

# Physikalisch- chemische Stabilität einer applikationsfertigen Adrenalin- Injektionszubereitung 20 µg/ml

## Einleitung

Um die Anästhesie und die Intensivmedizin im Arbeitsaufwand zu entlasten und die Patientensicherheit zu erhöhen, hat die Apotheke der Universitätsmedizin die Herstellung von Adrenalin 20 µg/ml in 50 ml BD Perfusionspritzen übernommen. Für die defekurmäßige Herstellung waren Stabilitätsuntersuchungen notwendig, die mittels einer HPLC Methode durchgeführt werden.

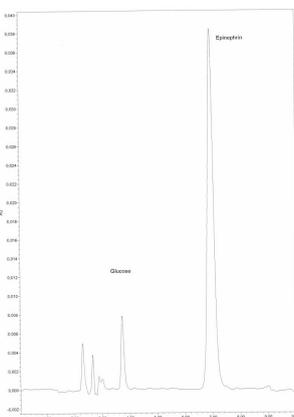
Im Verlauf der Untersuchungen wurde die HPLC-Methode mithilfe von SDS-Zusatz im Fließmittel optimiert.

## Methoden

Die Adrenalin Lösung der Konzentration 20 µg/ml wurde durch Verdünnen von Suprenin® 25 mg/25 ml (Sanofi-Aventis) mit 5% Glucose Lösung im Leerbeutel (PP/PE) hergestellt und mit dem Neocare Compounder unter aseptischen Bedingungen in lichtgeschützte BD Perfusion 50 ml Syringe™ Luer Lock Tip abgefüllt. Die befüllten Spritzen wurden bei 2- 8 °C im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Adrenalin-Konzentration wurde mittels HPLC und UV-Detektion über 99 Tage mit einem Fließmittel ohne SDS Zusatz bestimmt.

Wiederholungsuntersuchungen erfolgen derzeit mit SDS-haltigem Fließmittel. Am Tag 14 wurde die Adrenalin-Konzentration sowohl in wiederholt geöffneten als auch in erstmals geöffneten Spritzen derselben Charge geprüft. Durch den Zusatz von SDS im Fließmittel (= Ionenpaarchromatographie) werden geeignetere Retentionszeiten für Adrenalin erzielt.<sup>1,2</sup>



Säule: µBondapak 300 x 3,9 mm

Fließmittel: SDS, Natriumdihydrogenphosphat- Puffer in Wasser 70% Methanol 30%

Injektionsvolumen: 20 µl

Flussrate: 1,0 ml/min

UV/Vis: Adrenalin bei 230 nm

Linearität: 0,9979

Richtigkeit: 100% ± 0,89

Intraday Präzision [RSD]: 2,59%

Interday Präzision [RSD]: 5,71%

Abbildung 1: Chromatogramm

Adrenalin 20 µg/ml in BD Perfusionspritze mit SDS-haltigem Fließmittel, UV/VIS 230 nm

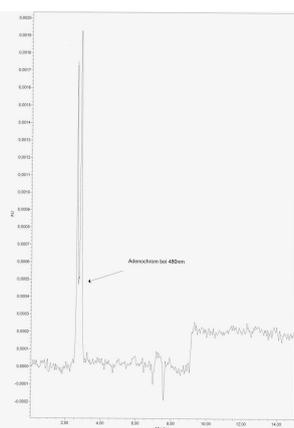


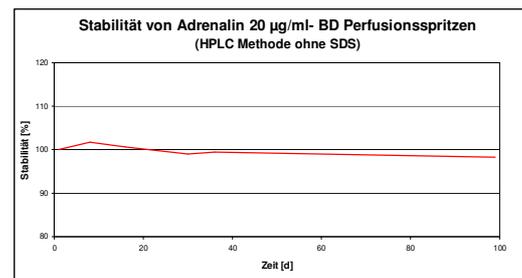
Abbildung 2:

### Chromatogramm

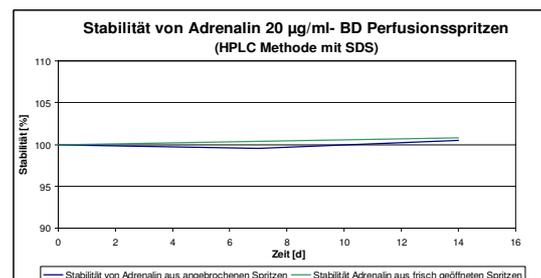
Forcierte Zersetzung Adrenalin 20 µg/ml in BD Perfusionspritze durch Alkalisieren auf pH= 13, UV/VIS 480 nm

## Ergebnisse

Die Adrenalin-Konzentration der Injektionslösung 20 µg/ml in 50 ml Spritzen bleibt bei Kühlschranklagerung (2- 8 °C) in geschlossenen Einmalspritzen über bis zu 36 Tagen unverändert (s. Abb. 3) Die Konzentration lag am Tag 36 bei 99,4% und am Tag 99 bei 98,3% der initialen Konzentration. Am Ende des Untersuchungszeitraums zeigte sich eine leichte Tendenz zur Abnahme der Konzentration. Die Haltbarkeit wurde vorerst auf 28 Tage festgelegt.



Bei der HPLC- Methode mit SDS liegen die Stabilitätsdaten für 2 Wochen vor. Die Stabilität ist am Tag 14 bei den mehrfach geöffneten Spritzen bei 100,5% und bei den frisch geöffneten BD Perfusionspritzen bei 100,8%.



## Schlussfolgerung

### Zur Herstellung

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen erlauben eine chargenmäßige Herstellung der Adrenalin-Lösung 20 µg/ml in 50 ml Spritzen. Durch die bedarfsgerechte Versorgung wird der Klinikalltag erleichtert und die Patientensicherheit gewährleistet.

### Zur HPLC-Methode mit SDS und Detektion bei 230 nm

Adrenalin kann bei 230 nm und bei 280 nm detektiert werden. Bei 230 nm absorbiert Adrenalin stärker und Glucose weniger.

Ein EDTA Zusatz zum Fließmittel erwies sich als nicht vorteilhaft (Wanderung des Peaks).

Der Gehalt lässt sich mit der Ionenpaarchromatographie Methode präzise bestimmen. Allerdings führt die Zugabe von SDS zum Fließmittel zu variierenden Retentionszeiten.

## Literatur

- (1) Loyd V. Allen et al.; Stability of bupivacaine hydrochloride, epinephrin hydrochloride, and fentanyl citrate in portable infusion- pump reservoirs; Am J Hosp Pharm. 1993; 50:714-5
- (2) Nancy S. Ghanayem et al; Stability of dopamine and epinephrine solutions up to 84 hours; Pediatr Crit Care Med 2001; 2: 315-317