

T. Gilcher  
R. M. Heeb  
I. Krämer

Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

38. Wissenschaftlicher ADKA-Kongress  
Dresden  
30.05. – 02.06.2013

## Einleitung

In der Intensivmedizin werden viele Arzneimittel als Dauerinfusion verabreicht, z.B. Sedativa, Katecholamine oder Antihypertensiva.

Für das Pflegepersonal bedeutet das eine zeitliche Belastung. Außerdem wurde bereits mehrfach über Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Applikation parenteraler Arzneimittel berichtet, z.B. durch die Verwendung falscher Lösungsmittel/Trägerlösungen oder durch mangelnde aseptische Arbeitsweise (1). Diese Faktoren bedingen ein erhöhtes Komplikations- und damit Gesundheitsrisiko für den Patienten.

Für die Dauerinfusion wird daher in der Apotheke unter anderem Metoprolol-Injektionslösung 1 mg/ml als applikationsfertige Lösung des Nennvolumens 50 ml chargenmäßig hergestellt. Um das Verfalldatum der Zubereitung festlegen zu können, wurde eine Stabilitätsuntersuchung über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt.



## Methoden

Die Zubereitung der Lösung erfolgte in der Sterilabteilung der Apotheke im Defekturnmaßstab. Hierbei wurde die entsprechende Menge des Wirkstoffs Metoprololtartrat in Wasser für Injektionszwecke gelöst und durch Zusatz von 0,9% Natriumchlorid isotoniert. Die Abfüllung erfolgte in 50 ml-ISO-Injektionsflaschen (Braunglas, Glasart 2). Nach der Sterilisation im Autoklaven (15 min bei 121°C) wurden die Produkte bei Raumtemperatur unter Lichtschutz gelagert.

Mit einer eigens etablierten und validierten HPLC-Methode mit UV/Vis-Detektion wurde die Konzentration des Wirkstoffs zu festgelegten Zeitpunkten im Untersuchungszeitraum von 7 Monaten bestimmt.

### HPLC Methode:

- HPLC-System:** Waters Alliance 2695 Separations Module
- Säule:** Spherisorb ODS-1, C18, 125 x 4,6 mm, 10 µm
- Detektor:** Waters 996 Photo Diode Array Detector
- Probe:** 20 µl Metoprolol-Injektionslösung 1 mg/ml + 980 µl Wasser (HPLC-grade)
- Injektion:** 50 µl, jeweils 3x pro Probe
- Fließmittel:** 60% Acetonitril  
10% Methanol  
30% Kaliumdihydrogenphosphat-Puffer 10 mM
- Flussrate:** 1 ml/min
- Detektion:** 222 nm
- Laufzeit:** 10 Minuten
- Retentionszeit:** etwa 7,3 Minuten für Metoprolol
- Testzeitpunkte:** Tag der Herstellung (= Tag 0), Tage 7, 14, 28, 57, 112, 205 und 230  
An jedem Tag wurden 3 Flaschen des Ansatzes analysiert.

## Literatur

(1) Cousins DH et al.: Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care 2005;14:190-195

## Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt ein beispielhaftes Chromatogramm der Metoprolol-Injektionslösung.

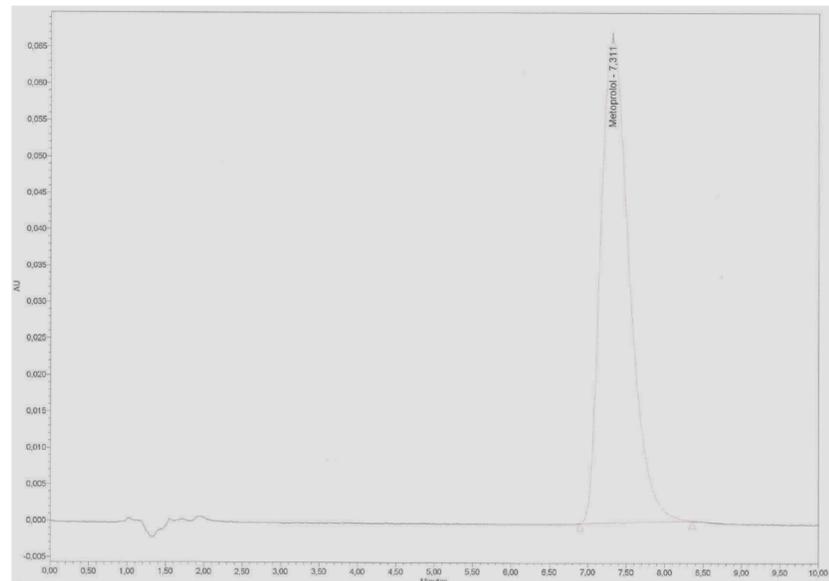


Abb. 1: Chromatogramm der Metoprolol-Probe 20 µg/ml  
Detektionswellenlänge 222 nm, Retentionszeit des Metoprolol-Peaks 7,3 min

Tabelle 1 und Abbildung 2 zeigen die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung. Dargestellt sind die ermittelten Konzentrationen an Metoprolol in µg/ml sowie der prozentuale Gehalt bezogen auf die an Tag 0 bestimmte Ausgangskonzentration.

Tab. 1: Gehalt an Metoprolol über 7 Monate bei lichtgeschützter Lagerung bei Raumtemperatur

Zeitpunkt der Probenahme [d]	0	7	14	28	57	112	205	230
Wirkstoffkonzentration [µg/ml]	21,02 ± 0,14	20,99 ± 0,20	21,01 ± 0,25	21,29 ± 0,16	21,06 ± 0,15	21,07 ± 0,28	19,85 ± 0,17	20,24 ± 0,54
Gehalt bezogen auf Tag 0 [%]	100	99,9	100	101,3	100,2	100,2	94,4	96,3

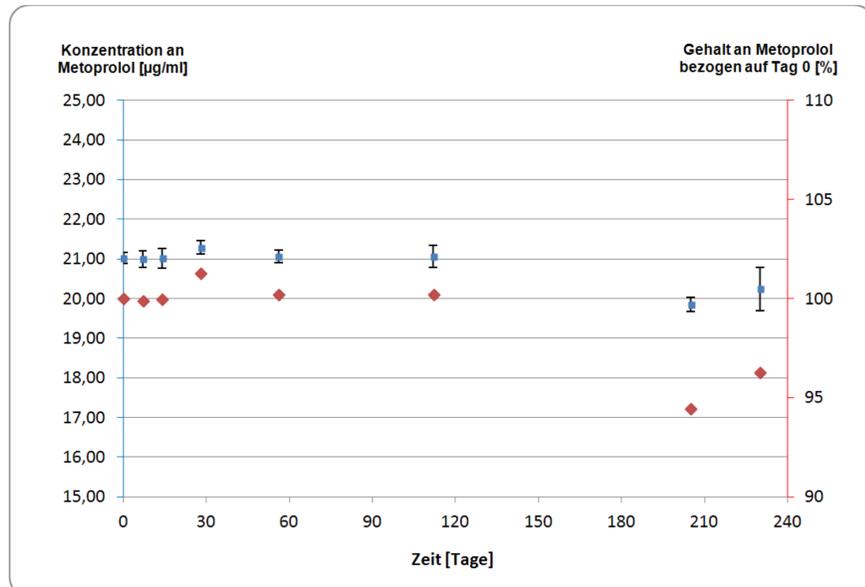


Abb. 2: Grafische Darstellung des Gehaltes an Metoprolol über 7 Monate bei lichtgeschützter Lagerung bei Raumtemperatur  
blau: Konzentration an Metoprolol in µg/ml als Mittelwert aus 3 Proben mit Standardabweichung. Die Soll-Konzentration liegt bei 20 µg/ml.  
rot: Gehalt an Metoprolol bezogen auf Tag 0 in %

Der Gehalt an Metoprolol in der zu 20 µg/ml verdünnten Probe blieb zunächst konstant und verringerte sich zwischen Monat 4 und 7 auf zuletzt 96,3%. Geringe Abweichungen in der Konzentration zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten sind in der Probenvorbereitung sowie der Messungengenauigkeit begründet.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse kann die Haltbarkeit der Metoprolol-Injektionslösung 1 mg/ml, 50 ml in ISO-Injektionsflaschen (Braunglas, Glasart 2) zunächst auf 6 Monate festgelegt werden.

## Diskussion/Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen erlauben eine chargenmäßige Herstellung der Metoprolol-Injektionslösung 1 mg/ml in 50 ml-ISO-Injektionsflaschen (Braunglas, Glasart 2). Durch die Etablierung der HPLC-Methode steht für die Defekturnherstellung eine Prüfvorschrift nach §8 ApBetrO zur Verfügung.

Das Verfalldatum der Zubereitung konnte entsprechend der Stabilitätsuntersuchung zunächst auf 6 Monate festgelegt werden. Die Stabilitätsuntersuchungen werden weitergeführt.

Durch die bedarfsgerechte Versorgung mit der applikationsfertigen Injektionslösung (ready-to-use) wird das Pflegepersonal entlastet und die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöht.