

Stabilität von applikationsfertigen Glyceroltrinitrat-Spritzen



Abb 1: zweiteilige (links) und dreiteilige (rechts) Spritze

Einleitung

Um bei koronaren Eingriffen im Herzkatheterlabor sofort auf hypertensive Krisen reagieren zu können, werden sogenannte Notfallspritzen mit Glyceroltrinitratlösung (1 mg/ 10 ml) vor der Untersuchung aufgezogen und bereitgehalten. Bei Nichtbenutzung müssen diese Spritzen verworfen werden. Bei der aseptischen Herstellung in der Apotheke unter validierten und kontrollierten Bedingungen können diese Spritzen mit einer längeren Haltbarkeit versehen werden. In der folgend dargestellten Stabilitätsuntersuchung wurde die Haltbarkeit einer Glyceroltrinitratlösung in Spritzen untersucht.

Zielstellung

Die Haltbarkeit von applikationsfertigen Glyceroltrinitrat-Spritzen soll in Abhängigkeit vom Spritzenmaterial (Spritzen aus PP mit Gummidichtung am Kolben (dreiteilige Spritzen) und ohne Gummidichtung (zweiteilige Spritzen)) und Lagerbedingungen (Lagerung im Kühlschrank bei 2 – 8 °C und bei Raumtemperatur) untersucht werden. Die Möglichkeit der Herstellung in der Apotheke unter kontrollierten, aseptischen Bedingungen und Lagerung auf Station soll eruiert werden.

Materialien und Methoden

Eine Verdünnung von Nitrolingual® infus (50 ml ad 500 ml Trägerlösung G5%, Viaflo® Fa. Baxter) wird in zweiteilige (Injekt® 10 ml / Luer Lock Solo, Fa. B.Braun, Melsungen) bzw. dreiteilige Spritzen (10 ml Norm-Ject®, Fa. HSW, Tuttlingen) abgefüllt. Die Spritzen werden bei Raumtemperatur (RT) oder im Kühlschrank (KS) gelagert. Je 3 Proben an Tag 0, 2, 7, 13 und 28 werden mit Hilfe der folgenden HPLC-Methode auf ihren Gehalt untersucht.

Säule: Länge:0,25m, Durchmesser:4,6mm, octadecylsilyliertes Kieselgel (5µm), Fa. Merck, Darmstadt
Laufmittel: Acetonitril (HPLC-Grade, J.T. Baker®, Fa. VWR International, Dresden) : Wasser 1:1
Detektor: UV-Vis bei 210 nm (Perkin-Elmer Series 200 Detector)
Flussrate: 1 ml/min (Perkin Elmer Series 200 Analytical Pump)
Injektionsvolumen: 20 µl

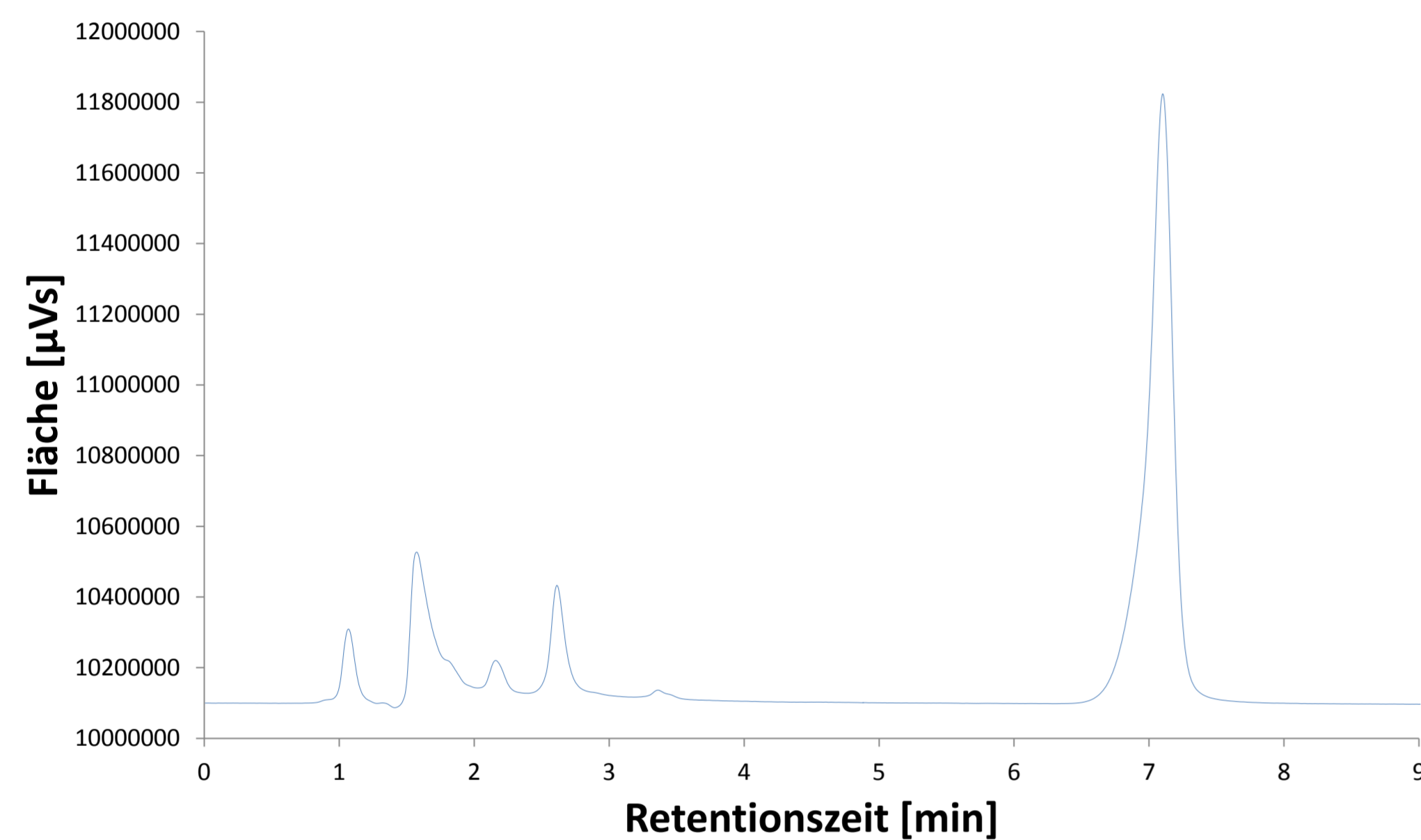


Abb 2: Typisches Chromatogramm der Glyceroltrinitratlösung 0,1 mg/ml in Glucose 5%

Durchführung

Aus einem Glucose 5% Viaflo®-Beutel werden 50 ml Lösung entnommen. Eine Ampulle Nitrolingual® infus (50 ml) wird dem Infusionsbeutel über einen Cyto-Luer® Adapter zugegeben, gründlich gemischt und die Glyceroltrinitratlösung 0,1 mg/ml in die Spritzen aufgezogen. Jeweils 3 Proben werden an den Tagen 0, 2, 7, 13 und 28 ohne weitere Verdünnung mit Hilfe der oben beschriebenen HPLC-Methode vermessen. Die erhaltenen Chromatogramme werden integriert und die Fläche der Glyceroltrinitrat-Peaks der einzelnen Tage zum Tag 0 ins Verhältnis gesetzt. Alternativ wurden die Spritzen mit einer Baxa-Repeater®-Pumpe und einem Schlauchset aus PVC / ABS (Acrylonitril-butadienstyren) befüllt und ebenso vermessen.

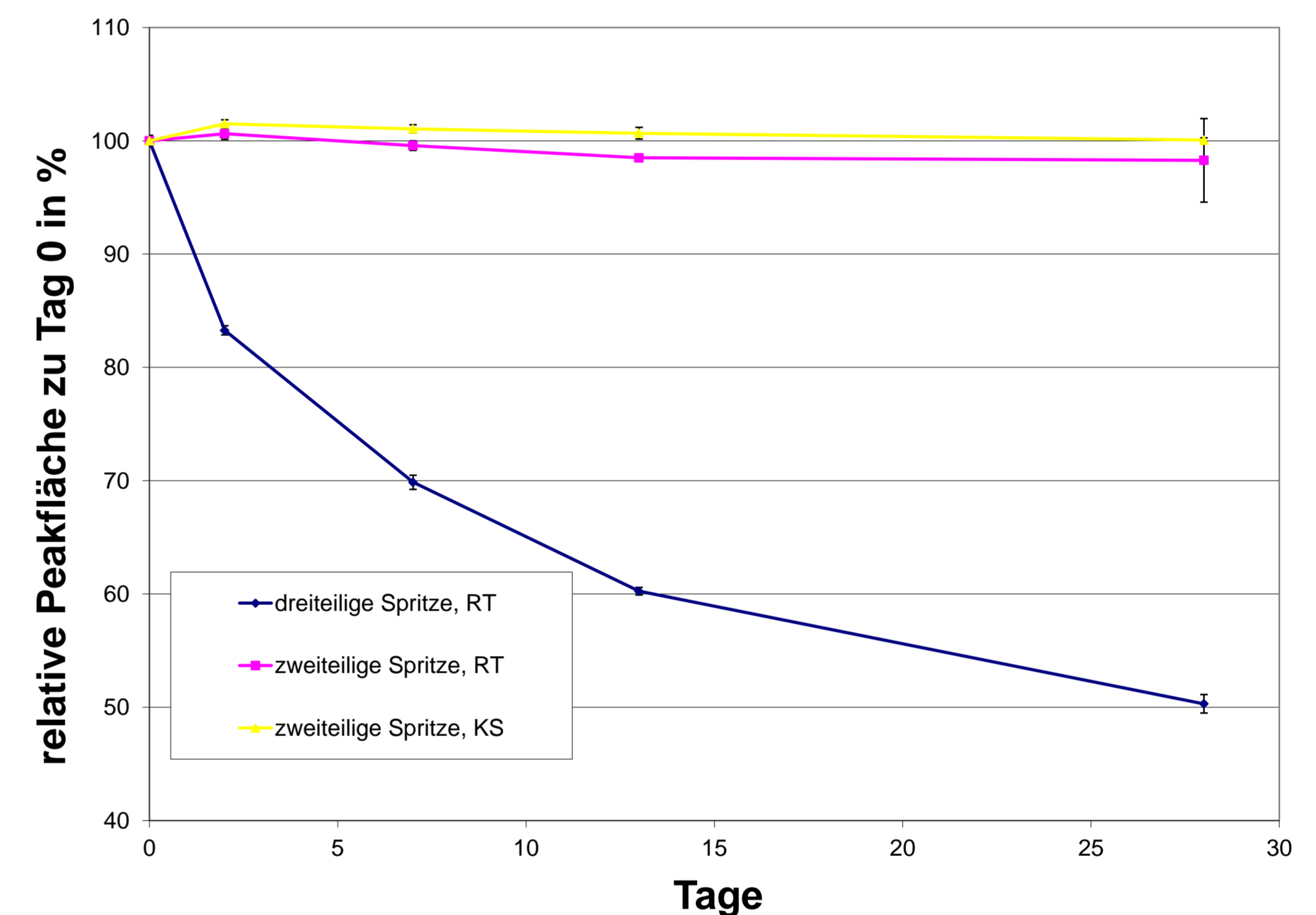


Abb 3: Relative Veränderungen der Fläche des Glyceroltrinitrat-Peaks bei Lagerung über 28 Tage (n=3 pro Messpunkt)

Ergebnisse

Eine Befüllung der Spritzen mit der Baxa-Repeater®-Pumpe und einem Schlauchset aus PVC / ABS zeigte eine große Schwankung der gemessenen Peakflächen des Glyceroltrinitrats (Daten beim Autor). Eine Auswertung der Lagerstabilität konnte mit dieser Abfüllmethode nicht erfolgen. Bei der Lagerung der Glyceroltrinitratlösung 0,1 mg/ml in dreiteiligen Spritzen zeigte sich über die Dauer von 28 Tagen eine ausgeprägte Abnahme der Peakfläche des Glyceroltrinitrats. Nach 28 Tagen Lagerung bei RT konnten nur noch $50,3 \pm 0,82\%$ der Peakfläche von Tag 0 gefunden werden. Diese beiden Phänomene werden auf die ausgeprägte Sorptionsneigung des Wirkstoffes an PVC bzw. Gummistopfen erklärt. Dabei verursacht schon die relative kurze Kontaktzeit im Schlauchset bei der Befüllung deutliche Wirkstoffverluste.

Bei der Lagerung der Glyceroltrinitratlösung in zweiteiligen Spritzen konnte nach 28 Tagen bei RT noch $98,3 \pm 3,69\%$ und im KS $100,1 \pm 0,19\%$ der Peakfläche von Tag 0 wiedergefunden werden. Die Daten sind in Abb. 3 graphisch dargestellt.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der HPLC-Messungen zeigen, dass die hergestellte Glyceroltrinitratlösung 0,1 mg/ml in Glucose 5% Lösung nur bei Lagerung in zweiteiligen Spritzen stabil ist. Bei dreiteiligen Spritzen wurde ein deutlicher Wirkstoffverlust gefunden. Ebenso muss bei der Herstellung auf jeglichen Kontakt mit PVC geachtet werden, da der Wirkstoff Glyceroltrinitrat eine ausgesprochen große Sorptionsneigung zeigt.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass eine Herstellung der applikationsfertigen Glyceroltrinitratspritzen 1 mg in 10 ml Glucose-5%-Lösung auf Vorrat möglich ist. Eine Lagerung von 4 Wochen im Kühlschrank ist, auch aus mikrobiologischer Sicht, vertretbar.

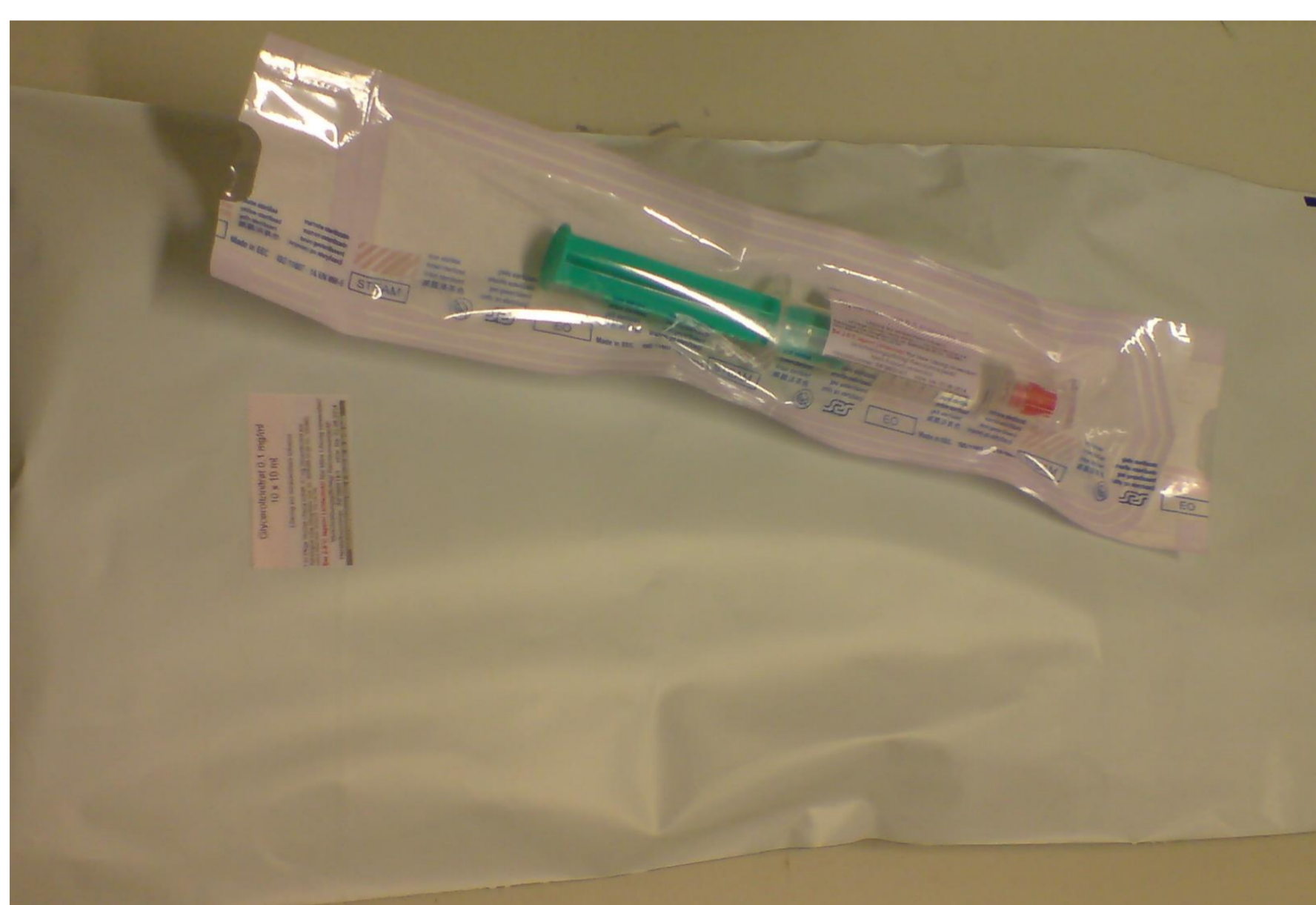


Abb 4: Applikationsfertige Spritze mit Glyceroltrinitratlösung

Dr. Matthias Höpfner
Apotheke des Universitätsklinikums Halle (Saale), Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
matthias.hoepfner@uk-halle.de
Stephanie Stareprawo, Dr. Ralf Harnisch
Apotheke des Universitätsklinikums Halle (Saale), Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)



Universitätsklinikum
Halle (Saale)