

Stabilitätsprüfung von applikationsfertigen Adrenalin- und Noradrenalinverdünnungen

Wethmar U, Hochbrügge H, Strobel HG

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck: Dezeranat Apotheke,

HINTERGRUND:

Applikationsfertige Adrenalin- und Noradrenalin-Verdünnungen entlasten das Klinikpersonal. Während die Herstellung unter Reinraumbedingungen eine ausreichende mikrobiologische Lagerfähigkeit ermöglicht, ist die physikochemische Stabilität der oxidationsempfindlichen Catecholamine kritisch. Die Oxidation ist u.a. abhängig vom pH-Wert und somit von der verwendeten Verdünnungslösung und der Verdünnung der in den eingesetzten Fertigarzneimitteln enthaltenen Antioxidantien.



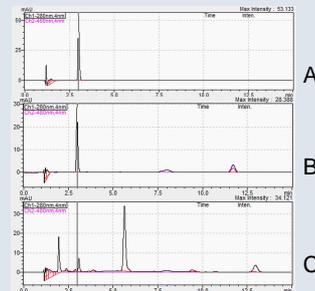
ZIEL:

Ziel dieser Untersuchungen war, für die Wirkstoff-Konzentrationen 10 µg/ml (Adrenalin) bzw. 10 µg/ml und 100 µg/ml (Noradrenalin) bei Verdünnung mit NaCl 0,9%, Abfüllung in BD Plastipak® Spritzen und Lagerung bei 2 – 8°C, eine Stabilität für 3 Monate Lagerzeit zu zeigen, um eine defekturnmäßige Herstellung anbieten zu können. Bekannt sind bislang Daten zu Glucose-Verdünnungen [1], zu entsprechenden NaCl-Verdünnungen jedoch nur für einen kürzeren Zeitraum [2].

METHODE:

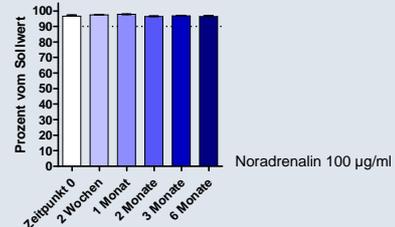
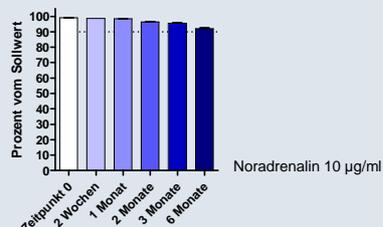
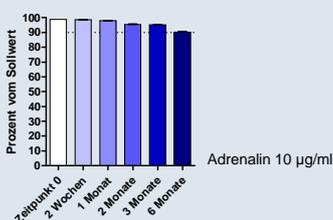
Die Fertigarzneimittel Arterenol® und Suprarenin® wurden mit isotoner NaCl-Lösung unter aseptischen Bedingungen in einem Infusionsbeutel gemischt und anschließend mit Hilfe einer Spritzenpumpe in 10 ml Spritzen abgefüllt. Die quantitative Bestimmung erfolgte mittels HPLC, Kennzahlen s. Tabelle. Die Eignung der Methode wurde durch Abtrennung der Abbauprodukte gezeigt, die durch den Einfluss erhöhter Temperatur und erhöhten pH-Werten entstehen (s. Chromatogramme für Adrenalin, A: Adrenalin 10 mg/ml Standard, B: Adrenalin 10 mg/ml pH8 3h 85°C, C: Adrenalin 10 mg/ml pH11 3h RT)

	Adrenalin	Noradrenalin
HPLC Anlage	Shimadzu Nexera-i LC-2040 C	
Säule	Shim-pack GIST C18-AQ HP 3 µm	
Fließmittel	50 mM Phosphatpuffer pH 2,2 isokratisch	
UV-Vis Detektionswellenlänge	280 nm	
Retentionszeit	2,974 Min	1,902 Min
Linearität	r = 0,9999	r = 0,9999
„Intraday“ Wiederholbarkeit RSD	0,10 %	0,34 %
„Interday“ Wiederholbarkeit RSD	0,21 %	0,45 %



ERGEBNIS:

Die Konzentrationen aller getesteten Fertigspritzen betrug nach 3 Monaten mindestens 95% und nach 6 Monaten 90%. Die Konzentrationen sind als Mittelwerte in Prozent +/- Standardabweichung, n=5, dargestellt, bezogen auf den 100% Wert der Kalibriergeraden, bestimmt aus den Verdünnungen des Fertigarzneimittels Suprarenin® bzw. Arterenol® gleicher Charge (s. Abbildungen). Die pH Werte veränderten sich nicht während des Lagerzeitraums.



SCHLUSSFOLGERUNG:

Der nachgewiesene Gehalt von ≥ 95% bei einer Lagerung von 2 – 8 °C und 3 Monaten ermöglicht die defekturnmäßige Herstellung der Adrenalin- und Noradrenalin Fertigspritzen. Die Ergebnisse passen zu den Befunden von Heeb et al [1] zur Stabilität von Catecholaminen in 5%iger Glukose. Sie ergänzen die Befunde von Wolf et al [2], die eine Stabilität in 0,9%iger NaCl-Lösung über 26 Tage gezeigt haben.

[1] Heeb, R.M., Stollhof, B., Reichhold, J., Thiesen, J., Krämer, I., Stability of Epinephrine and Norepinephrine Solutions, Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2017; 2(4): 159-171

[2] Wolf, I., Scherbel, G., Adrenalin- und Noradrenalin-Verdünnungen, Krankenhauspharmazie 2011;32: 226-227

Ein besonderer Dank gilt Katharina Kalembe für die durchgeführten Voruntersuchungen zu den Stabilitätsprüfungen.