

Aliquotierte Levosimendanlösungen – stabil ?

Rainer Trittler, Jeannine Hecklinger, Martin J. Hug

Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg, Hugstetter Strasse 55, 79106 Freiburg



Einleitung:

Levosimendan (Simdax®) ist der erste Vertreter der Wirkstoffgruppe der Ca²⁺-Sensitizer und befindet sich seit 2001 auf dem Markt. Herzmuskelzellen reagieren mit seiner Hilfe empfindlicher auf den in der Systole ansteigenden Calciumspiegel, wobei die Kontraktionskraft des Herzens bei gleichbleibendem Calciumspiegel erhöht wird [1]. Die Substanz (Abb.1) ist in Deutschland jedoch nicht zugelassen. Sie wird aber häufig importiert, da sie bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) lebensrettend sein kann, z.B. wenn eine konventionelle Therapie mit Diuretika nicht ausreicht oder andere Inotropika nicht einsetzbar sind. Die erhältlichen Durchstechflaschen mit 12,5 oder 25mg sind für den Bedarf von Erwachsenen ausgerichtet. Da bei uns Levosimendan häufig auch in der Pädiatrie eingesetzt wird und das Importpräparat relativ teuer ist, kann durch eine aseptische Portionierung in Spritzen eine erhebliche Einsparung erzielt werden. Simdax ist chemisch stabilisiert [2]. Der Einfluß der Stabilisatoren wird in [3] beschrieben, valide Stabilitätsdaten [4] für das praktische Problem in der Krankenhausapotheke waren jedoch nicht vorhanden.

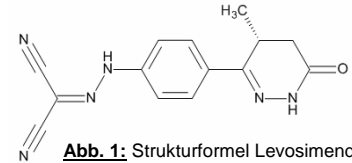


Abb. 1: Strukturformel Levosimendan

Ergebnisse:

Die Stabilität von portioniertem Simdax® 2,5mg/ml in BD Einmalspritzen 1ml konnte bei Kühlschranklagerung über einen Zeitraum von 2 Monaten gezeigt werden (Wirkstoffgehalt >95%, keine Abbauprodukte).

Mit Stresstests konnten wir im sauren Milieu (0,1N HCl, 30min 60°C) keine Abbauprodukte finden. Unter oxidativen Bedingungen (3% H₂O₂, 30min 60°C) konnten zwei und unter alkalischen Bedingungen (0,1N NaOH, 30min 60°C) genauso wie nur durch thermische Belastung (60 Tage 37°C) konnten drei Abbauprodukte (siehe Abb.2 ▼) abgetrennt werden.

Zur Gehaltsbestimmung wurden die Peakflächen bei 393nm herangezogen (6 Kalibrierpunkte, r=0,9996). Der Anstieg des Gehalts (siehe Abb. 2) bei der bei 37°C gelagerten Spritze ist durch Ausdampfen zu erklären. Zumindest für Ethanol (Lösungsmittel in Simdax®) ist die Spritze bei 37°C kein völlig geschlossenes System !

HPLC-Bedingungen:

Säule: CC Nucleodur 100-5 C18ec (Macherey Nagel)
Fluß: 1ml/min
Binärer Gradient von 30% B (0min) bis 80% B (7min)
Mobile Phase (A: Phosphatpuffer pH5, B: Methanol)
Detektion: Knauer DAD K2700

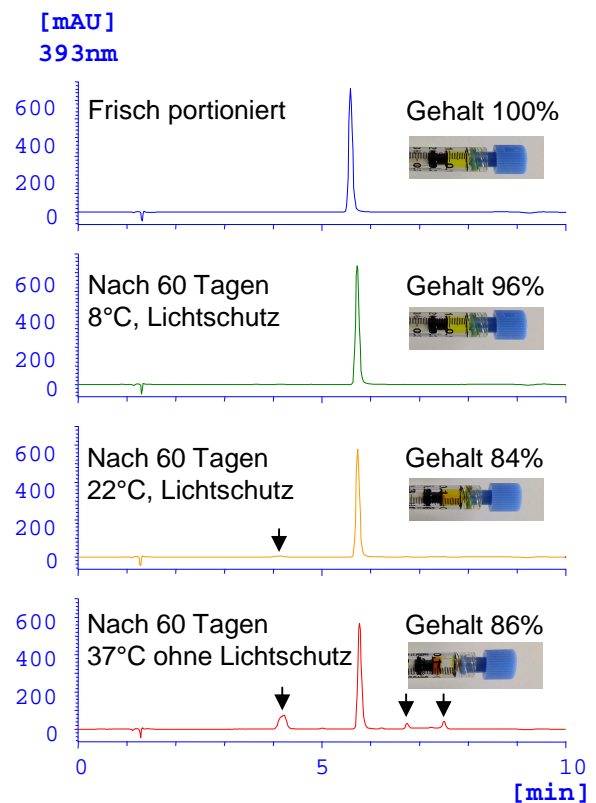


Abb. 2: Lagerbedingungen und Ergebnisse

Fazit:

In Verbindung mit der hauseigenen mikrobiologischen Validierung von Spritzenzubereitungen ist damit eine kostensparende Portionierung von Simdax® in der Klinikumsapotheke möglich. Da Einmalspritzen nicht zur Vorratshaltung gedacht sind, ist bei Stabilitätsuntersuchungen von Einmalspritzenzubereitungen nicht nur auf Adsorptions- und Leachingproblemen [5] zu achten, sondern auch auf mögliche Verluste durch Ausdampfen.

Literatur:

- [1] EB. Akute Herzinsuffizienz: Calcium-Sensitizer mit neuem Wirkmechanismus. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(36): 61
- [2] Orion Pharma; Fachinformation Simdax. Summary of the product characteristics. Dezember 2003
- [3] Dokumentenidentifikation: DE60025627T2, EP-Veröffentlichungsnummer: 0001210085; Pharmazeutische Lösung von Levosimendan 2006; 1-9
- [4] C. Bardin, A. Astier, A. Vulto, G. Sewell, J. Vigneron, R.Trittler, M. Daouphars, M. Paul, M. Trojniak, F. Pinguet. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. Annales Pharmaceutiques Francaise 2011; 69: 221-231
- [5] P. Bürklin, R. Trittler, R. Infusionssysteme – unbedenklich? Poster auf der ADKA Fachtagung in Mainz 2012