

# Etablierung und Validierung einer HPLC-Methode zur Messung der physikalisch-chemischen Stabilität von Remifentanyl-Lösung 2 µg/ml 5 ml

## Hintergrund

Auf Anfrage der Kinderklinik sollen zur trachealen Intubation pädiatrischer Patienten applikationsfertige Remifentanyl 2 µg/ml in 5 ml Einwegspritzen chargenmäßig aseptisch zubereitet werden. Zur physikalisch-chemischen Stabilität sind bisher nur Daten für Remifentanyl-Zubereitungen 4-5 µg/ml bekannt, die zudem sehr unterschiedlich sind. Von Hook et al. berichten eine Stabilität von >90 Tage [1] und Stewart et al. von <36 h [2] bei Raumtemperatur.

## Fragestellung/Zielsetzung

Etablierung einer HPLC-PDA-Methode und Untersuchung der Stabilität von Remifentanyl 2 µg/ml, 5 ml Zubereitungen bei RT (wg. BTM)

## Methoden

Die HPLC-PDA Methode wurde in Anlehnung an die Monographie Remifentanyl-HCl nach dem Ph. Eur. entwickelt und validiert. Es wurde eine isokratische Methode mit einem Fließmittel bestehend aus 20% Acetonitril und 80% 0,01 M Phosphatpuffer gewählt.

In Vorversuchen wurde Remifentanyl 2 mg/ml Hameln mit einer Infusionslösung 0,9% NaCl Freeflex Fresenius oder mit G5 B. Braun auf 2 µg/ml verdünnt, in 5 ml Spritzen aufgezogen, bei 25°C über 3-56 Tage gelagert und die Konzentration mittels HPLC bestimmt.

Im Hauptversuch wurde Remifentanyl 2 mg/ml Hameln mit G5 B. Braun in einem 250 ml-EVA-Leerbeutel (Baxter) gemischt und die Konzentration an den Tagen 0, 1, 7, 14 und 21 gemessen. Nach 24 Stunden wurden aus dem Mischbeutel 5 ml Aliquots in jeweils 15 zweiteilige Injekt solo Luer und dreiteilige Omnifix® Luer Lock, (B. Braun, Melsungen) aufgezogen, bei RT gelagert und an den Tagen 1, 3, 7, 14, 21 untersucht.

**Säule** Waters Symmetry® Säule C18 5 µg; 3,9x150 mm

**Flussrate** 0,6 ml/min

**Säulenofen-Temperatur** 25 °C

**Injektionsvolumen** 50 µl

**Laufzeit** 15 min

**PDA** 210 nm

**Linearität** 0,9990

**Intradaypräzision [RSD]** 1,62%

**Interdaypräzision [RSD]** 3,29%

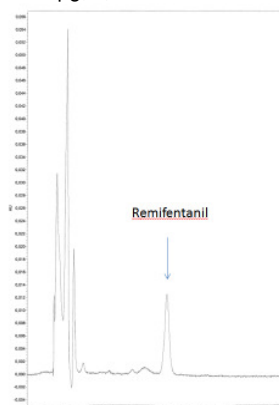


Abb. 1: Chromatogramm von

Remifentanyl 2 µg/ml in G5 bei RT, Tag 0

## Literatur

[1] Hook R et al. Stability of 4 and 10 mcg/mL Remifentanyl Solutions Stored in Syringes at RT (23°C). Poster at the CSHP Conference-Canadian So 2018

[2] Stewart JT et al. The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22-24°C. Anesth Analg 2000;90:1450-1451.

## Ergebnisse

In den Vorversuchen war die chemische Stabilität von Remifentanyl 2 µg/ml in G5 und 0,9% NaCl bei 25°C über mind. 9 Tage gegeben.

Im Hauptversuch war die chemische Stabilität (Grenzwert 90% der Ausgangskonzentration) von Remifentanyl 2 µg/ml in G5 unabhängig vom Primärpackmittel über mindestens 12 Tage gegeben (s. Abb. 2-4). Die initial im EVA-Beutel gemessene Konzentration ist wahrscheinlich auf Adsorption zurückzuführen, die innerhalb von 24 Stunden reversibel ist.

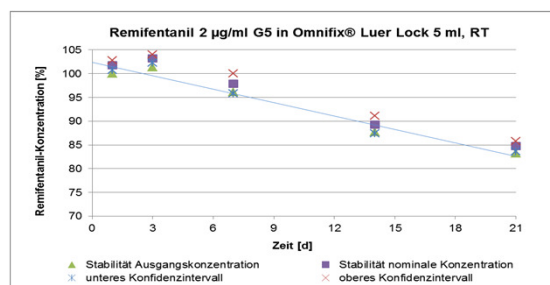
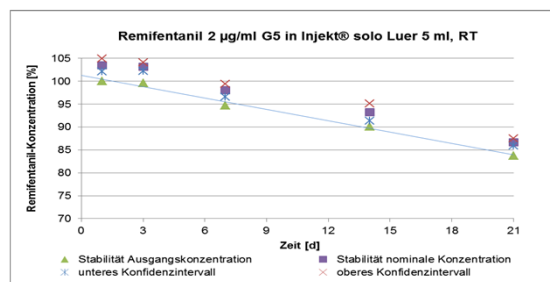
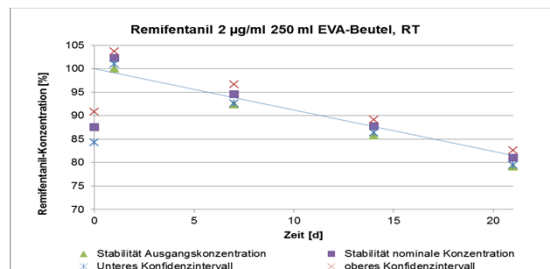


Abb. 2-4: Abnahme der Remifentanyl-Konzentration (Ausgangswert 2 µg/ml) über einen Zeitraum von 21 Tagen in drei verschiedenen Primärpackmitteln, gelagert bei RT

## Schlussfolgerung

Applikationsfertige Remifentanyl Zubereitungen 2 µg/ml, verdünnt in G5, sind in EVA-Beuteln und PP/PE Einmalspritzen 12 Tage chemisch stabil.

Um die Ausgangskonzentration von 95%-105% der Nennkonzentration sicherzustellen, darf die verdünnte Lösung erst nach 24 Stunden in die Einmalspritzen aufgezogen werden. Bei chargenmäßiger Herstellung kann die parametrische Freigabe bisher nicht empfohlen werden.

## Danksagung

Wir danken Julia Schwedler und Pharmaziepraktikantin Celina Neff für die wertvolle Unterstützung bei der Methodenfindung und Stabilitätsuntersuchung.