

Stabilitätsanalyse einer Acetylsalicylsäure-Injektionslösung zur Evaluation einer Defekturherstellung

Vogl S., Fleischmann D., Wiegerebe E., Kratzer A.

Apotheke Universitätsklinikum Regensburg

Hintergrund

In den letzten Jahren kam es, u.a. bedingt durch die COVID-Pandemie, aber auch durch verschiedene zusätzliche Fehlentwicklungen im Gesundheitssektor, zu einem immer stärkeren Rückgang der Lieferfähigkeit vieler Arzneimittel. Davon betroffen sind für die klinische Versorgung von Patienten teilweise essentielle Produkte wie Infusionslösungen oder Antibiotika. Auch für Aspirin® i.v. 500 mg, das u.a. zur Initialbehandlung des akuten Koronarsyndroms eingesetzt wird, gab es in der Vergangenheit mehrfach Lieferprobleme, sodass die Klinikapotheke des UKR auf eine aseptische Rekonstitution und Aliquotierung des Präparates zurückgreifen musste, um die Patientenversorgung mit dem Arzneimittel weiterhin gewährleisten zu können. Da Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. das rekonstituierte Präparat bei Raumtemperatur jedoch äußerst anfällig für eine hydrolytische Zersetzung sind, wurde die aseptisch hergestellte ASS-Injektionslösung bei -20 °C gelagert. Da hierfür aber keine Langzeitdaten verfügbar sind, war es das Ziel dieser Arbeit, die ausreichende Wirkstoffstabilität unter den gegebenen Bedingungen zu überprüfen, um Rückschlüsse auf die mögliche Lagerdauer ziehen und eine Herstellung im Defekturmaßstab prüfen zu können.

Ablauf und Ergebnisse

Ablauf

Das als Trockensubstanz vorliegende Aspirin® i.v. 500 mg zur Herstellung einer Injektionslösung wurde anhand der Vorgaben der Fachinformation unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert. Anschließend wurde das Arzneimittel in 5 Aliquote à 100 mg aufgeteilt und für 30 Tage bei Raumtemperatur, bei 2-8 °C sowie bei -20 °C eingelagert. Für die Analyse der Wirkstoffstabilität wurde direkt nach der Rekonstitution und in festgelegten Zeitabständen während der Lagerung der Gehalt an ASS und dem Abbauprodukt Salicylsäure (SS) in der Lösung mit einer zuvor dafür validierten HPLC-UV-Methode vermessen. Die dabei gemessene Wirkstoff-Konzentration wurde anschließend in das Verhältnis zur Ausgangskonzentration gesetzt. Zusätzlich wurde die Lösung bei jedem getesteten Zeitpunkt im Hinblick auf optisch sichtbare Trübungen, Partikel oder Präzipitate, die auf eine mangelnde Stabilität hinweisen würden, untersucht.

Ergebnisse

Validierung der HPLC-UV-Messmethode

Vor Beginn des Stabilitätsversuches wurde sowohl für ASS als auch für das Abbauprodukt Salicylsäure eine passende HPLC-UV-Methode entwickelt und diese nach den gültigen ICH-Guidelines validiert. Durch den Einsatz einer Reversed-Phase-18 (RP-18) Säule und einer Fließmittelmischung aus 0,1 % Trifluoressigsäure in H₂O und Acetonitril konnten beide Substanzen effektiv aufgetrennt und bei einer Wellenlänge von 229 nm vermessen werden (siehe Tab. 1 und Abb. 1-2).

HPLC System	Nexera-i LC-2040C (Shimadzu)
Säule	Nucleoshell RP18 (Ø 2.7 µM; Länge 125 mm)
Fließmittel A	0,1 % Trifluoressigsäure in H ₂ O
Fließmittel B	Acetonitril
Fließmitterverhältnis A:B	80:20 (isokratisch)
Flussrate	0,5 ml/min
Temperatur	25 °C
Retentionszeit ASS	4,1 min
Retentionszeit SS	7,1 min
Wellenlänge	229 nm

Tab. 1 HPLC-Messparameter

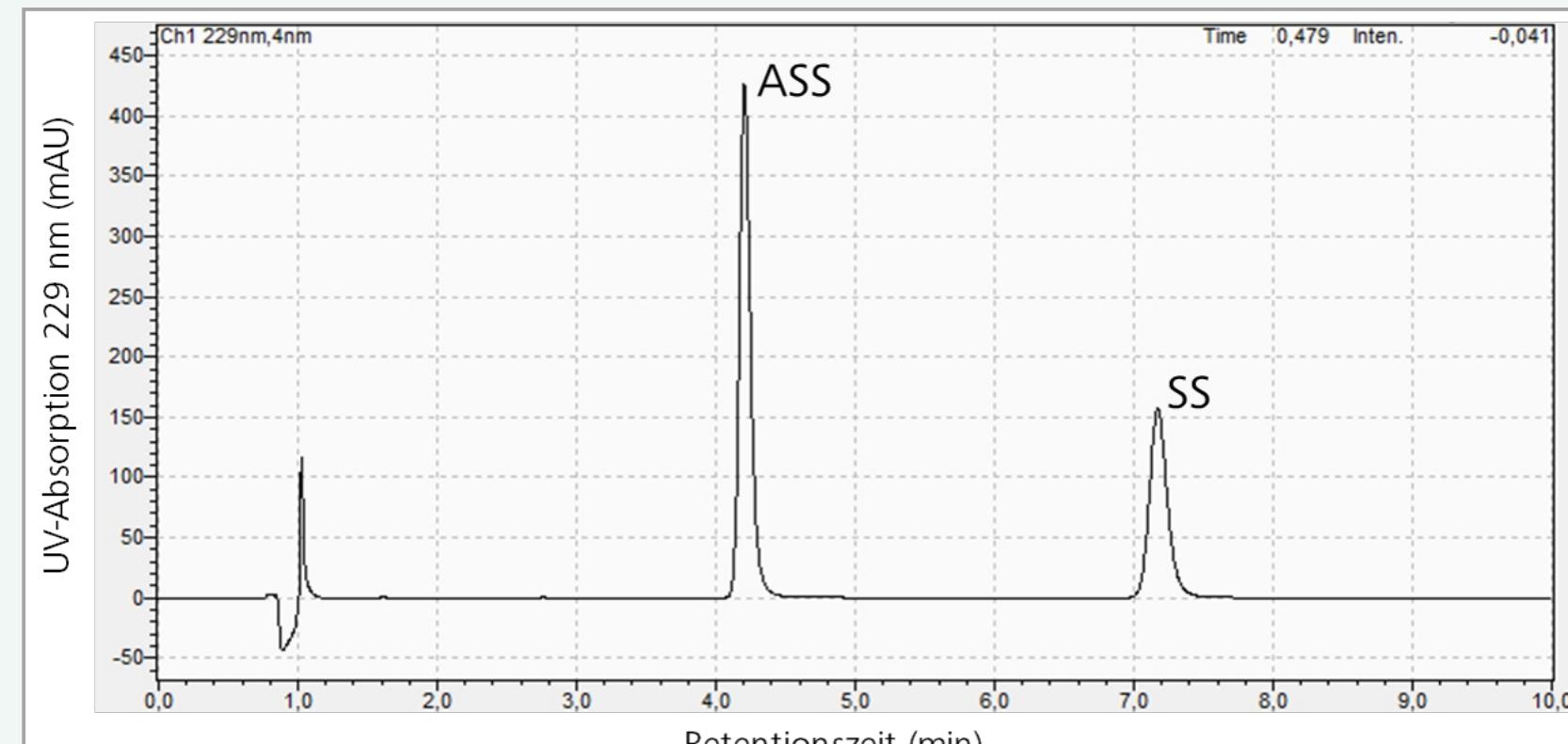


Abb. 1 Chromatogramm einer ASS/SS-Mischung

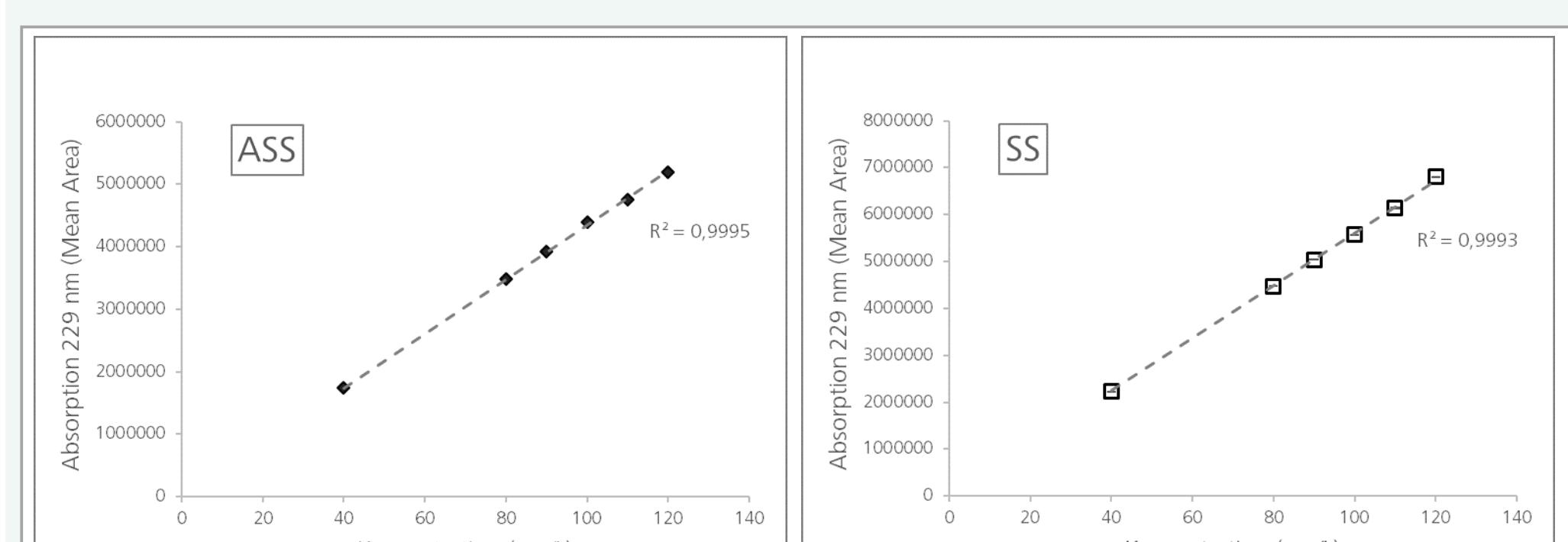


Abb. 2 Kalibriergeraden von A) ASS und B) SS

Stabilitätsanalyse der hergestellten ASS-Injektionslösung

Bei der Gehaltsüberprüfung der unterschiedlich gelagerten ASS-Lösungen über 30 Tage konnten mehrere Erkenntnisse gewonnen werden (Abb. 3a): Zunächst nahm die gemessene ASS-Konzentration bei einer Lagerung unter Raumtemperatur innerhalb weniger Tage stark ab, was auf die bekannteren hohe Tendenz zur Hydrolyse von ASS zurückzuführen ist. Bereits nach einem Tag fiel der Wirkstoffgehalt dabei auf unter 80 %, nach 10 Tagen konnten nur noch 20 % der Ausgangskonzentration gemessen werden. Bei einer Lagerung bei 2-8 °C war die Stabilität deutlich höher, allerdings fiel auch hier der Wirkstoffgehalt bereits nach 3 Tagen auf unter 90 %, den international anerkannten Grenzwert für ausreichende Wirkstoffstabilität.¹ Zusätzlich traten ab Tag 10 deutlich sichtbare Präzipitate auf (Abb. 3b). Im Gegensatz dazu war die Gehaltsabnahme bei einer Lagerung bei -20 °C deutlich verzögert, auch nach 30 Tagen Lagerung lag der Wirkstoffgehalt noch bei 93 % der Ausgangskonzentration. Des Weiteren konnten bei einer optischen Überprüfung der Lösung auch nach 30 Tagen keinerlei Trübungen oder Präzipitate erkannt werden (Abb. 3c).

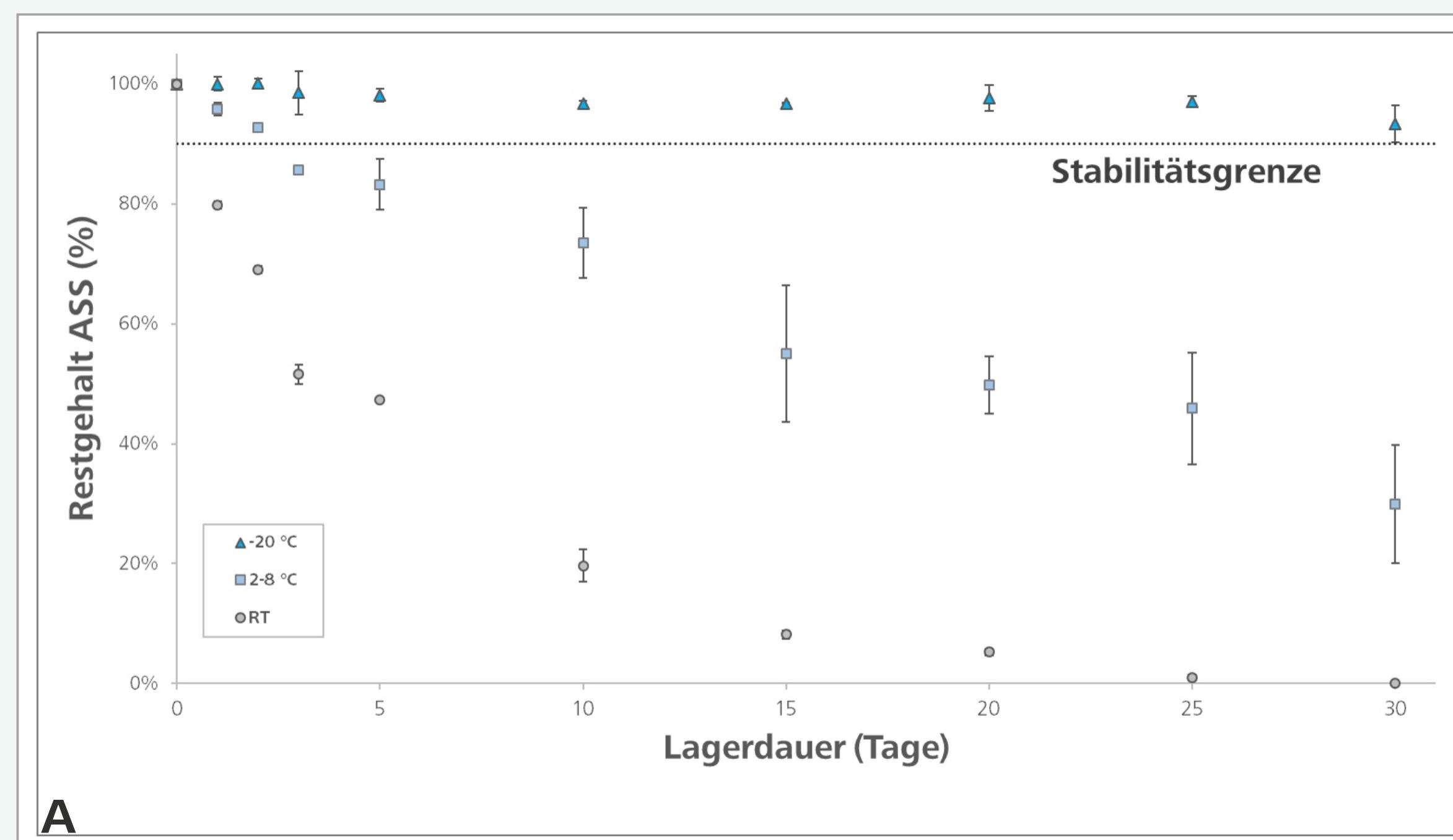


Abb. 3 A) Prozentualer Gehalt an ASS bei Lagerung unter Raumtemperatur, 2-8 °C bzw. -20 °C. B) ASS-Lösung mit Präzipitaten nach 10 Tagen Lagerung bei 2-8 °C. C) ASS-Lösung nach 30 Tagen Lagerung bei -20 °C.

Die Unterschiede im Ausmaß der Hydrolyse von ASS zu Salicylsäure konnten auch bei den aufgezeichneten Chromatogrammen deutlich erkannt werden. So konnte bei einer Lagerung bei -20 °C auch nach 30 Tagen nur ein minimaler Peak für Salicylsäure gemessen werden (Abb. 4a), während sich bei einer Lagerung bei 2-8 °C ein stark reduzierter ASS- und ein deutlich sichtbarer Salicylsäure-Peak zeigte (Abb. 4b).

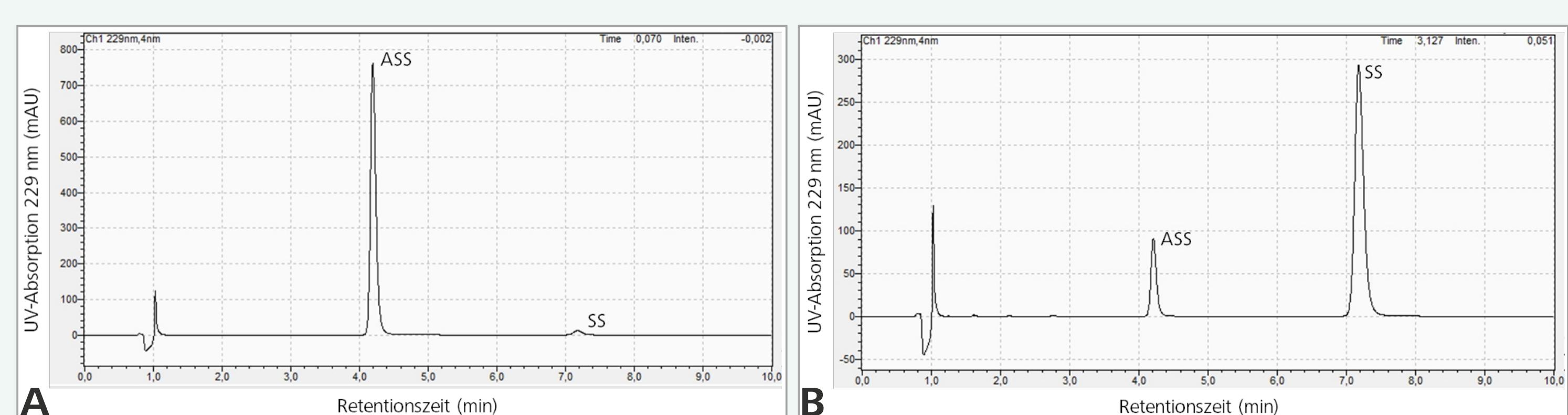


Abb. 4 Chromatogramme nach 30 Tagen Lagerung bei A) -20 °C und B) bei 2-8 °C.

Stabilität nach dem Auftauen

Um die Verwendbarkeitsdauer der zuvor tiefgekühlt gelagerten und dann aufgetauten Aliquote bewerten zu können, wurde in einer abschließenden Untersuchung die für 30 Tage bei -20 °C gelagerte ASS-Lösung aufgetaut und daraufhin bei 2-8 °C aufbewahrt. Bei der anschließenden HPLC-UV-Analyse zeigte sich, dass der entsprechende Wirkstoffgehalt nach 2 Tagen Lagerung auf unter 90 % sank (Abb. 5a). Da der Wirkstoffgehalt nach einem Tag Lagerung noch bei über 90 % lag und im Chromatogramm kein nennenswerter Peak für das Abbauprodukt Salicylsäure sichtbar war (Abb. 5b), erscheint uns aber eine Lagerung der aufgetauten Lösung für einen Tag bei 2-8 °C als unbedenklich hinsichtlich einer ausreichenden Wirkstoff-Stabilität.

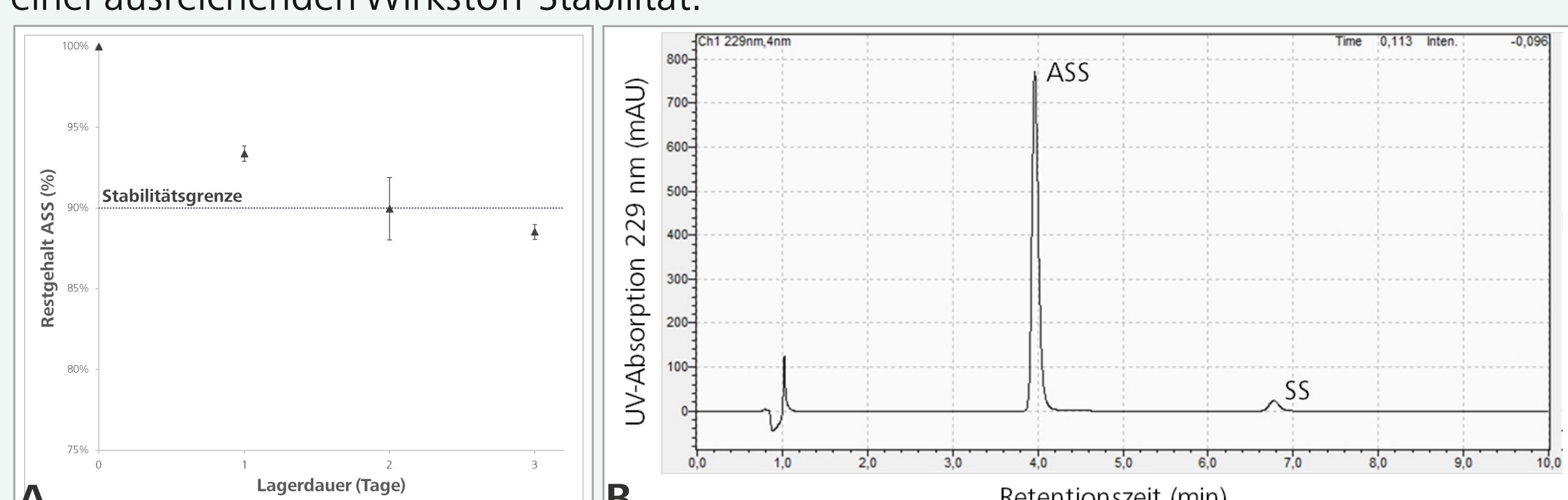


Abb. 5 A) ASS-Gehalt nach dem Auftauen und anschließender Lagerung bei 2-8 °C. B) Chromatogramm der ASS-Lösung 1 Tag nach dem Auftauen.

Diskussion

Die durch unsere Apotheke aseptisch rekonstituierte und aliquotierte ASS-Lösung zeigte während der 30-tägigen Lagerung bei -20 °C eine ausreichende Wirkstoff-Stabilität, der Wirkstoffgehalt lag auch nach Ende der untersuchten Periode noch bei über 90 % und es konnten keine sichtbaren Trübungen oder Präzipitate festgestellt werden. Für den Fall eines wieder auftretenden Lieferausfalls von Aspirin® i.v. 500 mg ist eine aseptische Herstellung im Defekturmaßstab mit anschließender Lagerung für maximal 30 Tage bei -20 °C daher unserer Ansicht nach eine mögliche Option zur Aufrechterhaltung der klinikinternen Patientenversorgung. Nach dem Auftauen sank der Wirkstoffgehalt der anschließend gekühlten Lösung allerdings rasch ab, weswegen die rasche Verwendung der aufgetauten und gekühlten Lösung innerhalb von 24 Stunden empfohlen werden sollte.