- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Mon, 09 Nov 2026, 06:50:30

Dexrazoxane: stabilità in soluzione

Cristiana Romanazzi, Stella Sferra, Anna Campi, Barbara Rabino, Marco Barbieri, Sofia Castellani, Luana Sabbatini, Paola Scanavacca

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara

Riassunto: La formulazione della soluzione di dexrazoxane trova impiego in campo onco-ematologico al fine di ridurre la cardiotossicità in pazienti trattati con chemioterapia a base di antracicline. Il farmaco viene allestito nell'Unità Farmaci Antiblastici (UFA) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara in quanto cancerogeno e probabilmente mutageno. I risultati ottenuti dimostrano una stabilità chimica superiore alle 4 ore indicate in scheda tecnica per la soluzione in Ringer lattato, ma non superiore alle 20 ore della preparazione a temperatura ambiente.

Parole chiave: dexrazoxane, stabilità, Ringer lattato, soluzione endovenosa.

Abstract: *Dexrazoxane: stability in solution*.

Dexrazoxane is used to reduce the Anthracycline-induced cardiotoxicity. The solution's formulation was performed in the HCV (Handling Cytotoxic Unit) of the hospital of Ferrara, because dexrazoxane is a carcinogenic and probable mutagenic drug. The aim of this study is to asses the stability in Ringer lactate of dexrazoxane in the time, which has been demonstrated not beyond 20 hours at room temperature.

Key words: dexrazoxane, stability, Ringer lactate, intravenous solution.

Introduzione

Il dexrazoxane è un farmaco cardioprotettore utilizzato in concomitanza di farmaci antineoplastici appartenenti alla famiglia delle antracicline che possono causare un danno cardiaco dose-limitante o fatale[1]. La selettività del danno cardiaco si spiegherebbe con il fatto che nel miocardio è scarsa la presenza di difese antiossidanti, quindi la somministrazione di sostanze chelanti del ferro, come il dexrazoxane, è in grado di ridurre il danno miocardico da antracicline[2]. Tra le sostanze antiossidanti, il dexrazoxane è l'unico farmaco che è risultato efficace, e che viene impiegato in clinica a questo scopo[3]. In ambito ospedaliero, dopo ricostituzione e diluizione, viene somministrato per infusione endovenosa, approssimativamente 30 minuti prima della somministrazione di antracicline[4,5].

Presso il reparto di Ematologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara si è scelto di somministrare il dexrazoxane in Ringer lattato data la migliore tollerabilità da parte dei pazienti durante la somministrazione del farmaco; infatti, la somministrazione del dexrazoxane diluito in altre soluzioni provocava bruciore nel sito di iniezione. La necessità di testare la stabilità del farmaco oltre le quattro ore riportate in scheda tecnica è nata dalla possibilità di dover trattare pazienti durante il fine settimana o nei festivi. I dati presenti in letteratura riportano la stabilità del dexrazoxane diluito con soluzioni diverse dal Ringer lattato[6].

Materiali e metodi

In tale studio sono stati utilizzati per la formulazione del preparato: il dexrazoxane (specialità medicinale Cardioxane®, Chiron) e la soluzione di Ringer lattato (Baxter). Per le determinazioni analitiche: acqua per HPLC, metanolo per HPLC, fosfato monopotassico e acido fosforico (Merck); tutti gli altri prodotti utilizzati erano di grado reagente.

Il dexrazoxane è un farmaco potenzialmente cancerogeno e probabilmente mutageno; per queste sue caratteristiche, al fine di garantire la sicurezza dell'operatore che allestisce la preparazione, è necessario lavorare sotto cappa a flusso laminare verticale (Biohazard di classe II B) in ambiente controllato di classe B, a pressione negativa rispetto all'ambiente esterno. La depressione nel locale di allestimento è fondamentale per evitare che vi sia il passaggio di aria potenzialmente inquinata, da farmaci tossici, all'esterno della camera di allestimento garantendo la sicurezza ambientale. La preparazione in un ambiente controllato permette di salvaguardare sia la sicurezza dell'operatore sia la qualità microbiologica del prodotto, aspetto, quest'ultimo, particolarmente delicato dovendo somministrare il farmaco a pazienti immunodepressi e defedati.

Per l'allestimento di tale preparazione sono state rispettate:
- le NBP della FU XI edizione;
- le linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori ("Documento di linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario" – Provvedimento 05 agosto 1999 - GU n° 236 del 07/10/1999)[7];
- scheda di preparazione, predisposta dal Responsabile della sezione di Galenica Clinica;
- le linee-guida per l'allestimento preparati sterili (ASHP).

Preparazione di una mini bag di dexrazoxane 1500 mg in Ringer lattato da 500 ml

Per la ricostituzione della prima preparazione vengono impiegati 3 flaconi di dexrazoxane 500 mg, ciascuno dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Mon, 09 Nov 2026, 06:50:30

quali viene solubilizzato con 25 ml di acqua per preparati iniettabili (PPI), indirizzandola sulle pareti e agitando lievemente per favorire la dissoluzione del liofilizzato.

Le soluzioni così ottenute vengono prelevate e diluite nella mini bag di Ringer lattato da 500 ml, ponendo particolare attenzione e accortezza a tale operazione affinché durante la manipolazione delle stesse mini bag non si fori il contenitore e si disperda la soluzione. La soluzione finale così ottenuta ha una concentrazione di 3 mg/ml.

Preparazione di una mini bag di dexrazoxane 1000 mg in Ringer lattato da 250 ml

Si ripetono le stesse operazioni precedenti, utilizzando però 2 flaconi di dexrazoxane 500 mg, diluiti nella soluzione di Ringer lattato da 250 ml. La soluzione finale così ottenuta ha una concentrazione di 4 mg/ml.

La Tabella 1 mostra i volumi finali prelevati per la diluizione rispettivamente di 3 e 2 flaconi di dexrazoxane 500 mg, con la soluzione endovenosa raccomandata.

Tabella 1. Risultati sperimentali della cinetica di degradazione del dexrazoxane.

Tempo (minuti)	% residua di dexrazoxane 3 mg/ml	% residua di dexrazoxane 4 mg/ml
0	100	100
45	98.8	99.8
90	98.5	98.5
135	97.6	98.3
180	96.8	98.1
315	96.5	97.7
360	96.3	96.1
405	95.8	95.9
450	95.7	95.8
1440	-	88.3
1500	88.9	-

Valutazione della stabilità del dexrazoxane

Per la determinazione quantitativa del dexrazoxane è stata utilizzata la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC); lo strumento utilizzato era composto di una pompa a doppio pistone reciprocante serie 1100 (Agilent), un rivelatore spettrofotometrico a serie di dioidi, DAD, serie 1100 (Agilent), una valvola di campionamento Rheodyne mod. 9125 a sei vie biocompatibile equipaggiata con un loop da 50 µl e un degassatore Agilent mod. 1100. Aliquote di ogni campione sono state iniettate utilizzando una microsiringa di precisione da 50 µl (Hamilton) e l'eluizione è stata ottenuta su una colonna Hypersil BDS-C-18 (Alltech, 0.46 × 15 cm, granulometria 5µm) in modo isocratico con una fase mobile composta da 10 mM KH_2PO_4 Ph 4.7, mEoh (80:20 V/V). L'eluente è stato filtrato e degassato con un sistema a vuoto prima dell'uso; il flusso della pompa è stato settato a 0.8 ml × min $^{-1}$ e la lunghezza d'onda di rivelazione a 220 nm. La valutazione delle aree dei picchi è stata ottenuta con il software di acquisizione "Chemstation v. 10.02" (Agilent).

Spettrofotometria ultravioletta del dexrazoxane

Lo spettro ultravioletto del dexrazoxane è stato effettuato sul prodotto commerciale dexrazoxane disciogliendo un'aliquota della polvere in 2 ml di acqua, in modo da avere una concentrazione di 0.345 mg/ml; per la determinazione è stato utilizzato uno spettrofotometro a doppio raggio-doppio monocromatore Lambda 19 UV-VIS-NIR (PerkinElmer) fornito di cuvette di quarzo, e in soluzione Ringer lattato non presentavano nessuna differenza. Il massimo di assorbimento del campione è stato utilizzato per selezionare l'appropriata lunghezza d'onda sul detector HPLC.

La valutazione della stabilità della preparazione a base di dexrazoxane è stata eseguita presso il laboratorio del "Dipartimento di Scienze Farmaceutiche", sezione di Tecnica Farmaceutica della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Ferrara.

Risultati e discussione

Dall'analisi spettroscopica nel vicino UV (Figura 1) della molecola risulta che non ci sono assorbimenti di particolare intensità, per cui si è scelto di utilizzare come larghezza d'onda di rivelazione 220 nm, che pare un buon compromesso fra sensibilità e selettività.

La valutazione della stabilità del dexrazoxane nella specialità medicinale Cardioxane® è stata effettuata mediante HPLC utilizzando due mini bag di 3 e 4 mg/ml di dexrazoxane, che sono i dosaggi più frequentemente utilizzati. Le mini bag sono state conservate a tempera-

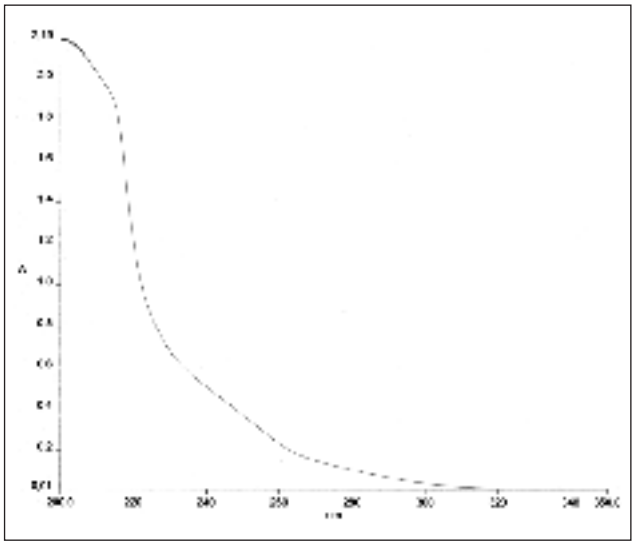

Figura 1. Spettro ultravioletto del dexrazoxane nella specialità Cardioxane®.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Mon, 09 Nov 2026, 06:50:30

tura ambiente, e a intervalli prefissati, aliquote dei campioni sono state diluite nella fase mobile e iniettate immediatamente; nella Figura 2 viene rappresentato un cromatogramma tipico del dexrazoxane. Come si può notare, il profilo risulta particolarmente pulito ed esente da interferenze e così si è mantenuto anche dopo 24 ore. Nella Tabella 1 vengono riportati i risultati della degradazione espressa come percentuale rispetto al tempo zero, come media di tre iniezioni per ciascun campione.

Plottando in grafico le coppie di dati (Figura 3) si può notare che i punti sperimentali possono essere interpolati linearmente (R^2>0.98) e quindi possiamo affermare che la cinetica è presumibilmente di ordine zero per ambedue i campioni e dal momento che dopo 20 ore (1200 minuti), il titolo residuo di dexrazoxane è sceso sotto il 90%, le eventuali rimanenze non possono essere riutilizzate il giorno successivo.

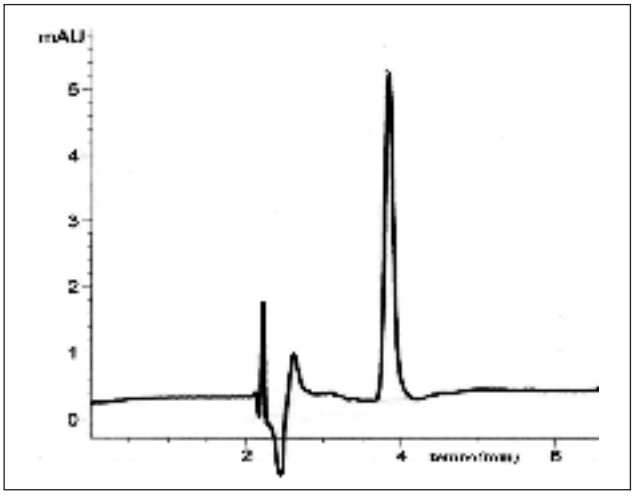

Figura 2. Profilo di eluizione in HPLC del dexrazoxane nella specialità Cardioxane®.

Conclusioni

In questo studio è stata valutata la stabilità di una formulazione a uso parenterale contenente il dexrazoxane, un antidoto cardioprotettore, preparato partendo dalla specialità medicinale Cardioxane®, previa dissoluzione in Ringer lattato. Al termine delle prove di stabilità si è giunti alla conclusione che il dexrazoxane dopo ricostituzione e diluizione può essere mantenuto a temperatura ambiente non oltre le 20 ore.

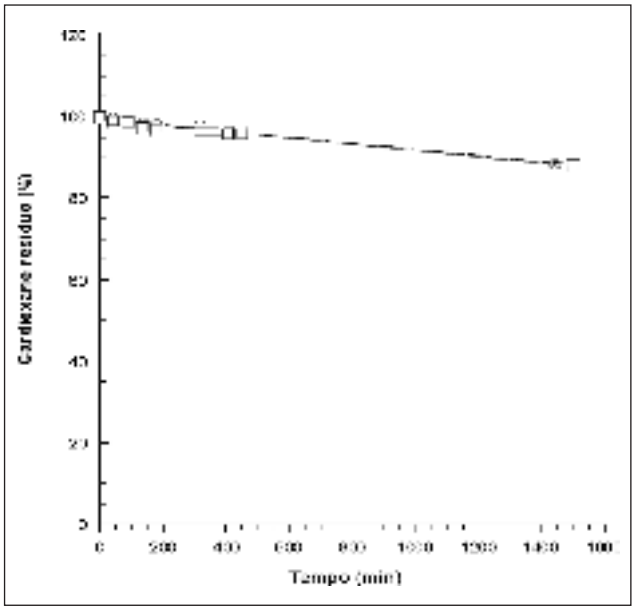

Figura 3. Cinetica di degradazione del dexrazoxane (□) 3 mg/ml (o) 4 mg/ml.

Bibliografia

1. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. Semin Oncol 1992; 19: 529-42.
2. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity; analysis of prevailing hypotheses. FASEB J 1990; 4: 3076-86.
3. Sigal PK, Ioskvic N. Doxorubicin induced cardiomyopathy. N Engl J Med 1998; 339: 900-5.
4. Wiseman LR, Spencer CM: Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Drugs 1998; 56: 385-403.
5. Swain SM, Whaley FS, Ewer M S: Congestive heart failure in patients treated whith doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003; 97: 2869-79.
6. Trissel L. Handbook on Injectable Drugs. ASHP 2005 (13th Edition).
7. Le linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario. GU n. 236, 07.10.1999.

Indirizzo dell'Autore:
Dott.ssa Cristiana Romanazzi,
Dipartimento Farmaceutico
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara
Arcispedale S. Anna
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
Tel. 0532/237612; Fax 0532/237613
e-mail: farmantiblastici@ospfe.it
cristianaromanazzi@yahoo.it