

Zytostatikahaltige orale Liquida in der Pädiatrie –

Entwicklung, Herstellung und Analytik einer Trofosamid-Orallösung

B. Franz⁽¹⁾, D. Maywald⁽²⁾, H. Knoth⁽²⁾

(1) Menarini von Heyden GmbH, Dresden

(2) Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Dresden

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.



Orale Zytostatika in der Kinderheilkunde

Die orale Tumorthherapie bei Kindern bietet durch die Applikation der Medikamente in der heimischen Umgebung einen finanziellen und psychologischen Vorteil für die betroffene Familie. Dennoch ist eine orale Chemotherapie durch die Besonderheiten der toxischen Medikamente und des speziellen Patientenkontexts mit Risiken verbunden. Eine nicht-kindgerechte Arzneiform kann vom Patienten auf Grund unangenehmen Geschmacks oder schlechter Schluckbarkeit verschmäht werden. Auf der anderen Seite müssen die zytotoxischen Medikamente auch Sicherheit vor Exposition für Familienmitglieder und Pfleger bieten. Tabletten zu teilen oder zu zermörsern ist eine riskante Praxis. Um beiden Anforderungen Rechnung zu tragen, müssen die Arzneimittel oft unlicensed oder off-label verabreicht werden.

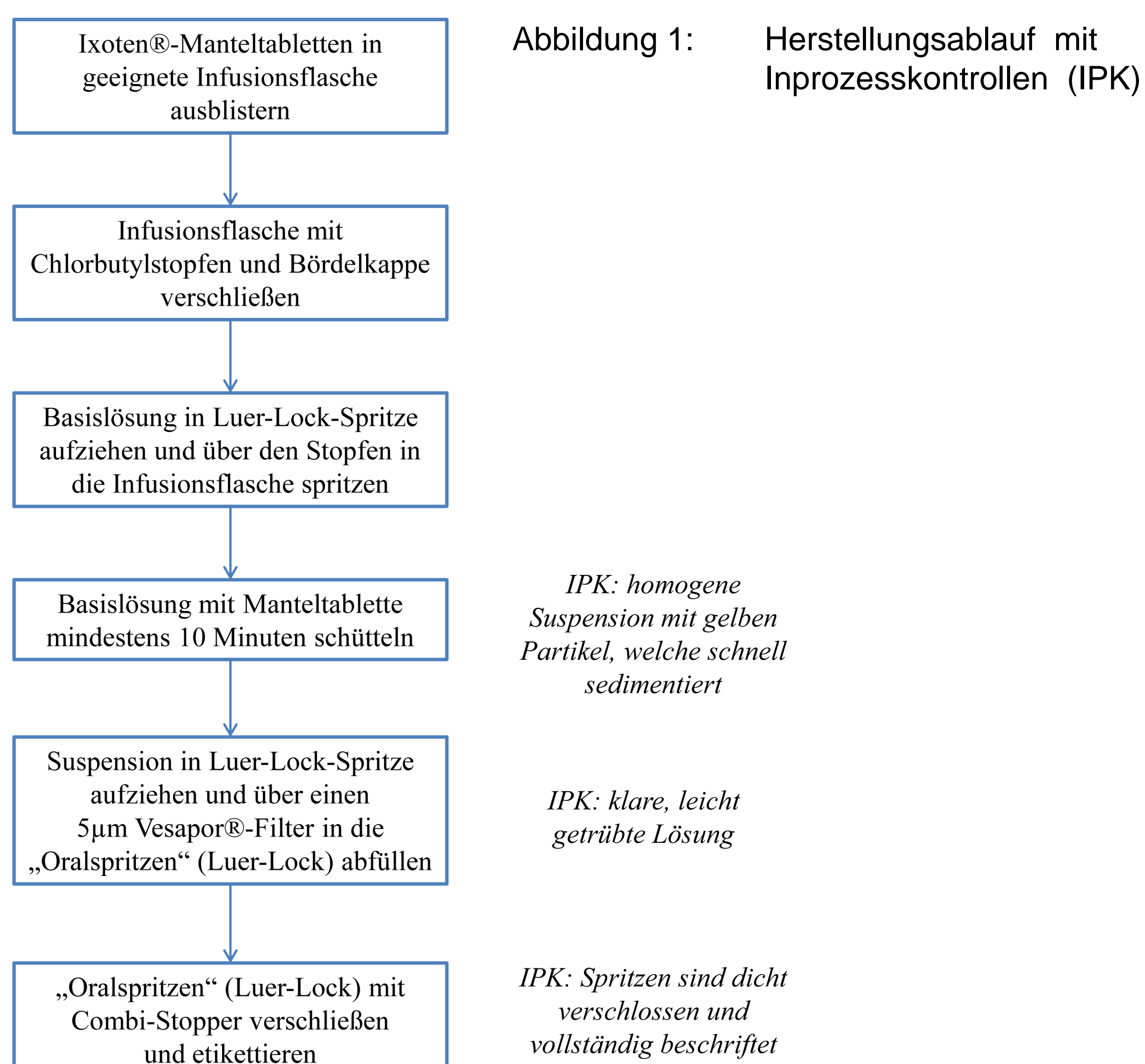
Trofosamid

Das alkylierend wirkende Chemotherapeutikum Trofosamid wird aufgrund seiner guten Bioverfügbarkeit oral verabreicht. Gute Ergebnisse wurden bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen und Weichteilsarkomen erzielt [1]. Letzteres wurde in der HD CWS-96 Studie untersucht. Zwei Patienten (6 und 12 Jahre) wurden 2011 mit dem Therapieschema des HD CWS-96 behandelt. Dieses beinhaltet unter anderem zweimal täglich 75 mg/m² KOF Trofosamid über 10 Tage [2]. Leider war es nicht möglich die erforderlichen Dosen mit dem einzig verfügbaren Medikament, Ixoten[®]-Manteltabletten 50mg, abzudecken. Zudem sind diese Tabletten für Kinder nur schwer schluckbar. Deshalb erfolgte bisher eine Kapselherstellung. Diese Praxis ist jedoch für Apothekenpersonal sowie für Eltern unpraktisch und risikobelastet. Aus diesem Grund wurde nach Alternativen gesucht.

Zielstellung: Trofosamid als Liquidum

Anforderungen

- Vermeidung der Exposition von Eltern, Pflegekräften und Apothekenpersonal
- Gute Schluckbarkeit, Einzeldosis mit einer Gabe applizierbar,
- Gute Akzeptanz durch den Patienten im Hinblick auf Geschmack und Aussehen
- Ausreichende Stabilität für den Therapiezeitraum



Rezeptur

Als Basismedium wurde sich für die Basislösung von Bruns und Lemcke entschieden [3]. Auf Grund einer Inkompatibilität zwischen Trofosamid und den Parabenen, wurden diese gegen Kaliumsorbat und Citronensäure ausgetauscht.

Saccharin-Natrium Ph.Eur.	0,10 g
Citronensäure Ph.Eur.	0,10 g
Kaliumsorbat Ph.Eur.	0,20 g
Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur.	99,60 g

Tabelle 1: Rezeptur der Basislösung

Die Lösung besitzt einen pH von 4,5. Saccharin-Natrium soll eine ausreichende Süße für die Akzeptanz durch Kinder gewährleisten. Unter der Laminar-Airflow-Box wurde auf Grund der Löslichkeit von Trofosamid in wässrigem Medium eine Orallösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml durch Lösen von Ixoten[®]-Manteltabletten im Basismedium hergestellt. Die entstehende Suspension wurde gefiltert und in der gewünschten Einzeldosis entsprechenden Luer-Lock-Spritzen konfektioniert (Abbildung 1). Der pH-Wert des Produkts beträgt ca. 5 und liegt im optimalen Stabilitätsbereich des pH-Profiles von Trofosamid [4].

Trofosamid - Orallösung 4 mg/ml – Stabilität

Bei der entwickelten Orallösung wurde nach der Bestätigung der Uniformität der Dosis die Stabilität geprüft. Die Arzneiform musste unter Betrachtung des Therapiezeitraums und eingeplanter Abholzeiten mindestens einen Monat stabil bleiben. Es wurden 3 Lagerbedingungen getestet. Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, wird die beste Haltbarkeit bei der Lagerung im Kühlschrank gewährleistet. Bei Lagerung bei Raumtemperatur die Wirkstoffkonzentration etwas stärker abfällt und sogar unter die Grenzen von 10 % des Nominalwertes kommt. Die analytischen Werte wurden mittels angepasster HPLC-Methode aufgenommen, welche von Kaijser et al. 1996 bereits entwickelt wurde [4]. Diese gaben ebenfalls Werte zur Berechnung der theoretischen Stabilität von Trofosamid in wässriger Lösung vor, wodurch sich im Voraus eine Haltbarkeit antizipieren lässt.

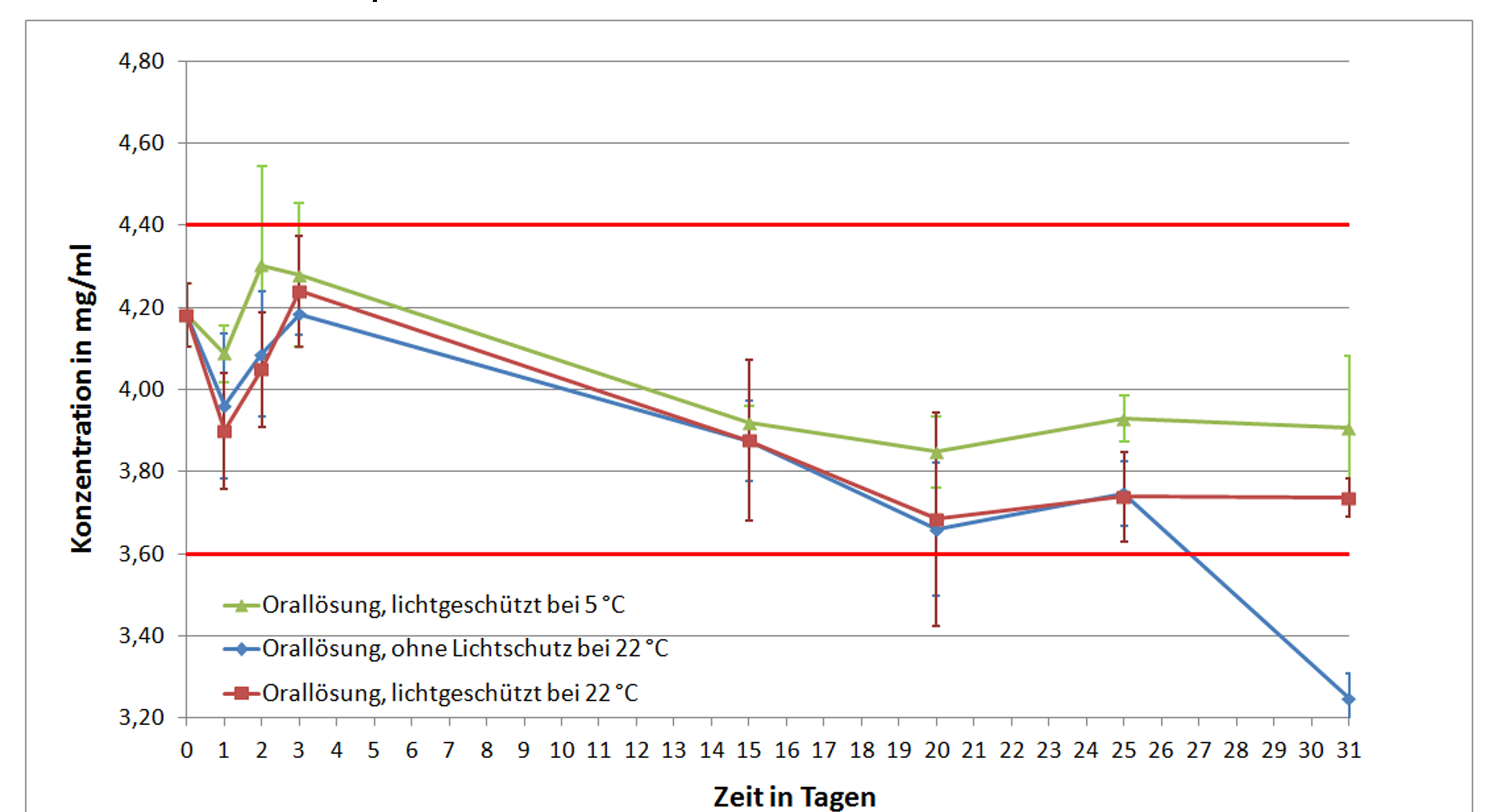


Abbildung 2: Abnahme der Konzentration an Trofosamid in der Orallösung während der Stabilitätsprüfung

Schlußfolgerung

Die entwickelte Lösung kann in der ambulanten Therapie von Kindern angewandt werden, wenn man sie im Kühlschrank lagert. Das Herstellungsverfahren muss vorher zeit- und kosteneffizient optimiert und an mindestens drei Chargen validiert werden.

Quellen:

- [1] Latz, D., N. Nassar und R. Frank: *Trofosamide in the Palliative Treatment of Cancer: A Review of the Literature*. *Onkologie*, 27:572–6, 2004.
- [2] Klingebiel, T. et al.: *Treatment of Children with Metastatic Soft Tissue Sarcoma with Oral maintenance compared to high dose Chemotherapy: Report of the CWS-96 Trial*. *Pediatr Blood Cancer*, 50:739–745, 2008.
- [3] Bruns, Cornelia und Imke Lemcke: *Herstellung und Analytik von oralen Liquida für die Pädiatrie*. *Krankenhauspharmazie*, 22(2):76–80, 2001.
- [4] Kaijser, G. P. et al.: *Chemical stability of cyclophosphamide, trofosamide, and 2- and 3-dechloroethylifosfamide in aqueous solutions*. *J Oncol Pharm Pract*, 2(15):15–21, 1996.