

Stabilitätsuntersuchung einer oralen Metoprololtartratlösung zur Anwendung in der Pädiatrie

Juliane Nachtwey, Caroline Metze, Dominic Fenske Krankenhausapotheke HELIOS Klinikum Erfurt

Problemstellung

Zur Hypertonie- und Herzinsuffizienzbehandlung bei Neu- und Frühgeborenen wird häufig Metoprololtartrat eingesetzt. Fertigpräparate können aufgrund der zu hohen Dosierung nicht verabreicht werden.

Die Kapselherstellung und die Einarbeitung des Wirkstoffs in die Sirupgrundlage OraBlend® stellen ebenfalls keine optimalen Alternativen dar. Bedingt durch die verschiedenen benötigten Stärken gestaltet sich die Kapselherstellung aufwändig und fehlerträchtig. OraBlend® darf infolge der Konservierung mit Parabenen und wegen seiner hohen Osmolarität erst ab der vierten Lebenswoche gegeben werden und steht damit einem Großteil der Patienten nicht zur Verfügung. Daher soll eine Metoprololtartratlösung entwickelt werden, welche für Säuglinge ab dem ersten Lebenstag geeignet ist und eine geringe Osmolarität aufweist. Ziel ist es, die Haltbarkeit dieser Lösung zu untersuchen.



Abb. 1: Metoprololtartratlösung 1mg/ml

Vorgehensweise

Zunächst wurde eine Herstellungsvorschrift für eine Metoprololtartratlösung 1mg/ml in Analogie zu Coffeincitratlösung 2% NRF 3.1 erstellt. Nach ICH-Guideline wurde eine HPLC Methode entwickelt und validiert, welche es ermöglicht, Metoprolol selektiv neben Kaliumsorbit zu bestimmen. Die Stabilitätsuntersuchung der Metoprololtartratlösung 1 mg/ml erfolgte nach 0, 2, 4 und 8 Wochen.

Rezeptur

Die Metoprololtartratlösung 1mg/ml ist folgendermaßen zusammengesetzt:

Metoprololtartrat	0,1 g
Kaliumsorbit	0,14 g
Wasserfreie Citronensäure	0,07 g
Gereinigtes Wasser	ad 100,0 g

Sie besitzt einen pH-Wert von 4,60 und eine Osmolarität von 30 mosmol/l.

HPLC Methode

	Trennparameter
Stationäre Phase	RP-18 (25 cm)
Mobile Phase	3,75 g Ammoniumacetat R, 780 ml Wasser R, 1,9 ml Triethylamin R, 9,6 ml Essigsäure 99% R, 2,9 ml Phosphorsäure 85% R, 256 ml Acetonitril R
Interner Standard	Natriumsalicylat
Messsystem	Isokratisch
Flussrate	1 ml/min
Detektion	UV-Detektor, $\lambda = 280 \text{ nm}$
Laufzeit	14,5 min
Retentionszeiten	Metoprololtartrat: 7,54 min Natriumsalicylat: 5,59 min Kaliumsorbit: 12,31 min

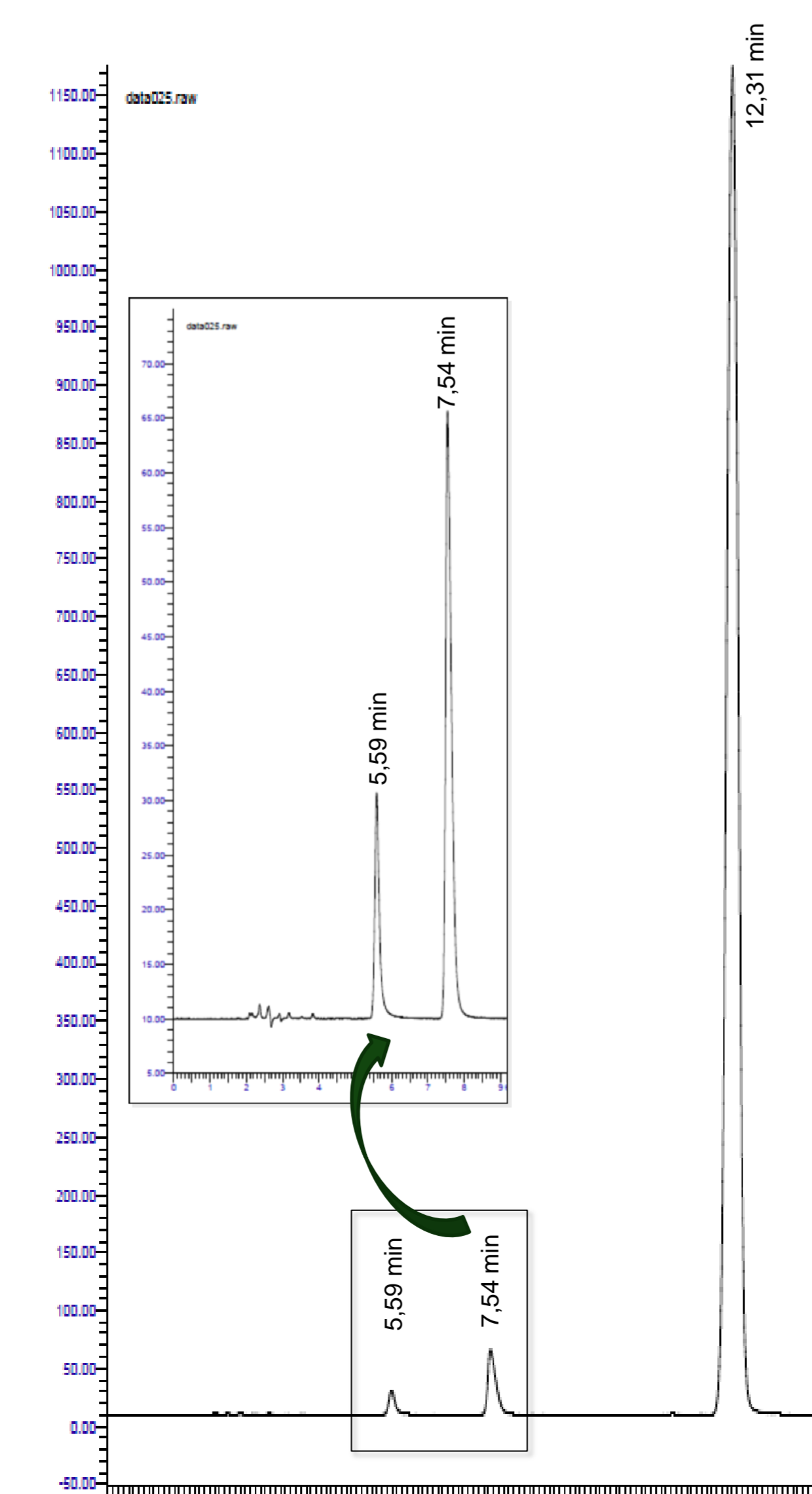


Abb. 2: Trennparameter der HPLC Methode und Chromatogramm

Varianz der Konzentration der hergestellten Lösungen

Es wurden 6 x 10 ml Metoprololtartratlösung 1mg/ml von verschiedenen Mitarbeitern hergestellt und anschließend mittels HPLC quantifiziert. Die Metoprololtartratlösungen wiesen eine mittlere Konzentration von $1,0077 \pm 0,0163 \text{ g/l}$ auf und beinhalteten 98,90% - 103,14% des deklarierten Gehaltes.

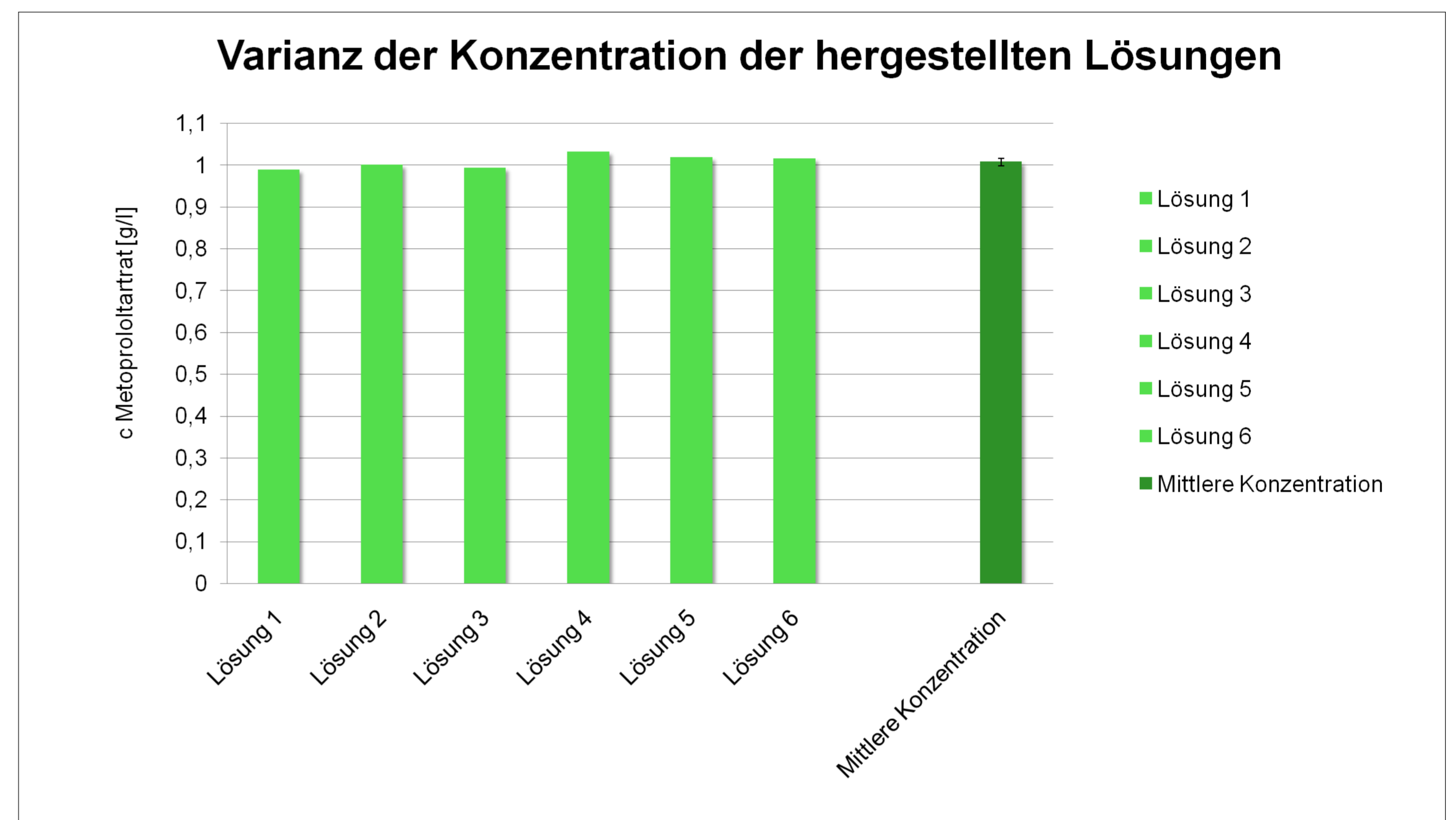


Abb. 3: Ermittelte Konzentration der hergestellten Lösungen

Stabilitätsuntersuchung der Metoprololtartratlösung 1mg/ml

Die Metoprololtartratlösung ist bei Lagerung unter Lichtschutz und bei Raumtemperatur für mindestens 8 Wochen chemisch-physikalisch stabil. Der Konzentrationsabfall liegt im Mittel bei 0,17%.

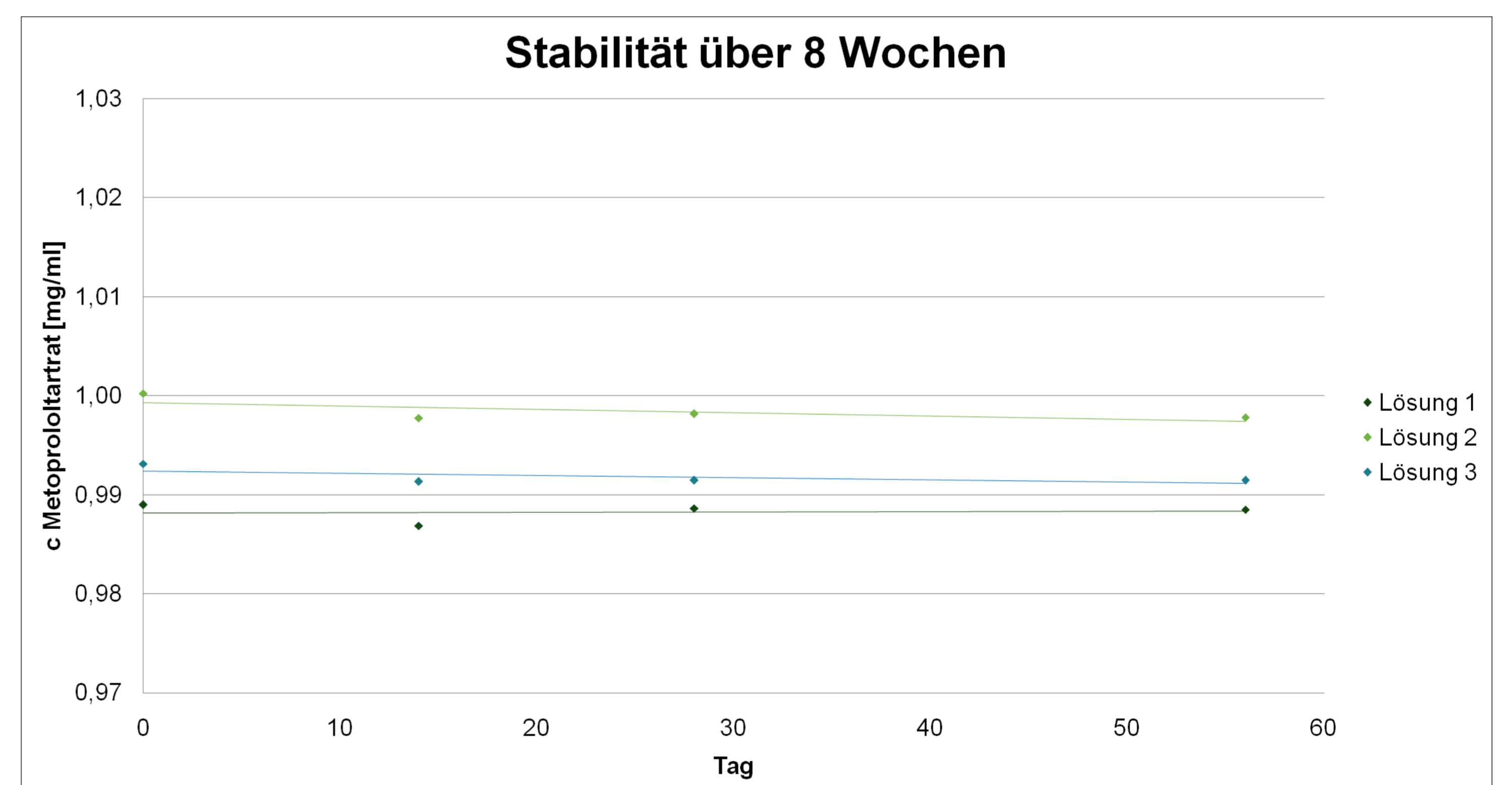


Abb. 4: Stabilität der Metoprololtartratlösung 1mg/ml

Fazit

Durch die Anfertigung einer wässrigen Metoprololtartratlösung wird gegenüber der Kapselherstellung der Herstellungsvorgang vereinfacht und eine anwendungsfreundliche, exakte und gleichzeitig individuelle Dosierung erreicht. Die Konservierung mit 0,14% Kaliumsorbit und 0,07% wasserfreier Citronensäure ermöglicht eine Anwendung bereits ab dem ersten Lebenstag. Die geringe Osmolarität verhindert das Auftreten gastrointestinaler Beschwerden. Damit entfallen die Limitationen der OraBlend® basierten Lösungen oder Suspension.

Die vorgestellte Lösung kann im Maßstab einer kleinen Defektor hergestellt und der Gehalt per HPLC geprüft werden. Damit wird den Anforderungen der neuen Apothekenbetriebsordnung entsprochen.

Insgesamt können wir durch die Entwicklung der Metoprololtartratlösung 1mg/ml den Bedürfnissen der kleinen Patienten deutlich besser als bisher gerecht werden.

Weitergehende Stabilitätsdaten werden erhoben, um eine Haltbarkeit der Lösung von bis zu 12 Monaten zu prüfen.

Literatur

Ph.Eur. 7.0, NRF 3.1