

DETERMINAZIONE DELLA STABILITÀ CHIMICO-FISICA DI DOXORUBICINA ED EPIRUBICINA MEDIANTE METODO HPLC-DAD

SANOGO S.¹, SILIMBANI P.¹, BRUGUGNOLI E.¹, CAFARO A.¹, CRUDI L.¹, DI IORIO V.¹, DONATI C.¹, FERRETTI E.¹, LANZETTA V.¹, LISOTTI I.¹, LOIACONO S.¹, LONZARDI C.¹,
SBAFFI S.¹, ZANI C.¹, MASINI C.¹

¹ ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (IRST) — IRCCS — FARMACIA ONCOLOGICA

Introduzione

La Farmacia IRST allestisce le terapie oncologiche in modo programmato così da ottimizzare il consumo di farmaco, ridurre gli scarti di produzione, eseguire controlli più rigorosi e ottimizzare la produzione automatizzata. Epirubicina e Doxorubicina sono preparate esclusivamente in siringa e non in sacca per ridurre il rischio di stravasamento in somministrazione. I dati di stabilità disponibili consentono il loro allestimento anticipato rispetto alla somministrazione, ma gli RCP non forniscono informazioni sul farmaco residuo di lavorazione conservato nel flacone aperto, dati utili per la sua lavorazione nei giorni successivi. Per verificare la stabilità dei preparati nelle nostre condizioni di lavoro e per ottenere i dati di stabilità mancanti si è proceduto al seguente studio di stabilità.

Materiali e metodi

Le analisi sono state condotte sui farmaci conservati in: 3 flaconi di vetro aperti con spike per mimare la lavorazione manuale, 3 flaconi di vetro aperti con ago per mimare la lavorazione robotizzata e 3 siringhe di polipropilene. I farmaci sono stati conservati a 2-8 °C e analizzati periodicamente per 15 giorni. I dati sono stati ottenuti mediante lo sviluppo e la validazione di un metodo HPLC-DAD. Le condizioni cromatografiche utilizzate sono: colonna Merck Purospher® STAR RP-18, fase mobile H₂O/MeOH (45/55) a pH 1.7 (PO₄³⁻ 20 mM), eluizione isocratica a 1 ml/min, volume di iniezione di 3 µl e temperatura di 40 °C. I cromatogrammi sono stati osservati a 233 nm per 10 minuti. Inoltre, sono state fatte analisi visive e misurazioni di pH.

Giorno	Doxorubicina 2 mg/mL			Epirubicina 2 mg/mL		
	Siringa	Flacone con ago	Flacone con spike	Siringa	Flacone con ago	Flacone con spike
	Conc. % (±CV%)	Conc. % (±CV%)	Conc. % (±CV%)	Conc. % (±CV%)	Conc. % (±CV%)	Conc. % (±CV%)
0	100,0 ± 1,0	100,0 ± 0,8	100,0 ± 1,1	100,0 ± 0,6	100,0 ± 0,5	100,0 ± 0,8
1	101,0 ± 0,4	101,5 ± 0,5	100,5 ± 0,4	100,5 ± 0,6	101,5 ± 0,7	101,0 ± 0,5
2	101,5 ± 0,6	102,5 ± 0,7	101,5 ± 0,7	100,5 ± 0,6	100,5 ± 0,9	101,0 ± 0,9
3	102,0 ± 0,6	101,5 ± 0,5	101,5 ± 0,5	101,0 ± 1,0	101,5 ± 0,7	101,5 ± 0,6
6	102,0 ± 0,7	101,5 ± 1,1	101,0 ± 0,6	101,0 ± 0,8	101,0 ± 0,6	101,5 ± 0,8
9	102,0 ± 1,1	100,5 ± 0,6	100,0 ± 0,5	99,0 ± 3,1	100,5 ± 1,0	101,0 ± 1,0
12	101,0 ± 0,6	102,0 ± 1,8	101,0 ± 0,9	101,0 ± 0,6	101,0 ± 0,8	101,0 ± 0,4
14	101,0 ± 1,1	101,0 ± 0,9	101,5 ± 0,6	100,5 ± 0,5	100,5 ± 0,4	101,0 ± 0,2
15	100,5 ± 0,8	100,5 ± 0,7	100,0 ± 1,0	100,0 ± 0,9	100,5 ± 0,8	100,0 ± 1,1

Tab. 1 Variazione percentuale della concentrazione dei farmaci durante la conservazione.



Fig. 1 Allestimento manuale e robotizzato del farmaco.

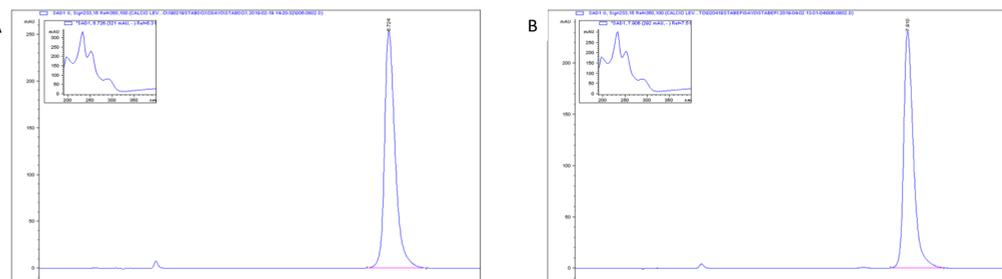
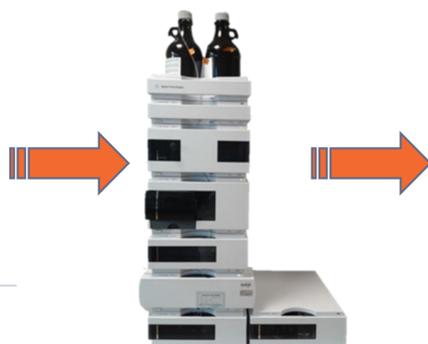


Fig. 2 Cromatogrammi a 233 nm di doxorubicina con tempo di ritenzione di 6,724 min (A) e di epirubicina con tempo di ritenzione di 7,910 min (B).

Tab. 2 Variazione del pH dei farmaci durante la conservazione.

Giorno	Doxorubicina 2 mg/mL			Epirubicina 2 mg/mL		
	Siringa	Flacone con ago	Flacone con spike	Siringa	Flacone con ago	Flacone con spike
0	3,09	3,08	3,10	2,99	2,99	2,99
3	3,13	3,11	3,10	3,04	3,05	3,05
6	3,10	3,17	3,18	3,08	3,04	3,04
9	3,20	3,08	3,08	3,08	3,04	3,04
10	3,09	3,15	3,04	3,05	3,02	3,01
13	3,08	3,05	3,10	3,04	3,00	3,03
15	3,06	3,14	3,08	3,08	3,09	3,08
pH range	3,06 - 3,20	3,05 - 3,17	3,04 - 3,18	2,99 - 3,08	2,99 - 3,09	2,99 - 3,08

Tab. 2 Variazione del pH dei farmaci durante la conservazione.

Risultati

Il metodo cromatografico sviluppato è risultato idoneo per fare le analisi di stabilità per entrambi i farmaci. È lineare (R^2 0.9999), accurato (96-104%), preciso (intra-day e inter-day con RSD \leq 5%) e robusto. In IRST, il farmaco viene considerato stabile, quando la sua concentrazione non varia per più del \pm 5% rispetto a quella iniziale durante la conservazione. La massima variazione di concentrazione osservata per doxorubicina ed epirubicina, è stata rispettivamente di +2.5% e +1.5%. La massima variazione di pH registrata, è stata di 0.11 e 0.10 unità di pH rispettivamente per la doxorubicina e per l'epirubicina che quindi hanno rispettato i criteri di accettazione (\leq 0.5 unità). Inoltre, non è stata osservata variazione dell'aspetto visivo (es. colore e formazione di precipitati).

Discussione e conclusioni

Il metodo HPLC, sviluppato e validato, secondo linee guida ICH, ha dimostrato la stabilità chimico-fisica di doxorubicina ed epirubicina per 15 giorni, quando conservate a 2-8°C in contenitori di vetro o polipropilene. La stabilità in flacone aperto è mantenuta sia con l'uso di ago sia di spike. I dati ottenuti integrano le informazioni presenti in RCP e possono essere presi a riferimento dalla Farmacia IRST (o da altre UFA) per ottimizzare la produzione. Dal punto di vista microbiologico, i tempi e le condizioni di conservazione, dipendono dalle modalità di allestimento di ogni singolo laboratorio e devono essere validate internamente.