

**KLINIK APOTHEKE**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER.



**Entwicklung und Stabilitätsuntersuchung  
oralen Clonidinhydrochlorid-Lösungen  
für die Neonatologie**

11.11.2016, Dipl.-Pharm. Božena Büttner

**KLINIK APOTHEKE**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER.



**Inhalt**

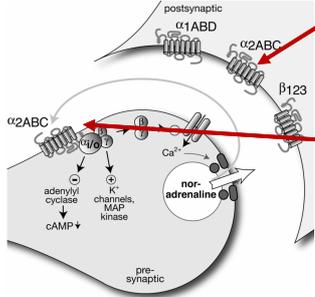
1. Hintergrund
2. Zielsetzung
3. Methoden
4. Ergebnisse
5. Zusammenfassung und Ausblick

2

[www.uniklinikum-dresden.de](http://www.uniklinikum-dresden.de)

**KLINIK APOTHEKE** Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER 

## 1. Hintergrund Clonidin - Wirkmechanismus und Indikationen



1. Agonist an postsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren am Nucleus tractus solitarii (ZNS)
2. Agonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren  $\rightarrow$  Noradrenalin $\downarrow$
3. Agonist an Imidazolinrezeptoren

$\rightarrow$  **Sympathikotonus**  $\downarrow$

3 www.uniklinikum-dresden.de

**KLINIK APOTHEKE** Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER 

## 1. Hintergrund Clonidin in der Pädiatrie

- | Minderung von Entzugssymptomen nach Analgosedierung mit Fentanyl o. Morphin
- | Behandlung des neonatalen Abstinenzsyndroms (Surrán et al. J Perinatol (33)2013; Bada et al. Pediatrics (135)2015)
- | Problem: Applikationsform und Stärke bei Neugeborenen
  - Im Handel: Tabletten 75 - 300 $\mu$ g, Injektionslösung 150 $\mu$ g/ml
- | Bis 2016 Herstellung von Clonidin-HCl-Kapseln am UKD
  - Stärken von 0,3 – 50 $\mu$ g
  - Steigende Anzahl an Anforderungen
  - hoher Zeitaufwand

4 www.uniklinikum-dresden.de

## 1. Hintergrund

### Flüssige orale Zubereitungen von Clonidin

- | In der Literatur sind orale Formulierungen beschrieben  
(Glass et al. J Pharm Pharmaceut Sci (9)2006; de Goede et al. Int J Pharm (433)2012; Ensom et al. J Clin Pharmacol (67)2014)
  
- | Zusammensetzungen nicht für neonatologische Patienten auf ITS geeignet
  - Parabene, Geschmackskorrigenzien, viskositätserhöhende Hilfsstoffe
  - Häufig zu hoch konzentriert (> 20 µg/ml)

## 2. Zielsetzung

- | Entwicklung einer oralen Formulierung für Clonidin-HCl
  - Wässrige Lösung
  - Möglichst wenige Hilfsstoffe
  
- | Entwicklung und Validierung einer HPLC-Methode
  - Quantitative Bestimmung von Clonidin-HCl
  - Bestimmung von Abbauprodukten
  
- | Stabilitätsuntersuchungen der entwickelten Formulierung unter Einsatz der validierten Untersuchungsmethode

### 3. Methoden

#### Clonidin-HCl-Lösungen

Zusammensetzung	Stammlösung 200 µg/ml	Lösungen 10 und 20 µg/ml	
Clonidinhydrochlorid	0,02 g	-	-
Clonidinhydrochlorid- Stammlösung 200 µg/ml	-	5,00 bzw. 10,00 g	
Kaliumsorbit	0,14 g	0,14 g	0,14 g
Citronensäure	0,07 g	0,07 g	0,07 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,00 g	zu	100,00 g

### 3. Methoden

#### HPLC-Methode

##### Eigenschaften der Methode

Mobile Phase	Phosphatpuffer (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 4g/l) pH 4: Methanol (70:30 V/V)
Säule	l = 0,15 m; Ø = 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; Kaliumsorbit 12,86 min

### 3. Methoden

#### Stabilitätsprüfung nach ICH Q1A (R2)

- | Herstellung von 3 Chargen je Lösung
- | Einlagerung bei
  - 25 °C ± 2 °C; 60 % ± 5 % RH
  - 40 °C ± 2 °C; 75 % ± 5 % RH (Accelerated)
  - 5 °C ± 3 °C (Kühlschrank)
- | Probenahme und Prüfung vor Einlagerung sowie nach 14, 29, 49, 70, 91 und 161 Tagen
- | Durchführung von Stresstests an separater Charge
  - Erhöhte Temperatur
  - Extreme pH-Werte (1 und 13)
  - Oxidation mittels Schwefelsäure

9

www.uniklinikum-dresden.de

### 3. Methoden

#### Bracketing und Matrixing nach ICH Q1D

	Charge	Messtag						
		0	14	28	49	70	91	161
SL	001-020715	x				x		x
	002-100715	x		x			x	x
	003-100715	x	x		x			x
20 µg	001-100715	x		x				x
	002-100715	x					x	x
	003-100715	x						x
10 µg	001-100715	x	x			x		x
	002-100715	x		x			x	x
	003-100715	x			x			x

10

www.uniklinikum-dresden.de

**KLINIK APOTHEKE**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER



### 3. Methoden Prüfkriterien

- | Visuelle Prüfung
  - Farblos, geruchlos, klar und frei von Teilchen
- | pH-Wert
  - < 5,5 für Wirksamkeit des Konservierungsmittels
  - In Literatur ~4,6 >> definierter pH-Bereich 4,0-5,0
- | Identität
  - HPLC: relative Retention (RR) 0,98-1,02
- | Gehalt
  - > 90% des Ausgangsgehaltes, bei erster Messung  $\pm 5\%$  des deklarierten Gehaltes

11

www.uniklinikum-dresden.de

**KLINIK APOTHEKE**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER

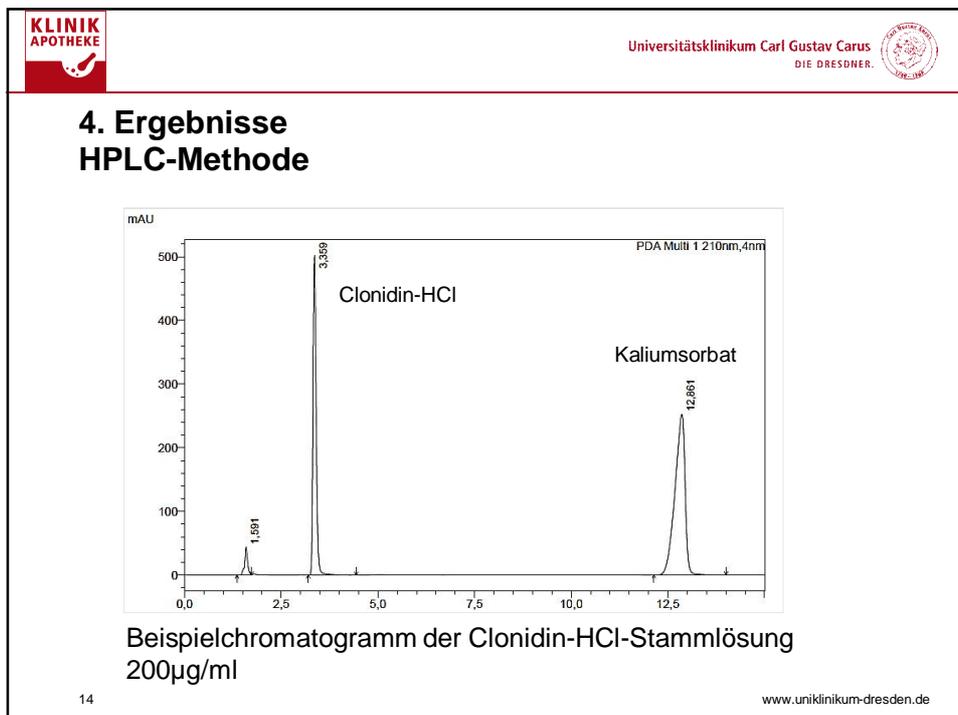
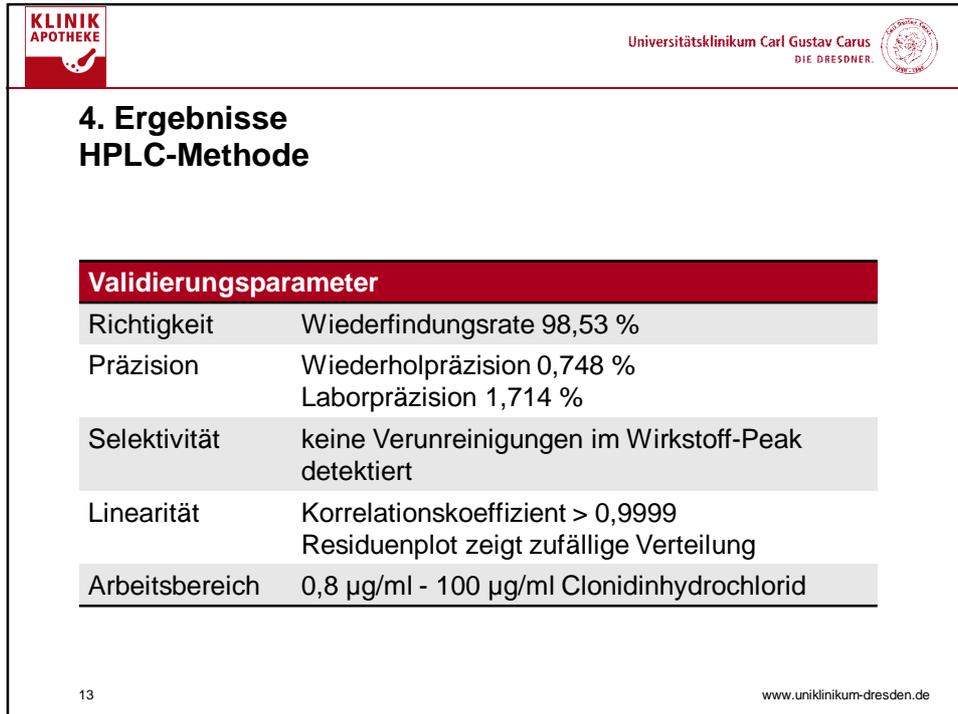


### 3. Methoden Prüfkriterien

- | Abbauprodukte
  - Ermittlung der Anzahl spezifizierter Abbauprodukte
  - Summe aller ermittelten Abbauprodukte  $\leq 5\%$
- | Mikrobiologische Prüfung
  - Probenahme am Ende der Lagerdauer
  - Keimzahlbestimmung nach Kriterien für flüssige Zubereitungen zum Einnehmen nach Ph.Eur.
  - Nur im Rahmen der Stabilitätsprüfung, da konservierte Zubereitung

12

www.uniklinikum-dresden.de





#### 4. Ergebnisse Stresstests

- | Clonidingehalt zwischen 94,9 und 103,5%
- | Innerhalb des Peaks keine Verunreinigungen ermittelt
- | In allen Kombinationen mit Wärme wurde ein Abbauprodukt ermittelt
  - RR 1,2
  - In Kombination mit HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Abbauprodukt >4%
- | Bei hohen pH-Werten Peakverschiebung, höhere Retention

15

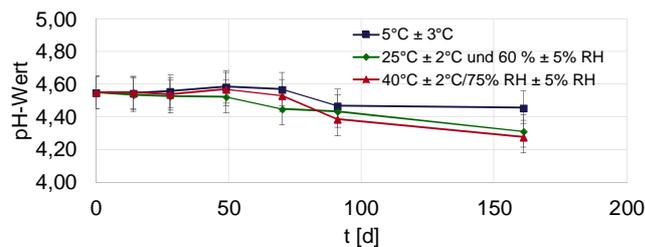
www.uniklinikum-dresden.de



#### 4. Ergebnisse Stabilitätsprüfung

- | Visuelle Prüfung:
  - Bei Kühlagerung alle Lösungen nach 6 Monaten klar, farblos, frei von Teilchen
  - Bei 25°C und 40°C nach 3 Monaten klar, farblos, frei von Teilchen; nach 6 Monaten gelblich verfärbt

#### | pH-Wert

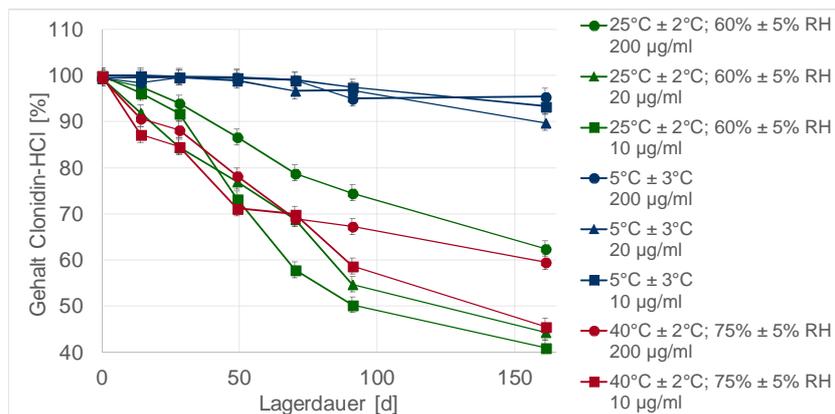


16

www.uniklinikum-dresden.de

## 4. Ergebnisse Stabilitätsprüfung

### I Gehaltsbestimmung



17

www.uniklinikum-dresden.de

## 4. Ergebnisse Stabilitätsprüfung

### I Identität

- Relative Retention in allen Untersuchungen innerhalb Spezifikation

### I Abbauprodukte Stammlösung

- Bis 4 spezifizierte Abbauprodukte ermittelt (definiert mittels RR)
- Summe bei Kühlung < 5% nach 6 Monaten
- Summe nach 14 d (40°C) bzw. 28 d (25°C) > 5%

### I Abbauprodukte Rezepturlösungen

- Bis 2 spezifizierte Abbauprodukte gemessen
- Summe bei Kühlung nach 3 Monaten < 5%, nach 6 Monaten > 5%; bei 25°C und 40°C analog SL

### I Keimzahlen nach 6 Monaten innerhalb Spezifikation

18

www.uniklinikum-dresden.de

## Zusammenfassung und Ausblick

- | Erfolgreiche Entwicklung von Clonidin-HCl-Lösungen für die Neonatologie
  - Stammlösung 200µg/ml 6 Monate bei Kühlung verwendbar
  - Rezepturlösungen 10 und 20µg/ml 3 Monate bei Kühlung verwendbar
- | Anwendung der validierten Methode zur Freigabeproofung der Stammlösung als Defektur
- | Lösungen ersetzen mittlerweile Clonidin-HCl-Kapseln im UKD
  - Herstellung mehrerer Chargen der Stammlösung im Monat
  - Anforderungen durch alle Stationen der Kinderklinik

## Danksagungen

- | Qualitätskontrolle
  - Dipl.-Pharm. Anne-Kathrin Stier
- | Arzneimittelherstellung
  - Corina Lehmann
  - Fanny Freund
  - Dipl.-Pharm. Peter Gärtner



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.****Adresse:**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der TU Dresden AöR  
Klinik-Apotheke  
Haus 60  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

**Kontakt:**

Božena Büttner  
Telefon: 0351 458-18957  
E-Mail: [bozena.buettner@uniklinikum-dresden.de](mailto:bozena.buettner@uniklinikum-dresden.de)  
Internet: <http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/geschafsbereiche/klinik-apotheke>