

Herstellung und physikalisch-chemische Stabilität einer Lidocain-Epinephrin-Tetracain-Lösung in EDOs

Apotheke der Universitätsmedizin Mainz

H. Linxweiler, J. Boverter, A. Walter, M. Tubic-Grozdanis, I. Krämer

helen.linxweiler@unimedizin-mainz.de

Hintergrund und Zielsetzung

Die LET-Lösung zur äußerlichen Anwendung = Lidocainhydrochlorid (L), Epinephrinhydrogentartrat (E), Tetracainhydrochlorid (T) hat sich in der Kinderchirurgie zur Oberflächenanästhesie bewährt.

Bisher erfolgte die Eigenherstellung in 3 Schritten: (1) Herstellung, Autoklavierung einer konservierten LT-Bulklösung, (2) aseptisches Zuspritzen E-Fertigarzneimittel, (3) aseptische Abfüllung in Einzeldosisophthiolen (EDO).

Ziel war die Optimierung des Herstellungsprozesses der LET-Lösung in EDOs mittels Änderung der Formulierung und Sterilisation im Endbehältnis inklusive nachgewiesener Stabilität bei Kühlung.

Material und Methoden

Neue Herstellungsvorschrift für einzeldosierte LET-Lösung



Einwaage, Lösen
der Ausgangsstoffe



Aseptische
Abfüllung à 1 ml in
Redipac®-EDO



Sterilisation
bei 121 °C für 15 Min.

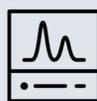


Lagerung bei 2-8 °C
unter Lichtschutz

Tab. 1: Qualitative und quantitative Zusammensetzung der LET-Lösung

Ausgangsstoff	Soll-Einwaage
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	1,0 g
Epinephrinhydrogentartrat	0,05 g
Tetracainhydrochlorid	0,5 g
Natriumedetat	0,0064 g
Natriumchlorid	0,58 g
Aqua ad inject.	97,86 g
	100 g

Untersuchung Stabilität



1. Bestimmung von Gehalt, Reinheit mittels RP- HPLC

Tab. 2: Parameter der RP-HPLC-Methoden zur Bestimmung der L-, T- und E- Konzentration sowie zur Reinheitsbestimmung (Abbauprodukt Adrenochrom) in LET-Lösungen

Parameter	RP-HPLC-Methode Lidocain-HCl & Tetracain-HCl	RP-HPLC-Methode Epinephrin
Säule	µBondapak C18 300 x 3,9 mm	µBondapak C18 300 x 3,9 mm
Flussrate	1,5 mL/min	1,0 mL/min
Injektionsvolumen	10 µL	20 µL
Laufzeit	16 Min.	10 Min.
Mobile Phase	A: 80% KH ₂ PO ₄ -Puffer + 20% Acetonitril B: 70% KH ₂ PO ₄ -Puffer + 30% Acetonitril	70% KH ₂ PO ₄ -Puffer + SDS (pH 3) 30% Methanol
Detektionswellenlänge	230 nm	230 nm (Epinephrin), (280 nm Adrenochrom, Reinheit)
Elutionsmodus	Gradient (A: 0-6 Min., B: 6-16 Min.)	Isokratisch

2. Bestimmung pH-Wert, Osmolalität

Ergebnisse

Optimierte Herstellung

- Konservierungsmittelfreie Lösung und Abfüllung in EDOs
- Sterilisation im Endbehältnis ohne Wirkstoffverlust

Stabilität LET-Lösung bei 2-8 °C

Tab. 3: L-, E- und T-Konzentration ± relative Standardabweichung, pH-Wert, Osmolalität der bei 2-8 °C gelagerten LET-Lösung 1 mL EDOs über 18 Monate

Wirkstoff	Wirkstoffkonzentration [mg/mL] ± RSD [%]		Wirkstoffkonzentration bezogen auf Konzentration an T0 (= 100%) [%] ± RSD [%]		
	Nominal	Tag 0	Monat 6	Monat 9	Monat 18
Lidocain-HCl	10	9,99 ± 1,07	101,26 ± 0,68	100,27 ± 0,11	101,73 ± 1,08
Epinephrin	0,275	0,284 ± 0,59	93,89 ± 0,75	96,10 ± 0,89	97,71 ± 0,16
Tetracain-HCl	5	4,92 ± 1,06	101,75 ± 0,73	100,10 ± 0,13	96,96 ± 1,13
pH	-	3,85	3,90	3,87	3,84
Osmolalität	-	286	285	285	286

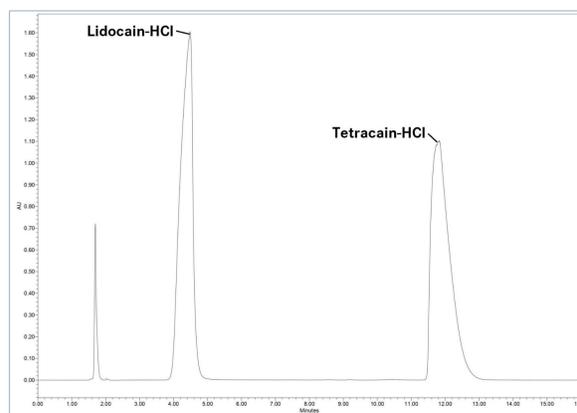


Abb. 1: HPLC-Chromatogramm der LET-Lösung am Tag der Herstellung (Lidocain-HCl/Tetracain-HCl-HPLC-Methode). Nicht deklarierte Peaks entstammen der Matrix

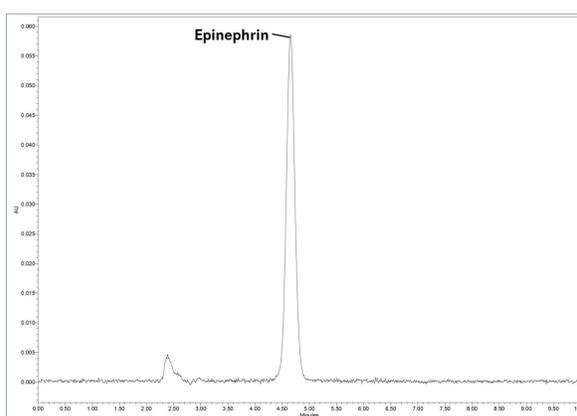


Abb. 2: HPLC-Chromatogramm der LET-Lösung am Tag der Herstellung (Epinephrin-HPLC-Methode). Nicht deklarierte Peaks entstammen der Matrix

Schlussfolgerung

Die Entwicklung einer konservierungsmittelfreien, einzeldosierten LET-Lösung mit Sterilisation im Endbehältnis ermöglicht einen effizienten Herstellungsprozess und die sichere Anwendung. Die physikalisch-chemische Stabilität der LET-Lösung in EDOs ist bei Kühlung über einen Zeitraum von 18 Monaten gegeben.