

Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg, Germany

Stabilität von Voriconazol-Konzentrat und Voriconazol-Infusionsbeuteln

T. HOPPE-TICHY, S. WENZEL, A.-K. GEHRIG, H. NGUYEN

Eingegangen 27. Juli 2004, angenommen 13. September 2004

Dr. Torsten Hoppe-Tichy, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg, Germany
Torsten.Hoppe-Tichy@med.uni-heidelberg.de

Pharmazie 60: 77–78 (2005)

Vor dem Hintergrund einer ökonomisch sinnvollen patientenindividuell dosierten zentralen Herstellung von Voriconazol-Infusionslösungen wurde die Haltbarkeit der Substanz in derartigen Lösungen bestimmt. Die Untersuchungen zeigen, dass die nach Herstellerangaben produzierten Infusionsbeutel bei 2–8 °C 32 Tage haltbar sind.

Stability of voriconazole in infusion bags

The dosage of i.v. administered voriconazole in adults and children is body weight based. For this reason an individual preparation is necessary in those patients. Further stability data were needed for a central production in the hospital pharmacy department, however. Three concentrates and three bags were produced (day 1) according to the procedures given by the product leaflet. Our data shows that the ready to use bag and the concentrate solution is stable at 2–8 °C for 32 days.

Voriconazol (Handelsname Vfend®) ist ein Breitspektrumantimykotikum aus der Triazolgruppe. Es hat seine Wirkung bei einer Vielzahl von Pilzinfektionen, u. a. bei Aspergillus- und Candida-Infektionen (Sanati et al. 1997; Murphy et al. 1997; Kappe 1999; Herbrecht et al. 2002; Walsh et al. 2002). Voriconazol wird gewichtsbezogen dosiert (6 mg/kg Körpergewicht als Startdosis und 4 mg/kg Körpergewicht als Erhaltungsdosis), so dass vielfach keine kompletten Vials für die Behandlung von Mykosen bei den

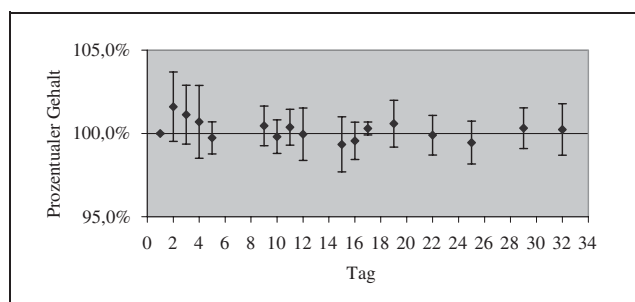


Fig. 1: Gehaltsbestimmung des Voriconazol-Konzentrats

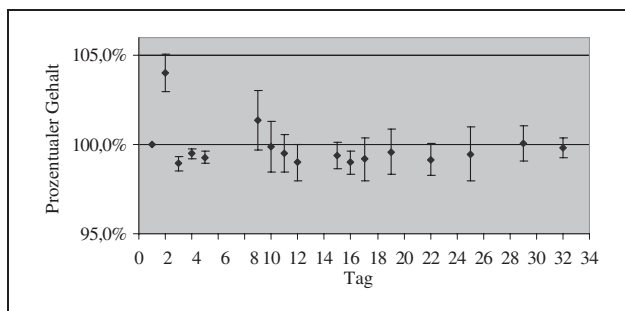


Fig. 2: Gehaltsbestimmung der Voriconazol-Infusionsbeutel

Tabelle: Statistische Auswertung des Wilcoxon-Tests

Paare	asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 1–Tag 16	0,593
Tag 1–Tag 32	0,593
Tag 16–Tag 32	0,285

einzelnen Patienten gebraucht werden. Ökonomisch erscheint es sinnvoll, angebrochene Vials für weitere Patienten zu verwenden. Bisher wurden auf den Stationen im Rahmen der Zubereitung zur Anwendung Voriconazol-Infusionsbeutel hergestellt. Eine Lagerung angebrochener Vials wie auch hergestellter, nicht benötigter Infusionsbeutel ist in dieser Umgebung allerdings aus mikrobiologischer Sicht nicht zu vertreten. Des weiteren gibt der Hersteller lediglich eine 24 h andauernde physikalisch-chemische Stabilität des Arzneistoffs an.

Dieser Sachverhalt hat uns dazu motiviert, die Herstellung von Voriconazol-Infusionsbeuteln, zumindest für die Kinderklinik, in die Klinikapotheke zu verlagern. Zur zentralen Herstellung auf Vorrat wurden aber weitere Stabilitätsdaten benötigt. Es wurde über einen Zeitraum von 32 Tagen der Gehalt im jeweiligen Arzneistoffkonzentrat und im für die Anwendung am Patienten hergestellten Infusionsbeutel spektralphotometrisch bestimmt.

Die hergestellten Konzentrate und gebrauchsfertigen Infusionsbeutel zeigten während der Lagerung weder Verfärbungen noch eine sichtbare Trübung. Durch die Eichgerade wird gezeigt, dass eine lineare Beziehung zwischen Gehalt und Extinktion bei den UV-Messungen besteht. Deshalb wurde bei den weiteren Messergebnissen der Wert des ersten Tages gleich 100 % gesetzt und die Abweichung von diesem Ausgangswert ermittelt.

Der ermittelte Gehalt in den gelagerten Konzentraten wie auch den Beuteln lag für jeden einzelnen Tag bei einer Lagerung bei 2–8 °C im erforderlichen Rahmen von +/-5 %.

Der nichtparametrische Wilcoxon-Test bei Vergleich der Messergebnisse der Paare Tag 1–Tag 16, Tag 1–Tag 32 und Tag 16–Tag 32 zeigt, dass innerhalb des Untersuchungszeitraums keine Instabilität der Lösung zu erkennen ist.

Die Ergebnisse zeigen, dass Voriconazol-Infusionsbeutel und auch das Voriconazol-Konzentrat zur Herstellung der Infusionsbeutel über einen Zeitraum von 32 Tagen bei Kühlschranklagerung (2–8 °C) stabil sind und aufbewahrt werden können. Hieraus ergeben sich erhebliche Einsparungen für die betroffenen Krankenhäuser.

Die Herstellung muss aus mikrobiologischer Sicht unbedingt in den Räumen einer Krankenhausapotheke analog dem Verfahren, wie es von der Herstellung von Zytostatikazubereitungen in einem Zentralen Zytostatikaservice bekannt ist, durchgeführt werden.

Experimenteller Teil

1. Material und Methoden

Die Herstellung und die Probenentnahme fanden unter aseptischen Bedingungen in einer LAF-Box statt.

Verwendet wurde Vfend® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Pfizer) und 0,9% NaCl Macoflex N 100 ml-Beutel von MacoPharma.

Im UV/VIS-Spektrometer wurde das Absorptionsmaximum für Voriconazol bei 256 nm ermittelt. Um Messschwankungen weitestgehend auszugleichen, wurden für jeden Arzneistoff drei Konzentrate und drei Infusionsbeutel für die Messung verwendet. Jeder Beutel und jedes Konzentrat wurden wiederum dreimal vermessen. Zur Herstellung von Konzentrat und Infusionsbeuteln wurden sechs Vials auf Raumtemperatur gebracht und jeweils 19 ml Aqua ad injectabilia zugespritzt. Man erhält laut Hersteller ein entnehmbares Gesamtvolumen von 20 ml klarem Konzentrat mit einer Konzentration von 10 mg/ml. Aus drei dieser Vials wurde jeweils der gesamte Inhalt in einen 100 ml NaCl-Beutel gespritzt, aus dem vorher 20 ml entnommen wurden. Man erhält eine Konzentration von 2 mg/ml im Beutel. Beutel und Konzentrat wurden bei 2–8 °C gelagert.

2. Messung

Von Voriconazol wurde eine Eichgerade in Wasser erstellt, da bei einem Vorversuch keine prägnanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Lösungsmittel gefunden wurden.

Die sehr guten Regressionskoeffizienten bestätigten unsere Methode ($y = 23,037x + 0,0023$, $R = 0,9999$).

Die Konzentrate und die Beutel wurden auf Raumtemperatur gebracht und die Proben unter aseptischen Bedingungen mit sterilen Eppendorfspitzen bzw. sterilen Spritzen entnommen.

Aus jedem Konzentrat wurden 0,5 ml mit der Eppendorfpipette in einen 100 ml-Kolben überführt und mit Wasser (LiChrosolv®) aufgefüllt. 1 ml dieser Lösung wurden mit 2 ml Wasser (LiChrosolv®) direkt in der Küvette gemischt und bei 256 nm vermessen.

Aus jedem Infusionsbeutel werden 1 ml mit einer 1 ml-Spritze entnommen und in einem 100 ml-Kolben mit 0,9%-NaCl-Lösung verdünnt. Diese Lösung kann direkt bei 256 nm vermessen werden.

Auch hier wurden aus jedem Kolben dreimal die zu vermessenden Verdünnungen erstellt.

Die Proben wurden am Tag 1 hergestellt und an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 22, 25, 29 und 32 vermessen.

Aus den gemessenen Extinktionen wurde anhand der Daten aus der Eichgerade der Gehalt der einzelnen Proben ermittelt. Die Erstkonzentration im Konzentrat und im Beutel wurde jeweils als 100 % definiert.

Literatur

- Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M (1997). A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2492–2496.
- Murphy M, Bernard EM, Ishimaru T, Armstrong D (1997). Activity of voriconazole (UK-109,496) against clinical isolates of species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 696–698.
- Kappe R (1999). Antifungal activity of the new azole UK-109–496 (voriconazole). *Mycosis* 42 (suppl 2): 83–86.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408–415.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ (2002). Voriconazole compared with liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346: 225–234.

Institute of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Christian-Albrechts-University Kiel, Germany

Photodynamic and photo-cross-linking potential of bergamottin

C. W. BODE, A. ZAGER, W. HÄNSEL

Received July 5, 2004, accepted August 26, 2004

Prof. Dr. Wolfram Hänsel, Institute of Pharmacy, Gutenbergstr. 76, D-24118 Kiel, Germany, whaensel@pharmazie.uni-kiel.de

Pharmazie 60: 78–79 (2005)

Bergamottin (5-geranoxypsoralen) is a main component of bergamot and grapefruit oil. In order to investigate the photophysical and photochemical behaviour of bergamottin, absorption and fluorescence properties, production of singlet oxygen and superoxide radical anions and further cross-linking of DNA were studied. Strong photochemical reactions were not observed.

Recently, more information about the photocytotoxic and photogenotoxic potential of bergamottin (5-geranoxypsoralen, 5-GOP) was demanded (Anon. 2003). Furthermore, the increasing world-wide usage of dietary supplements containing bergamottin has to be considered.

Although *in vitro* photoactivity was found in mammalian cells (Ashwood-Smith et al. 1992), *in vivo* studies in humans and albino guinea pigs showed no phototoxicity of bergamottin (Zaynoun et al. 1977; Naganuma et al. 1985). In both *in vivo* studies bergamottin was directly applied to the skin. Thus, gastro-intestinal or hepatic metabolism could not be relevant for photoactivity in these cases, since bergamottin is known as a partly irreversible inhibitor of cytochrome P450 3A4 (Bailey et al. 2003). Furthermore, hardly any phototoxic effect and no morphologic alterations of epidermal Langerhans cells were observed after applying bergamottin to the skin of mice (Aubin et al. 1994). Some *in vitro* studies did not notice phototoxicity, either (Ashwood-Smith et al. 1992).

In order to gain more information about the photoactivity of bergamottin, we examined some photophysical and photochemical properties of bergamottin. Absorption and fluorescence spectra (Table) do not differ from those of bergapten, suggesting similar photophysical properties.

For the appearance of phototoxicity and photogenotoxicity, the following photoreactions are important (Potapenko 1991): cross-linking of DNA, production of singlet oxygen (1O_2) and oxygen radicals (O_2^- , e. g.). Strong cross-linking by bergamottin and UV irradiation did not appear, as there were only small differences (ΔT_m) in melting points of irradiated and non-irradiated DNA treated with bergamottin (Table). Therefore, bergamottin can be regarded as a monofunctional furocoumarin, probably as a result of the inability to intercalate due to the bulky geranoxysubstituent. In 1995 Laquerbe et al. showed that cross-links possess a higher photocytotoxic potential than monoadducts in human cells. This might explain the marginal phototoxicity of bergamottin. In contrast to Morlière et al. 1990, we found only slight production of singlet oxygen