

Optimierung einer lokalanästhesierenden topischen Arzneiform für die Pädiatrie

Hintergrund und Ziel

Unfallbedingte Wunden sind häufige Ursachen für pädiatrische Notfallkonsultationen. Dabei profitieren Kinder aller Altersgruppen in hohem Maße von der ambulanten Durchführung operativer Eingriffe. Die Wundinfiltration mit Lokalanästhetika stellt für viele Eingriffe in der Kinderchirurgie eine weit verbreitete und einfache Methode dar. Infiltration im Sinne von Umspritzen des Operationsgebietes ist jedoch eine schmerzhaft und traumatisierende Prozedur.

Im Universitätskinderspital beider Basel (UKBB) wird für den Verschluss von Hautwunden ein von der Spital-Pharmazie des USB speziell gemischtes Oberflächenpräparat, die TAP-Lösung (Tetracainhydrochlorid, Adrenalin tartrat und Proxymetacainhydrochlorid), verwendet. Als Antioxidans ist Natriummetabisulfit enthalten. TAP-Lösung wird im Defekturmassstab hergestellt.

Im Rahmen einer Beanstandung wurden Produktmängel im Zusammenhang mit TAP-Lösung offensichtlich. Bei gewissen Chargen zeigte der Inhalt vereinzelter Stechampullen einer Originalpackung eine rot-braune statt eine farblose Lösung. Als Ursache für die Verfärbung wurde die Reaktion des Adrenalin tartrates mit Luftsauerstoff in Betracht gezogen. Aufgrund der Beanstandung wurden die Zusammensetzung von TAP-Lösung sowie der Herstellungsprozess in Frage gestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die TAP-Lösung bezüglich Zusammensetzung, Herstellungsprozess und Stabilität optimiert werden.

Methoden

Es wurde ein 2³ Faktoren Design geplant und durchgeführt. Als Faktoren wurden Handbegasung versus automatisierte Begasung, Natriummetabisulfit versus Ascorbinsäure als Antioxidantien sowie Autoklavieren versus Keimfiltration getestet. Als Zielgrösse zur Auswertung des Faktoren Designs dienten die Wirkstoff-Gehalte von Adrenalin tartrat, Proxymetacainhydrochlorid und Tetracainhydrochlorid, die mittels HPLC bestimmt wurden. Weiterhin wurden von den Proben des Faktoren Designs der pH-Wert sowie die Farbe und Klarheit bestimmt. Die Proben aus den Versuchen des Faktoren Designs wurden für 6 Monate zur Untersuchung der Stabilität bei 2-8°C, bei 15-25°C und bei 40°C gelagert.

Resultate und Diskussion

Die Auswertung des Faktoren Designs ergab einen signifikanten Wirkstoffverlust durch Autoklavieren für Adrenalin tartrat, einen signifikanten Wirkstoffverlust durch Handbegasung für Proxymetacainhydrochlorid und einen stabilisierenden Effekt durch Natriummetabisulfit. Bezüglich des pH-Wertes lagen alle Versuche innerhalb der geforderten Grenzen von 3,0 bis 5,0. Die Osmolalität der Versuche lag ebenfalls innerhalb der geforderten Grenzen von 281-297mOsmol/kg. Für den Prüfparameter Farbe und Klarheit konnte festgestellt werden, dass die Versuche, die mit Handbegasung hergestellt wurden, verfärbt waren und somit den Anforderungen an diese Prüfung nicht mehr entsprachen. Für die Herstellung von TAP-Lösung kann aufgrund der Ergebnisse folgendes festgelegt werden: Die Lösung kann nicht autoklaviert werden, sie muss weiterhin keimfiltriert werden. Natriummetabisulfit hat sich als Antioxidans behauptet. Das Faktoren Design hat jedoch gezeigt, dass unter Einsatz einer automatisierten Begasungsmethode die Stabilität von TAP-Lösung verbessert werden kann. Daher wird die Evaluation eines geeigneten Gerätes für die Abfüllung- und Begasung von sauerstoffempfindlichen Lösungen empfohlen.