

Herstellung/Prüfung einer Retinolpalmitat-Lösung 30,2 mg/ml zur Vitamin-A-Substitution bei Kindern

Apotheker der Universitätsmedizin Mainz

J. Boverter, J. Reichhold, H. Linxweiler, A. Walter, I. Krämer

Jens.Boventer@unimedizin-mainz.de

Hintergrund

Seit Anfang 2023 hat das einzige retinolpalmitathaltige Fertigarzneimittel (FAM) in der Darreichungsform *Tropfen zum Einnehmen* einen Lieferabbruch. Damit besteht ein akuter Versorgungsengpass für die Vitamin-A-Substitution bei Kindern.

Material und Methoden

Zusammensetzung

- soll in Art der Inhaltsstoffe und Retinolpalmitat-Konzentration von 30,2 mg/ml (= 54.900 I.E. Vitamin A/ml) dem FAM ‚Vitadral® Tropfen‘ entsprechen
- für das Antioxidans Butylhydroxytoluol (BHT) wurde gemäß NRF 0,05 % als Konzentration gewählt
- die erforderliche Menge raffiniertes Erdnussöl wurde auf Basis einer volumetrisch hergestellten Lösung über die Dichte ermittelt

Zielsetzung

Entwicklung einer Herstellungs- und Prüfvorschrift für die Eigenherstellung (EH) einer retinolpalmitathaltigen Lösung zum Einnehmen für Kinder mit Vitamin-A-Mangelzuständen als Ersatzprodukt für das zugelassene FAM.

Oxidationsschutz

- Retinolpalmitat ist oxidationsempfindlich
- Rezepturkonzentrate sind mit Antioxidantien stabilisiert
 - nach Anbruch ist eine Schutzbegasung empfehlenswert

Freigabeproofung

- Prüfvorschrift basierend auf dem Risikoscore nach Ziegler [1] erstellt und Laufzeit gemäß Ph. Eur. 2619 festgelegt

Ergebnisse

Zusammensetzung

- 3,02 g Retinolpalmitat = 5,49 g synth. ölige Vitamin-A-palmitat-Lösung (ca. 1 Mio I.E./g)
- Berechnung der Einwaage von Vitamin-A-palmitat-Lösung anhand Analysenzertifikat mittels DAC/NRF-Tool zur „Berechnung der Einwaagekorrekturfaktoren“ (EKF) z. B. 1.094.360 I.E./g gemäß Analysenzertifikat entspricht EKF = 0,914 (siehe Tab. 1)

Oxidationsschutz

Abfüllung von 100 ml Lösung in 100-ml-Tropfflaschen (geringer Luftüberstand) aus Braunglas mit anschließender Stickstoffbegasung (10 s/Flasche). Alternativ steht z. B. Inertgas Argon (Bezugsquelle Caelo, Wepa) zur Verfügung

Festlegung der Haltbarkeit

- Laufzeit: 1 Jahr bei Kühlung (FAM = 2 Jahre)
- Aufbrauchsfrist: 4 Wochen (FAM = 8 Wochen)

Freigabeproofung

- Chargengröße: 15 Flaschen (= Jahresbedarf)
- Prüfung gemäß Risikoscore 30 (mittleres Risiko: 30–100)
 - Identität mittels Dünnschichtchromatographie
 - Gehalt parametrisch
 - Reinheit mittels Brechungsindex ($\emptyset = 1,473$)

Veröffentlichung der Rezeptur

Eintrag in Rezepturenfinder des DAC/NRF Online, um Herstellung auch Offizinapotheken zu ermöglichen

Tab. 1: Qualitative und Quantitative Zusammensetzung der Retinolpalmitat-Lösung 30,2 mg/ml (Vitamin A 54.900 I.E./ml) unter Berücksichtigung eines beispielhaften chargenspezifischen Einwaagekorrekturfaktors (EKF) der synth. öligen Vitamin-A-palmitat-Lösung (ca. 1 Mio I.E./g)

100 ml (91,44 g) Retinolpalmitat-Lösung 30,2 mg/ml enthalten:			
Ausgangsstoff	Soll-Einwaage (theoretisch)	EKF	Soll-Einwaage (korrigiert)
Vitamin-A-palmitat-Lösung, synth. ölig (ca. 1 Mio I.E./g)	5,49 g	0,914	5,02 g
Butylhydroxytoluol	0,05 g	1,000	0,05 g
Raffiniertes Erdnussöl	ad 91,44 g	1,000	ad 91,44 g

Schlussfolgerung

Die defekurmäßige EH einer öligen Retinolpalmitat-Lösung 30,2 mg/ml (entsprechend Vitamin A 54.900 I.E./ml) ist im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs machbar. Laufzeit und Aufbrauchsfrist lassen sich mit den antioxidativen Maßnahmen (BHT, Inertbegasung) und Literaturdaten begründen. Die dem FAM entsprechende Zusammensetzung und Konzentration fördert die Akzeptanz und minimiert Anwendungsfehler.