

Prüfbericht

Permeation von Carmustin und Thiotepa durch zwei Folienschläuche

durchgeführt für:

Berner International GmbH
Mühlenkamp 6
D-25337 Elmshorn

durchgeführt von:

Apotheker Gerhard Carstens
Dipl. Biochem. Michael Klein

St. Bernward Apotheke
Hildesheimer Straße 240
30519 Hannover
Tel.: 0511 839796
E-Mail: st.bernward.apo@pharma-online.de

Ziel

Ziel der Untersuchung war es, die Permeation zweier zytostatischer Wirkstoffe - Carmustin und Thiotepa - in Form ausgewählter Zubereitungen durch zwei Folienschläuche der Firma Berner International GmbH, D-25337 Elmshorn, Mühlenkamp 6, Deutschland zu ermitteln.

Material und Methoden

Folienschläuche

Bei den geprüften Mustern handelte es sich um Folienschläuche aus transparentem, farblosem Kunststoff mit einem Durchmesser von ca. 56 cm (flach ausgelegt). Über die chemischen und physikalischen Eigenschaften lagen keine weiteren Informationen vor. Die Lieferung erfolgte verpackt in einer Papprolle (Folie 1: gerollt, handschriftliche Kennzeichnung: „Paxxo, 071024, Till Tyskland“) bzw. in einem Kunststoffbeutel (Folie 2: gefaltet) am 13.12.2007. Die Materialien wurden bis zur Prüfung lichtgeschützt bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Probennahme erfolgte zufällig am zugänglichen Ende des jeweiligen Schlauches.

Zytostatikumzubereitungen:

Für die Untersuchung wurden Carmustin und Thiotepa in Form zweier handelsüblicher Zubereitungen eingesetzt. Der zytostatische Wirkstoff lag in Pulverform vor und wurde entsprechend den Herstellerangaben mit dem beiliegenden Lösungsmittel (100 Vol.% Ethanol) und /oder destilliertem Wasser versetzt. Weitere Angaben, sowie die in der Prüfwelle verwendete Konzentration der Wirkstoffe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Zytostatische Wirkstoffe und Zubereitungen

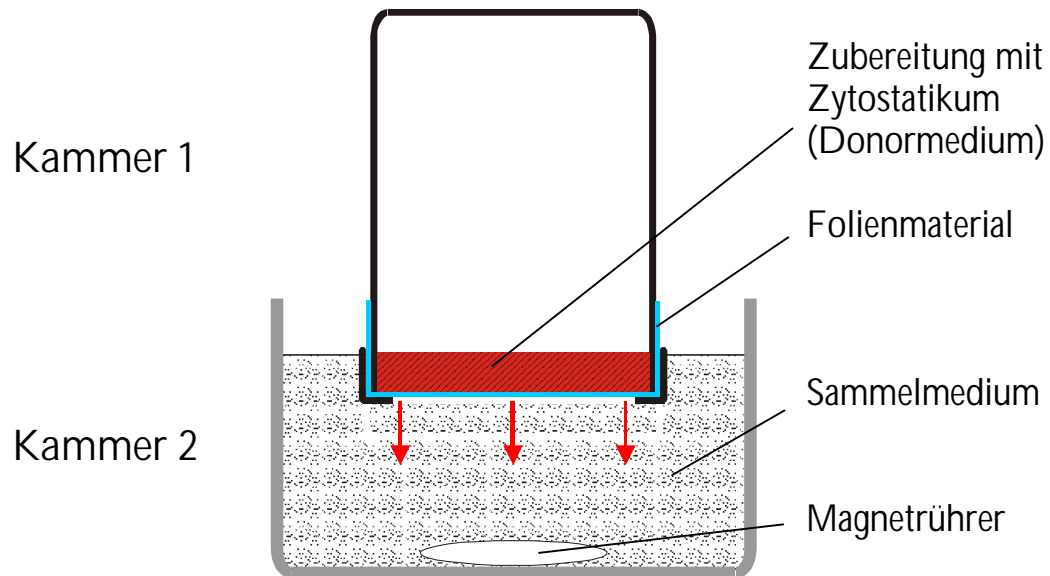
Wirkstoff	Zubereitung	Pharmazeutischer Unternehmer	Ch.-B. verw. bis	Wirkstoff- konzentration in der Prüfwelle [mg ml ⁻¹]
Carmustin	CARMUBRIS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Sapporobogen 6-8, 80637 München	7L29423 08.2009 (Plv.) 7K32341 08.2009 (Eth.)	3,3
Thiotepa	Thiotepa "Lederle" 15 mg	RIEMSER Arzneimittel AG, An der Wiek 7, 17493 Greifswald- Insel Riems	701670 12.2008	10

Aufbau der Prüfapparatur

Die Bestimmung der Permeation erfolgte in Anlehnung an die Europäische Norm EN ISO 6529 (,Schutz gegen Chemikalien; Bestimmung des Widerstands von Schutzkleidungs-materialien gegen die Permeation von Flüssigkeiten und Gasen', Deutsche Fassung: 2001) in einer Prüfwelle, deren zwei Kammern durch das jeweilige Folienmaterial voneinander getrennt wurden (Abbildung 1). Die erste Kammer enthielt die Zubereitung mit dem Zytostatikum (Donormedium). Sie bestand aus einem Polypropylengefäß, dessen offenes Ende durch die Folie verschlossen wurde. Die Folie wurde mithilfe eines durchbohrten Gefäßdeckels flüssigkeitsdicht fixiert. Die Innenseite des Folienschlauchs wies dabei zur Innenseite des Gefäßes. Bei der zweiten Kammer handelte es sich um eine Glasschale, die mit 25 ml destilliertem Wasser als Sammelmedium für den permeierten Wirkstoff befüllt wurde. Um dessen homogene Verteilung zu gewährleisten, wurde die Lösung während der Prüfung ständig mit einem Magnetrührers bewegt. Der dem Sammelmedium frei zugängliche Folienbereich hatte eine Fläche von 5,3 cm².

Die Prüfdauer betrug jeweils 7 Tage (10080 min) im Zeitraum vom 04.03. bis 11.03.2008 (Carmustin) und 07.05. bis 14.05.2008 (Thiotepa).

Abbildung 1: Prüfapparatur zur Permeationsmessung



Durchführung der Prüfung

Kammer 1 wurde mit 3 ml der Zubereitungslösung befüllt, verschlossen und so weit in Kammer 2 abgesenkt, bis sich die Menisken von Donor- und Sammelmedium auf gleicher Höhe befanden. Nach 0, 120, 240, 480, 1440, 2880, 4320, 8640 und 10080 min (Carmustin) bzw. 0, 120, 360, 1440, 2880, 8640 und 10080 min (Thiotepa) wurden dem Sammelmedium Aliquots von 2 ml entnommen und bei -25°C eingefroren. Der durch die Beprobung entstandene Volumenverlust wurde sofort durch die Zugabe einer entsprechenden Menge an destilliertem Wasser ausgeglichen. Damit bei der Probenanalyse Störungen berücksichtigt werden konnten, die sich aus der Permeation optisch aktiver Hilfsstoffe im Lösungsmittel (Ethanol) oder durch Freisetzung von Substanzen aus dem Untersuchungsmaterial ergaben, wurden parallel laufende Kontrollen angesetzt. Dabei wurden anstelle der kompletten Zubereitungslösungen 10 Vol.% Ethanol (Carmustin) bzw. Wasser (Thiotepa) als Donormedien verwendet. Alle Prüfungen erfolgten bei Raumtemperatur (Carmustin: $20,3 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$, Thiotepa: $24,3 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$; gemessen an jedem Beprobungstermin) mit doppelter Wiederholung ($n = 3$).

Probenanalyse

Die Zytostatikumkonzentration in den Sammelmedien wurde durch direkte spektralfotometrische Messung der Proben ermittelt (Uvikon Spectrophotometer 930, Kontron Instruments). Die dabei zugrunde liegenden Kalibrationsreihen wurden zuvor durch Verdünnung aus Originalzubereitungen gewonnen. Die analytischen Parameter finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Parameter der spektralfotometrischen Analyse

Wirkstoff	Detektionswellenlänge [nm]	Nachweisgrenze [µg ml ⁻¹]
Carmustin	229	1,13
Thiotepa	210	1,27

Die Berechnung der Permeationsrate (P) über das jeweilige Untersuchungsintervall (0 - 30 min, 30 – 120 min etc.) erfolgte mithilfe folgender Formel:

$$P = \frac{(C_i - C_{i-1}) \cdot V_t}{(T_i - T_{i-1}) \cdot A}$$

P Permeationsrate, in [µg min⁻¹ cm⁻²]

C_i Konzentration des Wirkstoffes im Sammelmedium in der Zeit T_i in [µg ml⁻¹], verdünnungskorrigiert und vermindert um den entsprechenden Wert im Sammelmedium des Kontrollansatzes

i eine Indexzahl, die jeder Messung zugeordnet wird, beginnend mit $i = 1$ für die erste Messung

T_i Zeit der Entnahme der Probe i , in [min]

V_t Gesamtvolumen des Sammelmediums, in [ml]

A beaufschlagte Fläche des Materialprüfmusters, in [cm⁻²]

Aufgrund der subtraktiven Korrektur mit den Messwerten der Kontrolllösung ergaben sich in einigen Fällen geringfügig negative Permeationsraten.

Ergebnisse und Folgerungen

Bei beiden Folienschläuchen ließ sich unter den gewählten Bedingungen (7-tägige flächen-deckende Benetzung der Folienproben bei Raumtemperatur) eine geringe Permeation von Carmustin und Thiotepa nachweisen. In den Tabellen 3 und 4 sind die Permeationsraten der reinen zytostatischen Wirkstoffe für die einzelnen Untersuchungsintervalle angegeben.

Aufgrund unterschiedlicher Produktionsverfahren wird vor einer ungeprüften Übertragung der Untersuchungsergebnisse auf andere Folientypen und Schutzmaterialien abgeraten, selbst wenn diese aus dem gleichen Grundstoff bestehen. Gleiches gilt für die eingesetzten Zytostatikumzubereitungen, da die Permeation des Wirkstoffs durch eine Änderung der Lösungsmittel- bzw. Hilfsstoffzusammensetzung beeinflusst werden kann.

Tabelle 3: Permeationsraten von Carmustin

Zeitintervall [min]	Folie 1		Folie 2	
	Permeationsrate [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]	STABW [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]	Permeationsrate [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]	STABW [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]
0 – 120	0,044	0,008 *	0,056	0,002
120 – 240	0,061	0,005	0,074	0,004
240 – 480	0,075	0,006	0,091	0,006
480 – 1440	0,053	0,005	0,059	0,003
1440 – 2880	0,039	0,003	0,042	0,005
2880 – 4320	0,032	0,003	0,026	0,008
4320 – 8640	0,012	0,002	-0,001	0,017 *
8640 – 10080	-0,010	0,002	-0,014	0,001

* nicht nachweisbar entspr. der auf die Permeationsrate umgerechneten Nachweisgrenze

Tabelle 4: Permeationsraten von Thiotepa


Zeitintervall [min]	Folie 1		Folie 2	
	Permeationsrate [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]	STABW [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]	Permeationsrate [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]	STABW [$\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$]
0 – 120	0,027	0,003 *	0,024	0,006 *
120 – 360	0,023	0,001 *	0,015	0,012 *
360 – 1440	0,024	0,002	0,026	0,003
1440 – 2880	0,026	0,002	0,025	0,002
2880 – 8640	0,032	0,003	0,031	0,003
8640 – 10080	0,039	0,002	0,038	0,006

* nicht nachweisbar entspr. der auf die Permeationsrate umgerechneten Nachweisgrenze

Hannover, den 09.06.2008



Gerhard Carstens
Apothekenleiter



Michael Klein
Laborleiter