



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Einflüsse von in der Infusionstherapie häufig verwendeten Kunststoffen auf Stabilität und Applikation von Zytostatikallösungen

Autor: Christoph Beitz
Einrichtung: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Die Arbeit beschäftigt sich mit der physikalisch-chemischen Stabilität von Zytostatika-Zubereitungen.

Einer der Einflußfaktoren für die physikalisch-chemische Stabilität von Infusionslösungen ist das Material des Primärpackmittels. In der Literatur wurden Fälle beschrieben, in denen Arzneistoffe an Infusionsbehälter und Infusionsgeräte adsorbierten. Im Vordergrund dieser Studie stand die Bestimmung des Adsorptionsverhaltens klinisch bedeutsamer Zytostatika in Behältertypen und Infusionsgeräten aus unterschiedlichen Kunststoffmaterialien. Untersucht wurden Polyvinylchlorid-Beutel (*Viaflex*[®]) von Baxter, Polyethylen-Container (*Ecoflac*[®]) und Glasflaschen der B. Braun Melsungen AG.

Polyethylen als Behältermaterial, über das in der Literatur sehr wenige Daten zur Kompatibilität vorliegen, stand hier im Mittelpunkt des Interesses. Glasflaschen dienten als Referenz-Behältermaterial, da Adsorptionseffekte der hier untersuchten Zytostatika an Glas in der Literatur bisher nicht nachhaltig belegt wurden. PVC-Beutel wurden zusätzlich mit in die Untersuchungen aufgenommen, um eventuelle Kompatibilitätsprobleme der Kunststoffmaterialien direkt miteinander vergleichen zu können. Den Infusionsbehältern wurden jeweils berechnete Mengen an Carboplatin, Carmustin, Cytarabin, Dacarbazin, Fluorouracil, Gemcitabin, Melphalan, Methotrexat und Vinorelbin injiziert. Vor dem Hintergrund der begrenzten Sorptionskapazität von Behälteroberflächen wurde dabei angestrebt, die Meßempfindlichkeit für mögliche Adsorptionseffekte in LDPE -und PVC-Behältern durch Zugabe relativ niedriger Arzneistoffdosen zu erhöhen. Dacarbazin, Gemcitabin, Melphalan und Vinorelbin wurden in NaCl 0,9 %-, Carboplatin und Carmustin in Glucose 5 % zubereitet. Die übrigen Arzneistoffe wurden in beiden Trägerlösungen zubereitet. Die Zubereitungen wurden anschließend unter standardisierten Bedingungen (Raumtemperatur und/oder $4\pm 1^\circ\text{C}$) lichtgeschützt gelagert, wobei Gegebenheiten, wie sie auf Station und Apotheke herrschen, simuliert wurden. Die Lagerzeiträume orientierten sich nach gültigen Empfehlungen und wurden abhängig vom jeweils prognostizierten Konzentrationsverlauf oder zum Vergleich mit Literaturangaben um festgelegte Zeitzuschläge erweitert.

Zu festgelegten Zeiten wurden Proben gezogen, die einem dafür geeigneten Analyseverfahren, der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) zugeführt wurden. Entsprechende Methoden wurden der Literatur entnommen, auf die Erfordernisse der Studie abgestimmt, weiterentwickelt und validiert. Die Analysendauer konnte verglichen mit Literaturwerten beträchtlich reduziert werden. Die Validierungen der Analysemethoden ergaben gute bis sehr gute Resultate für die Linearität und gute bis befriedigende Präzisionswerte. Bei Raumtemperatur nahm der Carmustin-Gehalt in PVC - bedingt durch Adsorptionseffekte - in einem vergleichbar höheren Ausmaß ab, während in PE nur eine schwache Adsorption registriert werden konnte. Bei $4\pm 1^\circ\text{C}$ trat nur in PVC jedoch nicht in PE ein erhöhter Arzneistoffverlust auf. Aus dem Verlauf und Vergleich der gemessenen Konzentrationen konnten eventuelle Arzneistoffverluste anteilig einer Zersetzung und/oder Adsorption zugeordnet werden. Die nachgewiesenen Adsorptionseffekte waren Anlaß, Carmustin-Konzentrationen während einer nachgestellten Verabreichung bei sach- und unsachgemäßer Materialverwendung zu überwachen. Dabei zeigte das PVC-freie Infusionsgerät *Intrafix Air P Neutraden*[®] keine merkliche Inkompatibilität mit Carmustin-Zubereitungen, während Verwendung von *Intrafix*[®] *Air P*, einem Infusionsgerät aus PVC, am Ende zu einer Minderung der verabreichten Dosis um 7-8 % führte. Dacarbazin und Melphalan zeigten - unabhängig vom Behältermaterial - Zersetzungsreaktionen. Arzneistoffverluste oder sonstige Einflüsse der Behältermaterialien auf die übrigen untersuchten

Arzneistoffe wurden nicht beobachtet. Sämtliche Lösungen wurden während der Lagerperioden auf Auffälligkeiten hin visuell überprüft. In keinem Fall wurde Trübung, Verfärbung oder Auskristallisation festgestellt.

Die hier ermittelten Ergebnisse wurden mit Resultaten anderer Autoren verglichen, wobei Angaben zur physikalisch-chemischen Stabilität der hier untersuchten Zytostatika aktualisiert und erweitert werden konnten.