

J. Kaiser  
I. Krämer

Apotheke der  
Universitäts-  
medizin  
Mainz

Langenbeckstr.1  
55131 Mainz

35.  
Wissen-  
schaftlicher  
ADKA-  
Kongress

2010  
Freiburg

## Einleitung

Das Zytostatikum Clofarabin (Evoltra®) gehört zu der Gruppe der Adenin-Analoga und wird zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) eingesetzt. Die empfohlene Dosis von Clofarabin beträgt 52 mg/m<sup>2</sup> KOF und wird an fünf aufeinander folgenden Tagen als 2h-Infusion verabreicht.<sup>1</sup> Eine Durchstechflasche Evoltra® enthält 20 mg Clofarabin-Konzentrat [1 mg/ml] zur Herstellung einer Infusionslösung der Konzentrationen 0,2 bis 0,7 mg/ml (Verdünnung laut Fachinfo<sup>2</sup>).

## Material und Methoden

Die physikalisch-chemische Stabilität von applikationsfertigen Clofarabin Infusionslösungen wurde in handelsüblichen Infusionsbeuteln (PP/PE, freeflex®, Fresenius Kabi) über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht. Das Clofarabin-Konzentrat (Clofarabine, 1mg/ml, Pre-Clinical, Genzyme) wurde mit 0,9% NaCl Infusionslösung bzw. mit 5% Glucoselösung auf die nominellen Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 0,6 mg/ml verdünnt und über 28 Tage unter verschiedenen Bedingungen gelagert (lichtexponiert bei Raumtemperatur, lichtgeschützt bei 2-8 °C).

Die Stabilität der Untersuchungslösungen wurde mittels einer reversed-phase Hochleistungs-Flüssigchromatographie (RP-HPLC) geprüft. Die Clofarabin-Konzentrationen wurden direkt nach der Herstellung (Tag 0, Basislinie), sowie an den Tagen 1, 3, 7, 14, 21 und 28 bestimmt und das HPLC-Diagramm hinsichtlich Abbauprodukten analysiert. Die Infusionslösungen wurden visuell auf Farbveränderungen und Ausfällungen kontrolliert. Zusätzlich wurde der pH-Wert (pH 210 Microprocessor pH Meter, Hanna Instruments) einmal wöchentlich während des 4-wöchigen Untersuchungszeitraums gemessen.

### HPLC-Methode

Die Bestimmung des Clofarabin-Gehaltes erfolgte in Anlehnung an eine RP-HPLC Methode zu Deoxyadenosin-Analoga von Reichelova.<sup>3</sup>

HPLC-Anlage: Waters 2695 Separation Module  
Waters 2998 PDA-Detektor  
Empower<sup>2</sup>-Software, Version 6.10.01.00

Säule: Spherisorb ODS-2 C18  
80 Å x 4.6 mm, 3 µm  
Fließmittel : 80 % 0,01 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung, pH = 6,8  
20 % Methanol

Flussrate: 1.0 ml/min  
Injektionsvolumen: 10 µl  
Wellenlängenbereich: 200 – 600 nm  
Detektionswellenlänge: 265 nm  
Laufzeit: 10 min

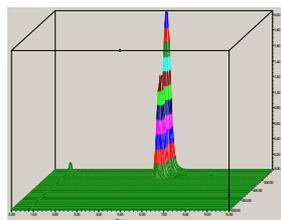


Abbildung 1: HPLC-Chromatogramm von Clofarabin

### Eignung der Methode

Forcierte Zersetzung: 1N NaOH pH 13, 85 °C, 3h  
1N HCl pH , 85 °C, 3h

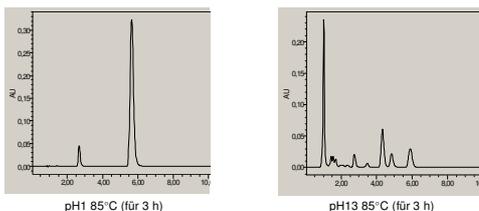


Abbildung 2: HPLC Chromatogramm von Clofarabin nach forcierter Zersetzung

Kalibrierung 7 Standardlösungen (50 – 1000 µg/ml)  
5-fache Analyse

Korrelationskoeffizient: 0,999977

Richtigkeit [%] 99,0895 ± 0,160

| Präzision [RSD %] | Intraday   |       | Interday |
|-------------------|------------|-------|----------|
|                   | 100 µg/ml: | 0,157 | 2,193    |
|                   | 400 µg/ml: | 0,230 | 0,944    |
|                   | 800 µg/ml: | 0,087 | 0,841    |

## Ergebnisse

Das mit 0,9% NaCl-Infusionslösung bzw. mit 5% Glucoselösung verdünnte Clofarabin-Konzentrat ist unabhängig von den Lagerungsbedingungen und dem Behältnis über 28 Tage chemisch und physikalisch stabil. Der Clofarabin-Gehalt in PP/PE-Infusionsbeuteln fiel nicht unter 90 % des initialen Gehalts über den gesamten Untersuchungszeitraum (siehe Abbildung 3). Abbauprodukte konnten in den PDA-Diagrammen nicht detektiert werden.

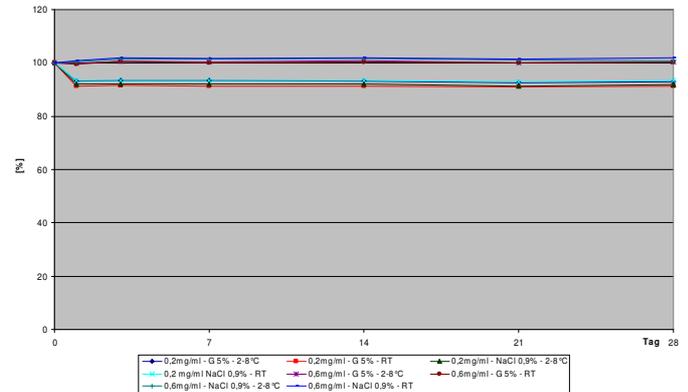


Abbildung 3: Stabilität von Clofarabin-Infusionslösungen (0,2 und 0,6 mg/ml) in PP/PE-Infusionsbeuteln. Der initiale Clofarabingehalt zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> wurde als 100 % definiert. Messpunkte sind die Mittelwerte aus je drei Infusionslösungen mit dreifacher Analyse.

Die verdünnten Clofarabin-Lösungen blieben über den Untersuchungszeitraum physikalisch stabil. Farbveränderungen sowie Präzipitate konnten nicht festgestellt werden. Der pH-Wert veränderte sich nicht (Abbildung 4).

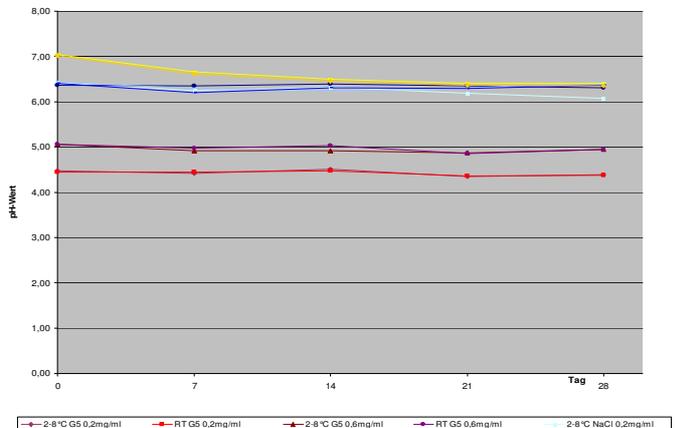


Abbildung 4: pH-Werte der Clofarabin-Verdünnungen, sowie der Stammlösung

## Diskussion

Der initiale Gehaltsverlust in den Infusionslösungen muss als Artefakt deklariert werden. In weiteren Untersuchungen mit niedrig konzentrierten Clofarabin-Lösungen (0,1 - 0,3 mg/ml) und verschiedenen Behältnismaterialien (PVC, Glas, PP/PE) ließ sich eine zunächst vermutete Adsorption nicht bestätigen. Die verlängerte Haltbarkeit von Clofarabin-Infusionslösungen reduziert die Kosten in einer zentralen Zytostatikazubereitung. In Anbetracht dessen, dass kein Konservierungsmittel in der Clofarabin-Stammlösung zugesetzt ist, wird die Herstellung unter aseptischen Bedingungen und die Lagerung unter 2-8 °C empfohlen.

## Literatur

- [1] EPAR zu Evoltra® EMEA (2009)
- [2] Fachinformation Evoltra®, Fa. Genzyme(2009)
- [3] Reichelova V, Liliemark J, Albertioni F. Liquid chromatographic study of acid stability of 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine, 2-chloro-2'-deoxyadenosine and related analogues. J Pharm Biomed Anal 1995; 13(4-5):711-714.

Kontakt

jeanette.kaiser@  
unimedizin-mainz.de