

# Optimierung und Validierung der analytischen Methode zur Gehalts- und Identitätsbestimmung von Misoprostol in Misoprostol Kapseln 25 µg 10 Stück

Masterarbeit 2018 Milena Köchlin, Dr. Martin Senn, Prof. Dr. Christoph R. Meier

Qualitätskontrolle, Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

## Abstract

**Hintergrund:** In der Spital-Pharmazie des Universitätsspitals Basel (USB) werden aus dem Marktprodukt Cytotec® 200 µg Tabletten (Pfizer) niederdosierte Kapseln mit einer Konzentration von 25 µg Misoprostol pro Kapsel produziert. Diese Misoprostol Kapseln 25 µg werden in der Frauenklinik des USB zur Geburtseinleitung eingesetzt. Bei der Freigabeproofung der Kapseln wird unter anderem mittels einer HPLC-Methode die Gleichförmigkeit des Gehalts sowie die Identität von Misoprostol überprüft.

**Ziel:** Ziel war die Optimierung der Probenvorbereitung und die Validierung der HPLC-Methode zur Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes und Identität von Misoprostol in Misoprostol Kapseln 25 µg 10 Stück.

**Methode:** Im Rahmen der Optimierung der Probenvorbereitung wurde geprüft, ob sich die Originalmethode des manuellen Schüttelns standardisieren liesse. Es wurde getestet, ob die Originalmethode des manuellen Schüttelns durch eine Alternativmethode, nämlich durch ein Ultraschallbad oder einen automatischen Schüttler, ersetzt werden kann. Die Probenvorbereitung gilt als optimiert, wenn die Akzeptanzwerte der Alternativmethoden den Pharmakopöe-Anforderungen  $\leq 15,0$  entsprechen und tiefere Akzeptanzwerte als die Originalmethode erzielen.

Die Validierung der HPLC-Methode erfolgte mittels Überprüfung folgender Parameter: Linearität, Richtigkeit, Wiederfindung, Präzision, Selektivität/Spezifität und Robustheit. Die Parameter wurden in einer Prävalidierung auf die Erfüllung von vorgängig definierten Akzeptanzkriterien hin überprüft. Konnten diese in der Validierung eingehalten werden, galt die Methode als validiert. Weiter sollte die Identität von Misoprostol bestätigt werden. Diese Bestätigung erfolgte mittels Vergleich der Retentionszeiten und UV-Spektren.

**Resultate:** Die Optimierungsergebnisse zeigen die Überlegenheit des manuellen Schüttelns im Vergleich zu den Alternativmethoden auf. Die tieferen Akzeptanzwerte beim manuellen Schütteln belegen diesen Befund. Beim manuellen Schütteln der Proben ging der grösste Anteil Wirkstoff in Lösung und der Misoprostolgehalt pro Kapsel lag am nächsten beim erwarteten Gehalt von 25 µg. Des Weiteren erzielte das manuelle Schütteln im Vergleich zu den Alternativmethoden die kleinste Streuung der Gehaltswerte.

Alle im Rahmen der Validierung geprüften Parameter erfüllten die in der Prävalidierung gesetzten Akzeptanzkriterien. Ebenso konnte die Identität von Misoprostol bestätigt werden.

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Die Originalmethode des manuellen Schüttelns weist im Vergleich zu den Alternativmethoden eine überlegene Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der gemessenen Gehaltswerte auf. Der zeitliche Mehraufwand des manuellen Schüttelns ist in der Praxis der Spital-Pharmazie des USB vertretbar und auch künftig zu erbringen.

Die Masterarbeit konnte das Ziel der Validierung der HPLC-Methode vollumfänglich erfüllen.

Somit steht der Spital-Pharmazie des USB ein Prüfverfahren zur Verfügung, welches verlässlich und reproduzierbar den exakten Wirkstoffgehalt und die Identität von Misoprostol in Misoprostol Kapseln 25 µg 10 Stück zu bestimmen vermag.