

Entwicklung und Stabilitätsuntersuchung oraler Clonidinhydrochlorid-Lösungen für die Neonatologie

B. Büttner, A. Stier, C. Lehmann, P. Gärtner, H. Knoth

Klinik-Apotheke, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

bozenna.buettner@uniklinikum-dresden.de

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.



Klinik-Apotheke des
Universitätsklinikums Carl
Gustav Carus an der Technischen
Universität Dresden (AöR)

Hintergrund/ Fragestellung

Eine Therapieoption des Neonatalen Abstinenzsyndroms ist der α_2 -Adrenozeptor-Agonist Clonidin [1-3]. Für die neonatologische Intensivstation des Universitätsklinikums Dresden werden Clonidinhydrochlorid-Kapseln als Rezeptur hergestellt, was einen hohen Zeitaufwand und die Bereitstellung vieler unterschiedlicher Dosen von 0,3-50 μg bedeutet. Bisher beschriebene orale flüssige Formulierungen enthalten Hilfsstoffe wie Parabene, Geschmackskorrigenzien und viskositäts erhöhende Stoffe und sind daher nicht für den Einsatz bei Frühgeborenen geeignet [4-6].

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Entwicklung und Stabilitätsuntersuchung wässriger oraler Clonidin-HCl-Lösungen mit möglichst wenigen Hilfsstoffen.

Methode

Tabelle I. Zusammensetzung der Clonidin-HCl-Lösungen

Zusammensetzung	Stammlösung 200 $\mu\text{g/ml}$	Lösungen 10 und 20 $\mu\text{g/ml}$
Clonidinhydrochlorid	0,02 g	-
Clonidinhydrochlorid-Stammlösung 200 $\mu\text{g/ml}$	-	5,00 g bzw. 10,00 g
Kaliumsorbat	0,14 g	0,14 g
Citronensäure	0,07 g	0,07 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,00 g	zu 100,00 g

Eine Stammlösung und zwei Clonidin-HCl-Lösungen wurden entwickelt (Tab. I) und nach einem Stabilitätsprüfungsplan für 6 Monate unter den in ICH Q1A(R2) beschriebenen Lagerbedingungen von $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$; $60\% \pm 5\% \text{ RH}$ und $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$; $75\% \pm 5\% \text{ RH}$ sowie im Kühlschrank bei $5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert. Vor der Einlagerung sowie nach 14, 29, 49, 70, 91 und 161 Tagen wurden folgende Prüfungen durchgeführt: visuelle Prüfung, pH-Wert Messung und eine Bestimmung der Identität, des Gehaltes und von Abbauprodukten mittels HPLC.

Ergebnisse

Eine HPLC-Methode zum Nachweis von Clonidin-HCl mit einem Arbeitsbereich von 0,8 – 100 $\mu\text{g/ml}$ wurde erfolgreich entwickelt und validiert. In Tab. II sind die Eigenschaften der chromatographischen Methode sowie die Validierungsparameter dargestellt. Abb. 1 zeigt ein typisches Chromatogramm der Clonidin-HCl-Stammlösung 200 $\mu\text{g/ml}$, welche vor der Bestimmung auf 50 $\mu\text{g/ml}$ verdünnt wird.

Tabelle II. Eigenschaften und Validierungsparameter der HPLC-Methode zum Nachweis von Clonidinhydrochlorid

Eigenschaften der Methode	
Mobile Phase	Phosphatpuffer (KH ₂ PO ₄ 4g/l) pH 4; Methanol (70:30 V/V)
Säule	l = 0,15 m; ϕ = 4,6 mm; Octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie (5 μm)
Messbedingungen	Isokratische Bestimmung; Durchflussrate 1 ml/min; Messdauer 14 min; Injektionsvolumen 10 μl
Detektion	Photodiodenarray-Detektor bei 210 nm
Retentionszeiten	Clonidin-HCl 3,35 min; Kaliumsorbat 12,86 min
Validierungsparameter	
Richtigkeit	Wiederfindungsrate 98,53 %
Präzision	Relative Standardabweichung 0,748 %
Selektivität	keine Verunreinigungen im Wirkstoff-Peak detektiert
Linearität	Korrelationskoeffizient > 0,9999; Residuenplot zeigt zufällige Verteilung
Arbeitsbereich	0,8 $\mu\text{g/ml}$ - 100 $\mu\text{g/ml}$ Clonidinhydrochlorid

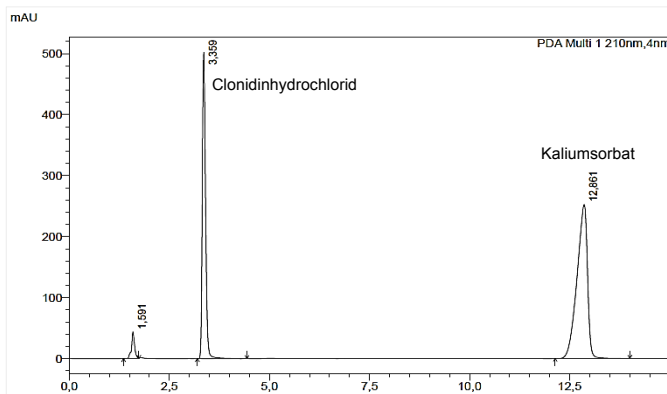


Abbildung 1. Beispielchromatogramm der Clonidin-HCl-Stammlösung 200 $\mu\text{g/ml}$

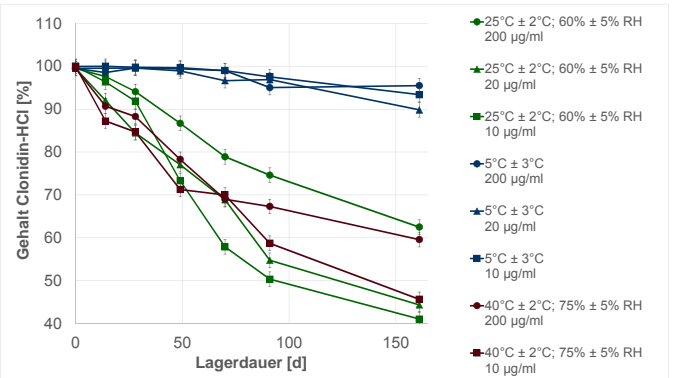


Abbildung 2. Gehaltsverlauf der Clonidin-HCl-Lösungen in Abhängigkeit von der Lagerdauer

Die Stabilitätsuntersuchungen ergaben für eine Lagerung bei $5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ für alle Lösungen einen Gehalt von > 95% während einer Lagerdauer von drei Monaten. Die Stammlösung war auch nach der gesamten Lagerdauer von sechs Monaten noch ausreichend stabil mit einem mittleren Gehalt von 95,5%. Bei den geringer konzentrierten Lösungen war nach diesem Zeitraum ein etwas stärkerer Gehaltsabfall auf 89,8% bzw. 93,4% zu beobachten (Abb. 2). Die Lösungen waren klar und farblos, der pH-Wert sank leicht von 4,55 auf 4,46.

Die Auswertung der Lagerbedingungen bei $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ und $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ ergab für alle Clonidin-HCl-Lösungen einen Gehaltsabfall auf unter 90% bereits nach 28 bzw. 14 Tagen Lagerung (Abb. 2). Bei der visuellen Prüfung war nach sechs Monaten eine leichte Gelbfärbung zu beobachten, der pH-Wert sank von durchschnittlich 4,55 auf 4,31 bzw. 4,28.

Die Summe der Abbauprodukte lag bei Kühlung nach 3 Monaten bei unter 5%. Nach der gesamten Lagerdauer lag dieser Wert bei der Stammlösung mit durchschnittlich 4,5% noch innerhalb der Grenze von 5%. Die geringer konzentrierten Lösungen überschritten nach 6 Monaten mit 10,2% bzw. 6,6% diese Spezifikation. Sowohl bei $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ als auch bei $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ stiegen die Abbauprodukte nach 28 Tagen auf über 5% an.

Schlussfolgerungen

Bei einer Kühlung bei $5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ waren alle getesteten Clonidin-HCl-Lösungen hinsichtlich aller geprüften Qualitätskriterien für drei Monate stabil. Die Stammlösung erfüllte bei diesen Lagerbedingungen auch nach einer Lagerdauer von sechs Monaten alle Akzeptanzkriterien, die geringer konzentrierten Clonidin-HCl-Lösungen 20 $\mu\text{g/ml}$ und 10 $\mu\text{g/ml}$ lagen bezüglich Gehalt und Abbauprodukten außerhalb der Spezifikation. Bei den Lagerbedingungen $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$; $60\% \pm 5\% \text{ RH}$ und $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$; $75\% \pm 5\% \text{ RH}$ erwiesen sich die Clonidin-HCl-Lösungen innerhalb von einem Monat Lagerzeit als instabil, da die Spezifikationen der Gehaltsbestimmung und der Abbauprodukte nicht eingehalten wurden. Eine Lagerung der Lösungen bei Raumtemperatur ist ausgeschlossen.

Die Verwendbarkeit der Clonidin-HCl-Stammlösung 200 $\mu\text{g/ml}$ wird auf sechs Monate, die der daraus hergestellten Clonidin-HCl-Lösungen 20 $\mu\text{g/ml}$ und 10 $\mu\text{g/ml}$ auf drei Monate bei einer Lagerung im Kühlschrank bei 2-8 $^\circ\text{C}$ festgelegt.

Literatur

- [1] B. Surran et al. „Efficacy of clonidine versus phenobarbital in reducing neonatal morphine sulfate therapy days for neonatal abstinence syndrome.“ J Perinatol, (33) 2013.
- [2] H. S. Bada et al. „Morphine Versus Clonidine for Neonatal Abstinence Syndrome.“ Pediatrics, (135) 2015.
- [3] A. G. Agthe et al. „Clonidine as an Adjunct Therapy to Opioids for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized, Controlled Trial.“ Pediatrics, (123) 2009.
- [4] A. L. de Goede et al. „Development and validation of a paediatric oral formulation of clonidine hydrochloride.“ International Journal of Pharmaceutics, (433) 2012.
- [5] C. Ma et al. „Stability of clonidine suspension in oral plastic syringes.“ Am J Health-Syst Pharm, (71) 2014.
- [6] B. D. Glass et al. „Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products.“ J Pharm Pharmaceut Sci, (9) 2006.