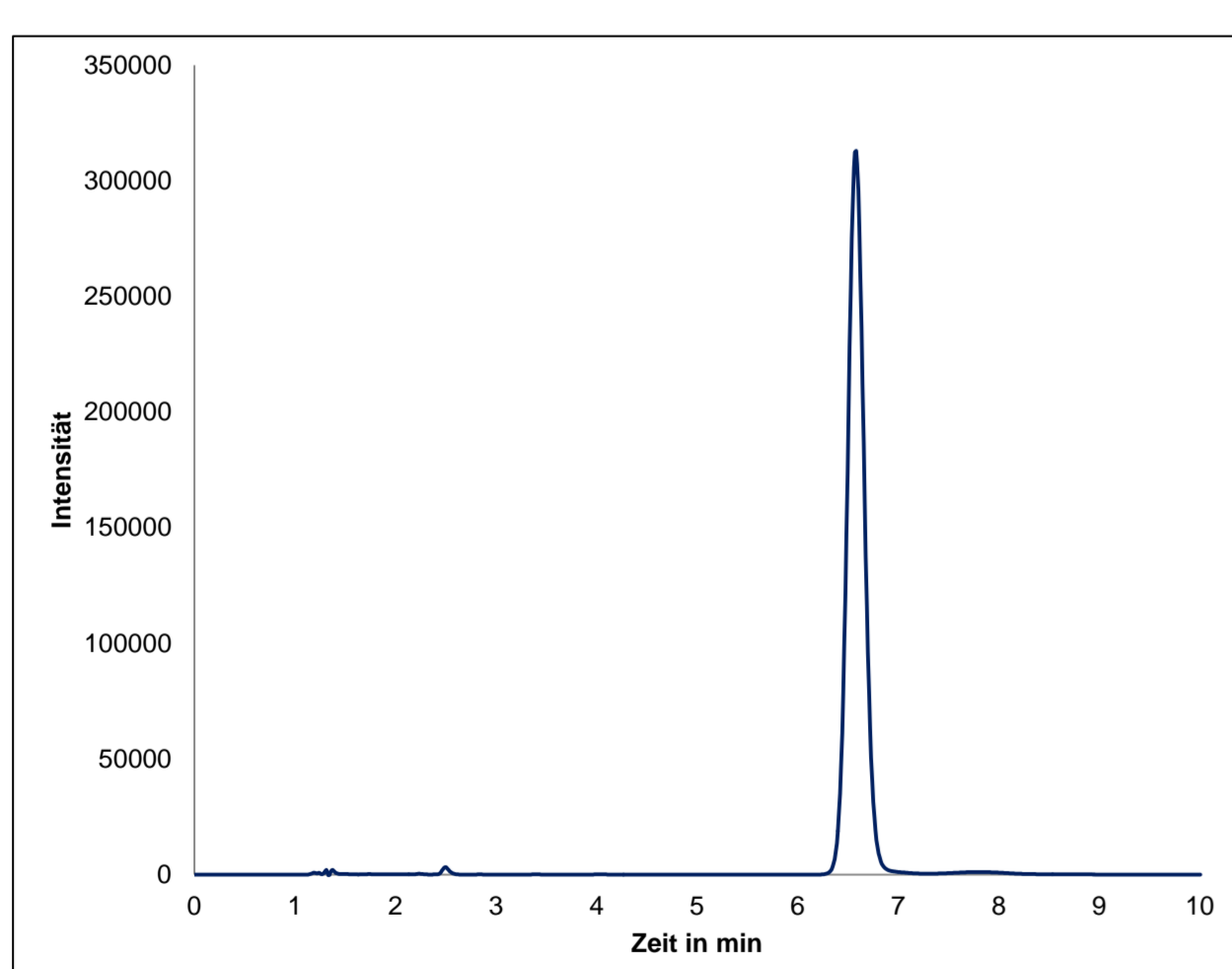


Abb. 1: Beispielpeak Azathioprin

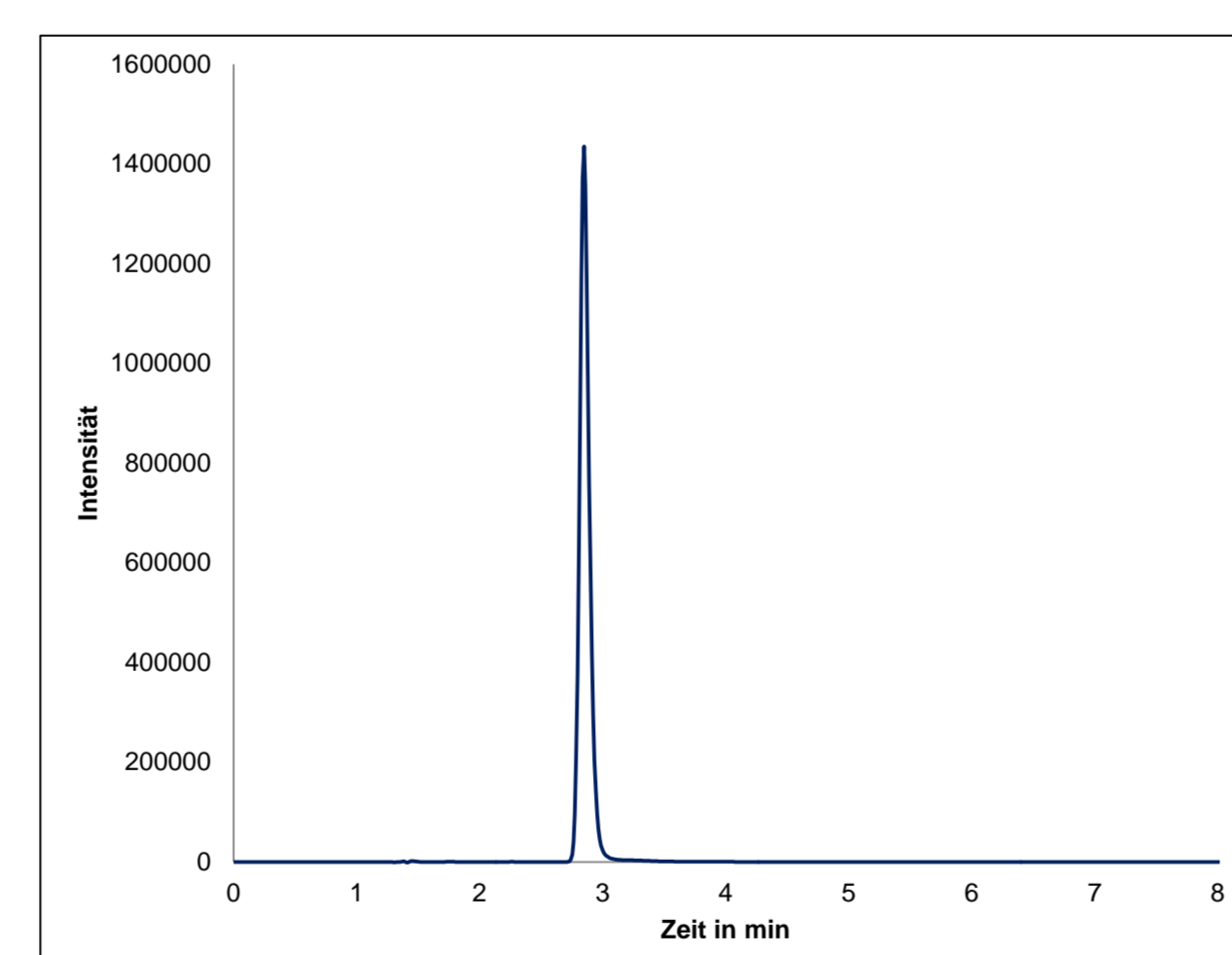


Abb. 2: Beispielpeak Thioguanin

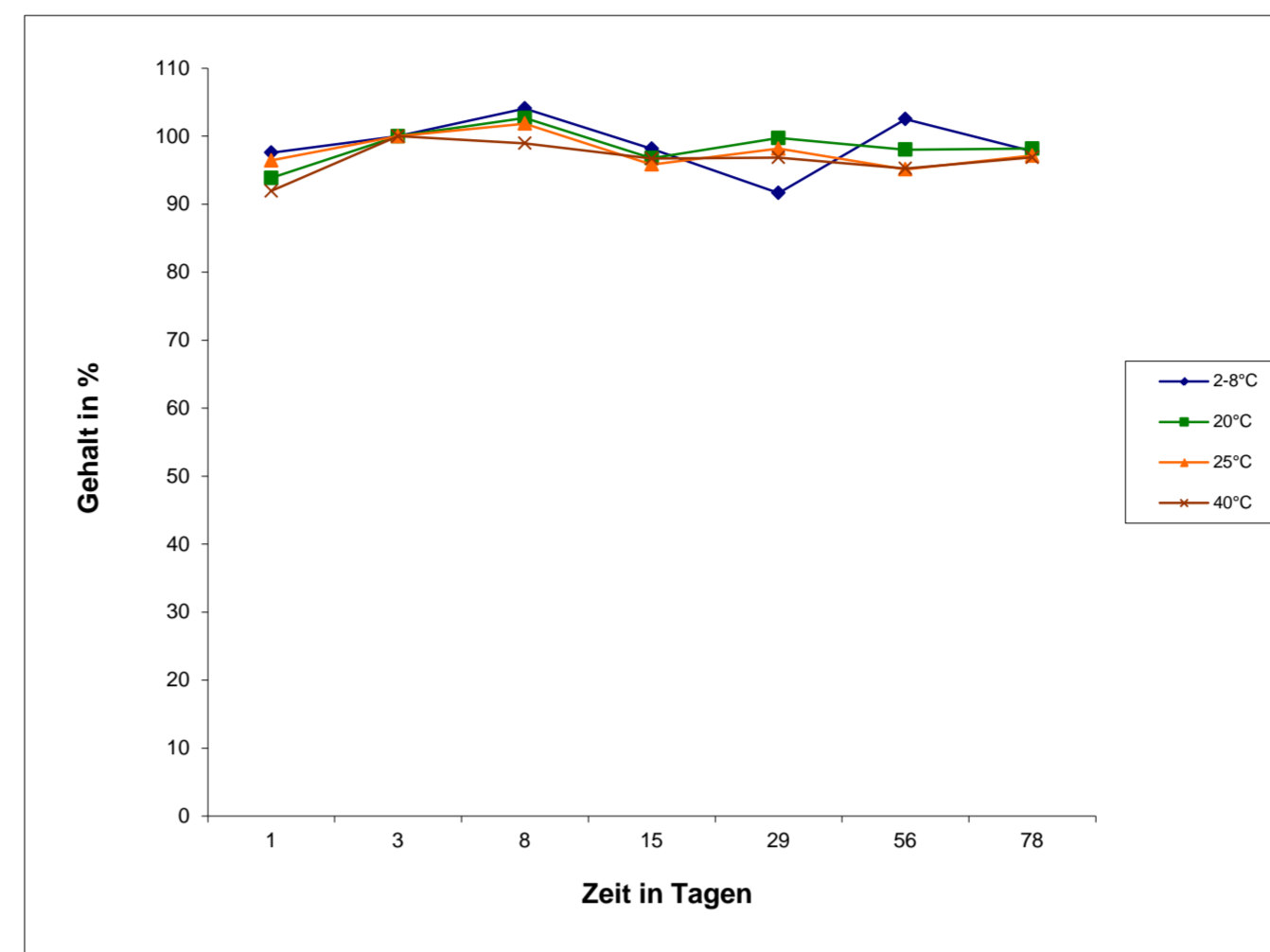


Abb. 3: Ergebnisse Stabilitätsuntersuchungen Azathioprin

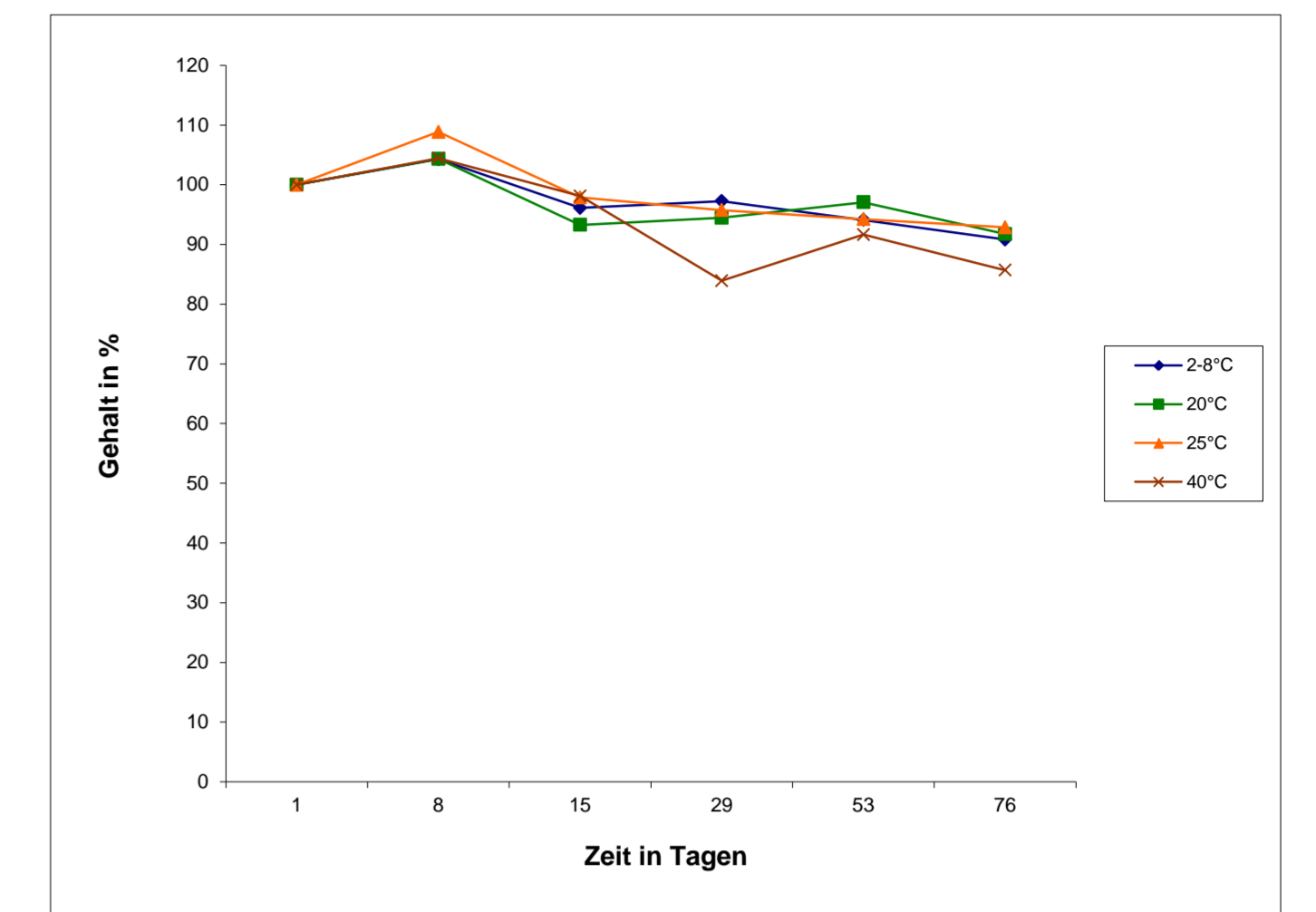


Abb. 4: Ergebnisse Stabilitätsuntersuchungen Thioguanin

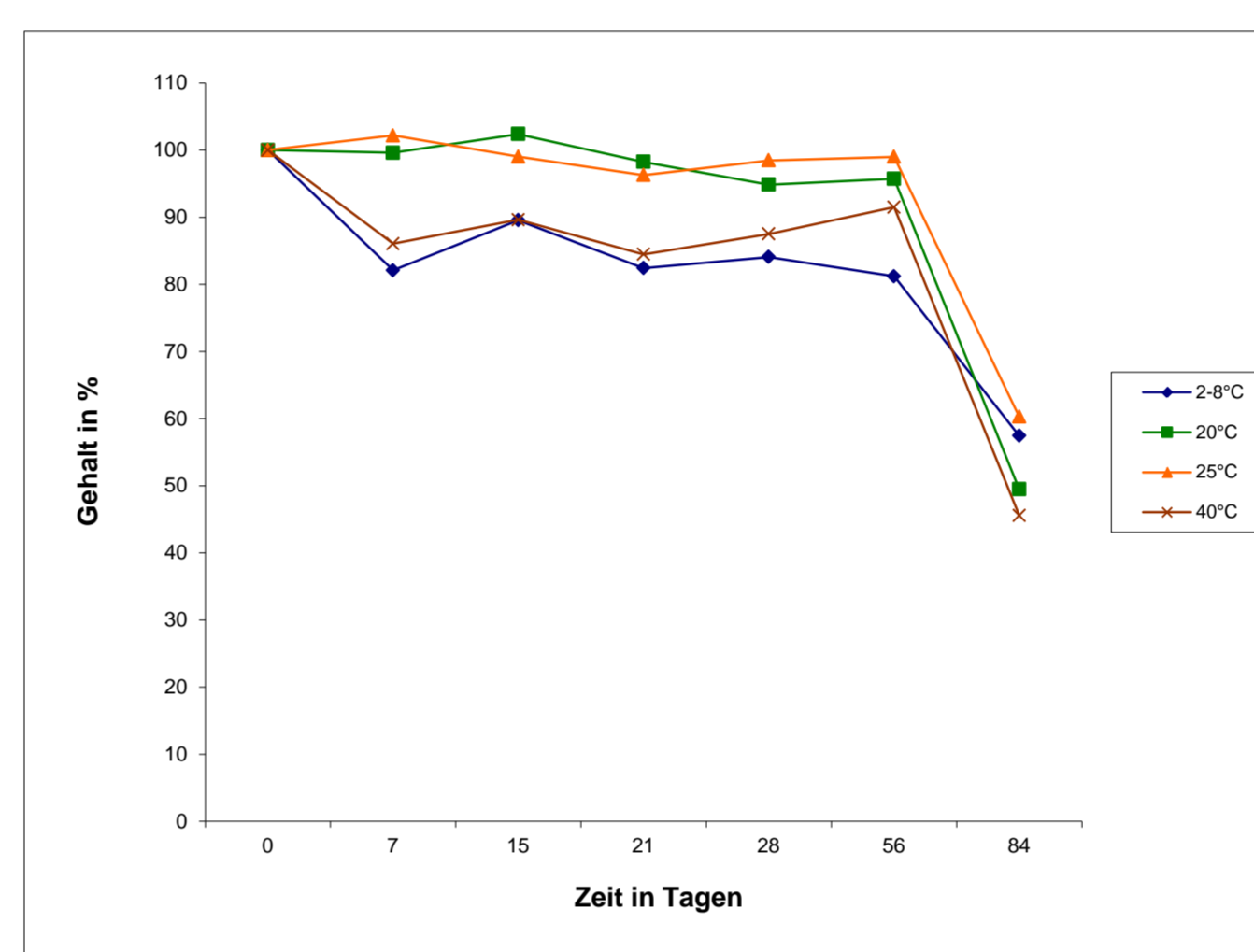


Abb. 5: Ergebnisse Stabilitätsuntersuchungen Mercaptopurin

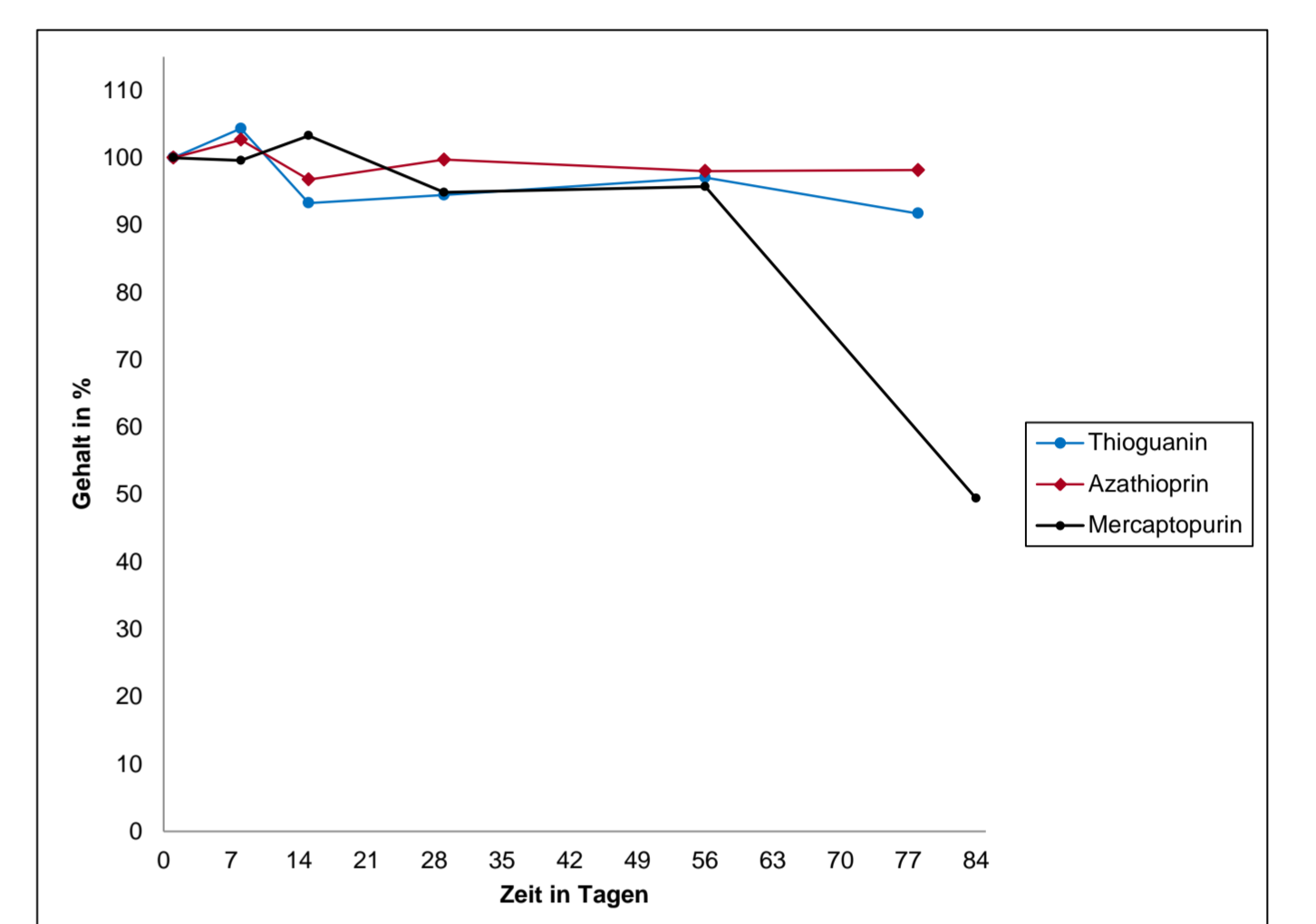


Abb. 6: Vergleich der Gehaltsverläufe der drei Wirkstoffe bei 20°C

Mikroskopische Auswertung

Um das Herstellungsverfahren zu überprüfen, wurden die Suspensionen auch mikroskopisch ausgewertet. Es wurden Suspensionen nach der beschriebenen Methode hergestellt (siehe Abb. 8 und 10) und mit Suspensionen verglichen, bei denen der Zerfall der Tabletten im Puffer durch Ultraschall unterstützt worden war (siehe Abb. 7 und 9). Der Vergleich ergab, dass der Teilchengrößenbereich (1-100µm) einer Suspension schon durch den einfachen Zerfall im Puffer erreicht wird und eine Ultraschallbehandlung daher nicht zwingend nötig ist.

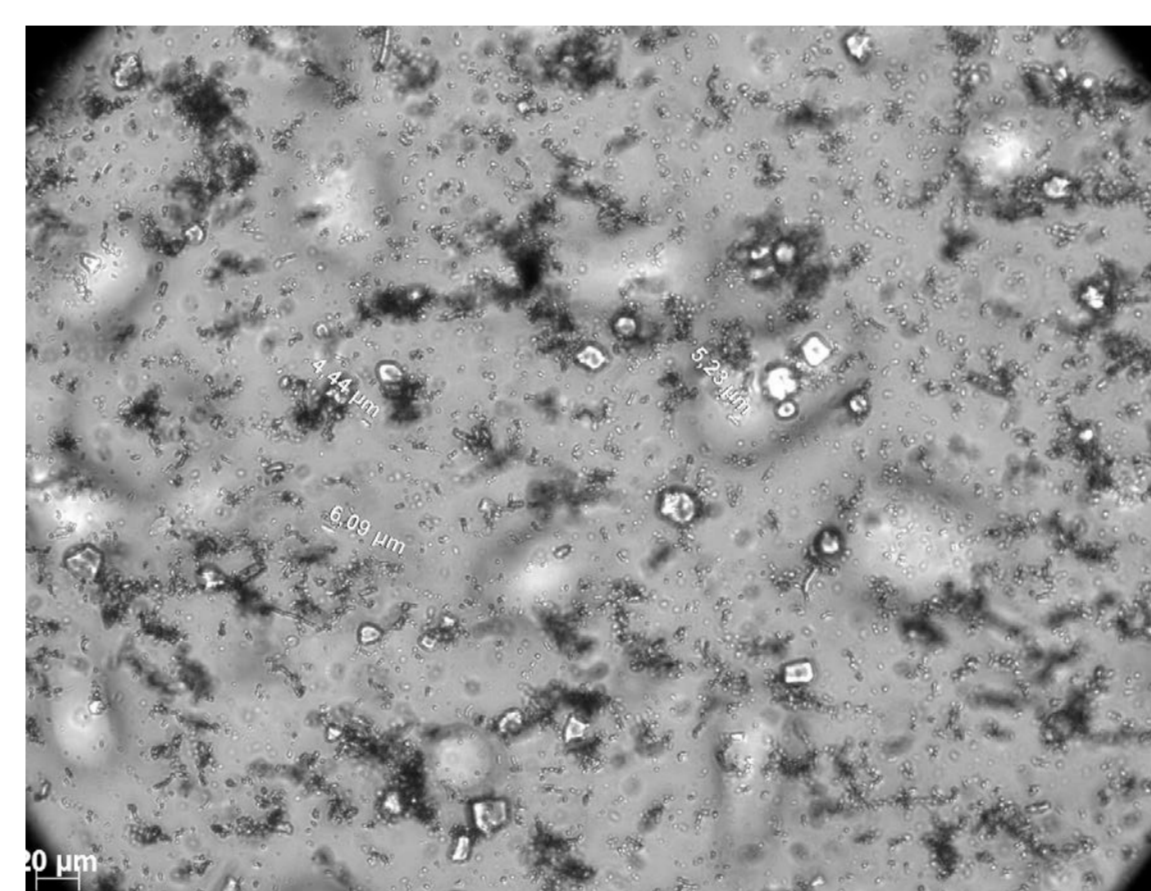


Abb. 7: Ultraschallbehandelte Azathioprin-Suspension

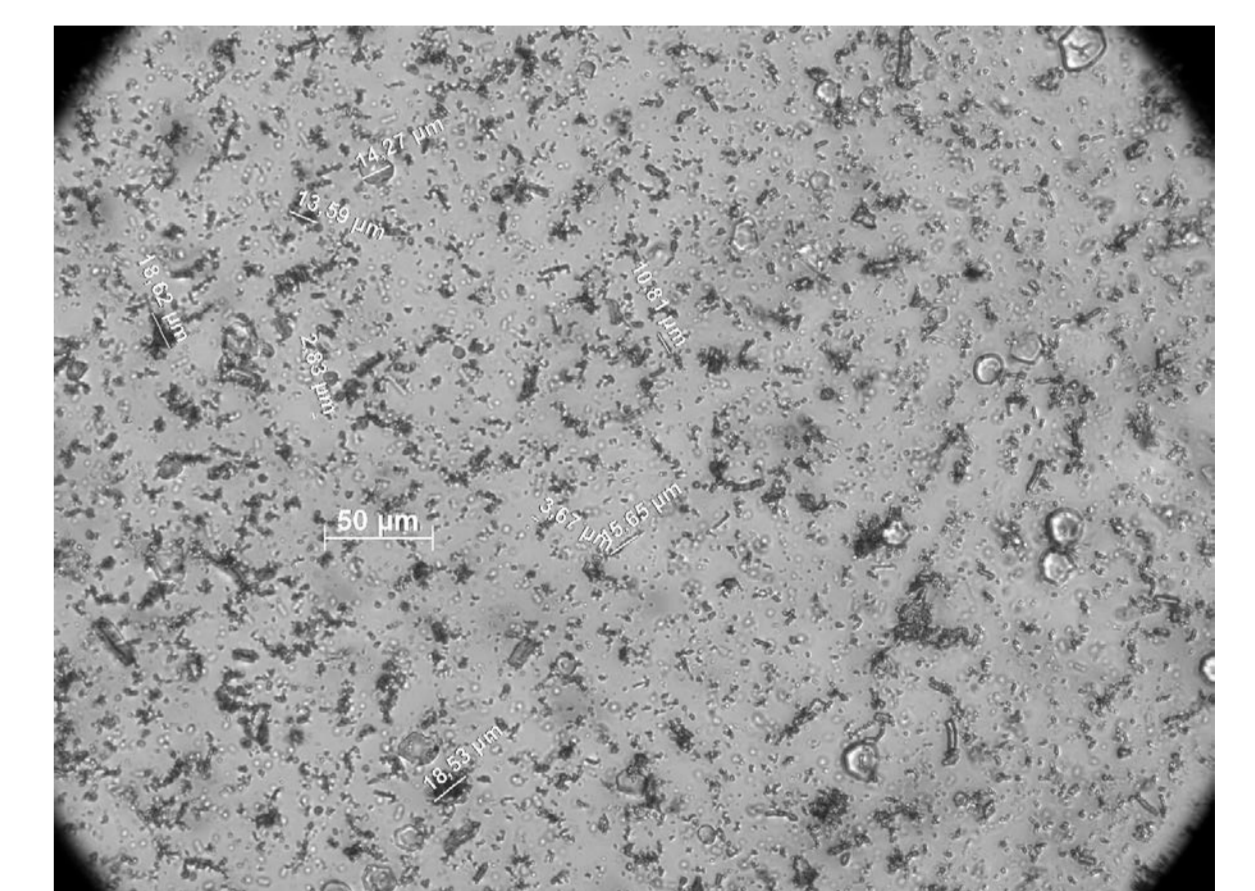


Abb. 8: Unbehandelte Azathioprin-Suspension

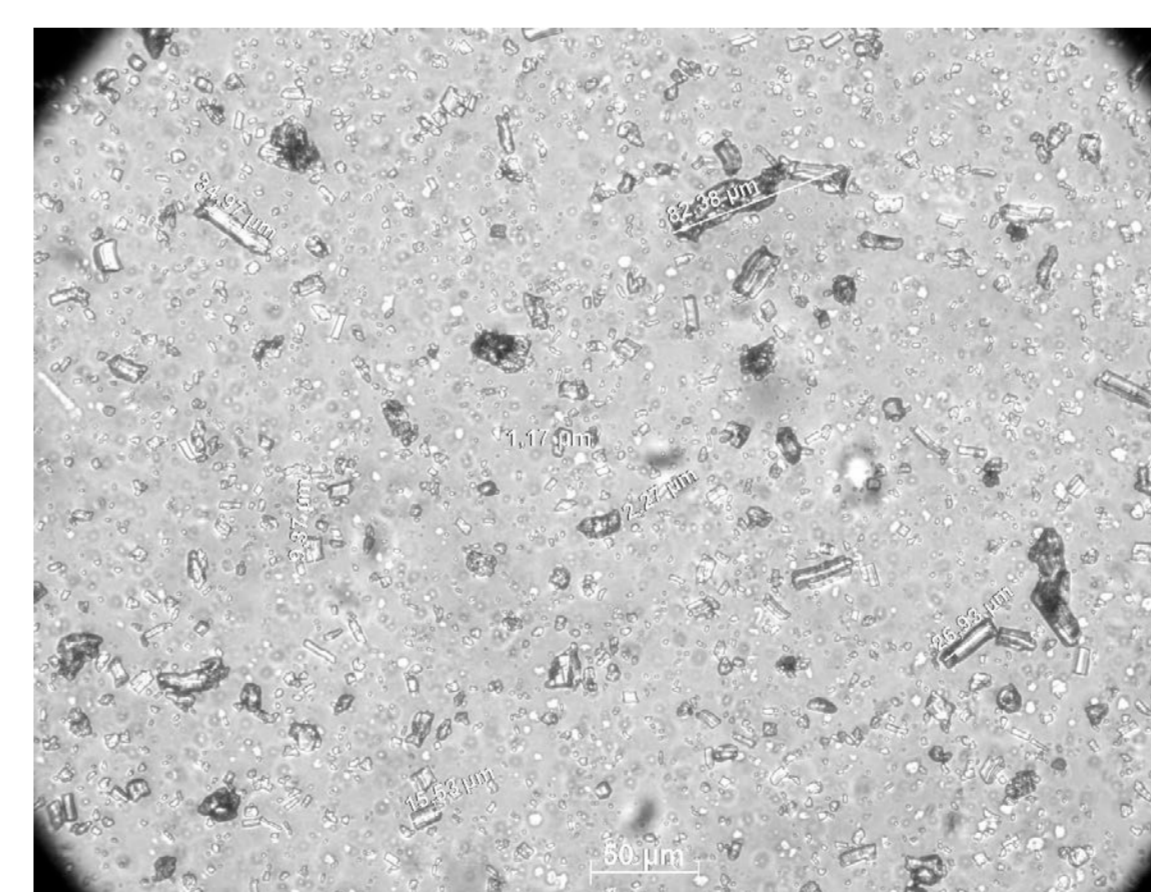


Abb. 9: Ultraschallbehandelte Thioguanin-Suspension

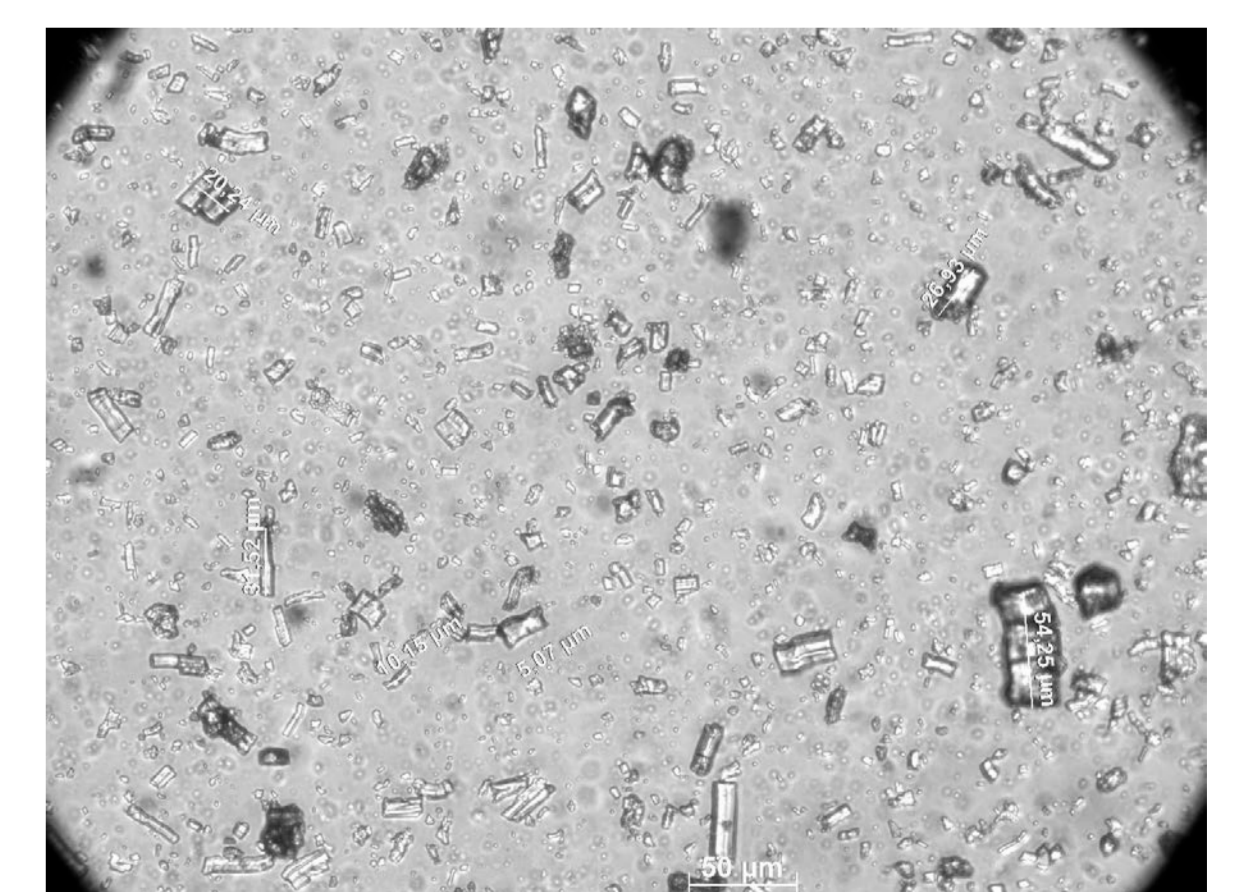


Abb. 10: Unbehandelte Thioguanin-Suspension

Ergebnisse

Die Stabilitätsmessungen über drei Monate ergaben für die bei 20°-25°C gelagerten Proben sowohl bei der Mercaptopurin- und Thioguanin- als auch bei der Azathioprin-Suspension eine Konzentration von über 90% des angestrebten Wertes für über 30 Tage (vgl. Abb. 3,4,5 und 6).

Schlussfolgerung

Aus FAM hergestellte orale Suspensionen sind eine in der Dosierung variable und in der Applikation schonendere Option mit einer praktikablen Haltbarkeit bei Raumtemperatur für die Therapie der AML/ALL im Kleinkindalter, die es weiter zu erforschen gilt.

Literatur (Auswahl):

¹Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. London: European Medicines Agency, 2006.

²Creutzig U, Henze G, Bielack S, et al. Krebserkrankungen bei Kindern, Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Deutsches Ärzteblatt 2003;100:842-52.

³Gunter Morche. Sichere Handhabung von Zytostatika M620: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege.

⁴Fazio TT, Singh AK, Kedor-Hackmann ERM, Santoro MIRM. Quantitative determination and sampling of azathioprine residues for cleaning validation in production area. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007;43:1495-8.

⁵Jennifer B. Dressman RJP. Stability of Allopurinol and of five Antineoplastics in suspension. American Journal of Hospital Pharmacy April 1983;(Vol 40):616-8.