

DEVELOPPEMENT D'UN GEL LYOPHILISE DE LIDOCAINE-EPINEPHRINE-TETRACAINE (GEL LET)

GRYLLAKI-BERGER M., SCHINDLER C., DI PAOLO E., PANNATIER A.

Service de Pharmacie, CHUV, 1011 LAUSANNE

Introduction

L'administration topique d'un gel de Lidocaïne-Epinéphrine-Tétracaïne (Gel LET) s'est montrée aussi efficace que l'infiltration d'anesthésiques locaux dans les réparations chirurgicales et les sutures au niveau du visage et de la tête notamment. Par contre, la tolérance s'est révélée nettement en faveur du Gel LET, particulièrement chez les enfants, car son application est indolore, au contraire des infiltrations. Malheureusement la stabilité de ce gel est relativement courte (< 6 mois) et il n'existe pas de spécialité commercialisée^{1,2}.

Objectif

Développer un gel contenant 4% de lidocaïne HCl, 0.075% d'épinéphrine tartrate (adrénaline tartrate) et 0,5% de tétracaïne HCl et dont la stabilité soit supérieure à 6 mois.

Méthode

- A partir de formules publiées dans la littérature¹, élaboration d'un gel stérile à base de méthylcellulose (K-Y[®]) ajusté à pH 5, contenant les 3 principes actifs (PA) ainsi que de l'acide ascorbique et de l'EDTA comme agents conservateurs. Répartition du gel en fractions de 2 ml dans des flacons multidoses stériles de 3 ml, soumis à la lyophilisation. En fin de cycle, rupture du vide sous CO₂ et fermeture des flacons en milieu stérile.
- Mise au point d'une « stability indicating method » par HPLC d'une part pour l'épinéphrine (**tableau n° 1**) avec des tests sur les produits de dégradation, obtenus par oxydation en milieu acide, alcalin et en présence de H₂O₂, et d'autre part pour la lidocaïne et la tétracaïne (**tableau n° 2**).
- Détermination quantitative de la teneur pour les trois PA à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 et 12 mois sur un lot conservé à l'abri de la lumière et au frigo (n = 2).

Tableau n°1: Paramètres HPLC pour le dosage d'adrénaline(système Varian, DAD 9065)

Colonne	Chromolith® Performance RP-18 [®] (100 x 4.6 mm) Merck
Phase A	Acétonitrile (ACN)
Phase B	Pic B-8® Waters + 0.005 M NaH ₂ PO ₄
Gradient	10% de A de 0 à 5 min 10% à 60% de A de 5 à 9 min 60% à 10% de A de 9 à 15 min 10% de A de 15 à 25 min
Débit	1.3 ml/min
Volume d'injection	10 µl
Détection	DAD 205 nm

Tableau n°2: Paramètres HPLC pour le dosage de lidocaïne/Tétracaïne(système Varian, DAD 9065)

Colonne	Chromolith® Performance RP-18 [®] (100 x 4.6 mm) Merck
Phase A	Acétonitrile (ACN)
Phase B	Pic B-8® Waters + 0.005 M NaH ₂ PO ₄
Phase mobile	A/B 28/72 v/v
Débit	1.3 ml/min de 0 à 3.5 min 1.3 à 2.5 ml/min de 3.5 à 5 min 2.5 ml/min de 5 à 9.5 min 2.5 ml/min à 1.3 ml/min de 9.5 à 9.6 min 1.3 ml/min de 9.6 à 11 min
Volume d'injection	10 µl
Détection	DAD 220 nm de 0 à 4.5 min DAD 310 nm de 4.5 à 11 min

Résultats

- Le colot résultant de la lyophilisation a un aspect légèrement cotonneux. Reconstitué avec 2 ml d'eau ppi il donne, après agitation vigoureuse (vortex) durant 30 secondes, un gel translucide dont l'application topique est aisée.
- Les pics des produits de dégradation de l'épinéphrine sont bien séparés du pic principal (**figure n° 1**). Il en va de même pour la 2,6-diméthylaniline produit de dégradation de la lidocaïne, ainsi que de l'acide 4-aminobenzoïque et de l'aniline, produits de dégradation de la tétracaïne (**Figure n° 2**).
- La concentration des 3 PA ne varie pas de manière significative au cours du temps (**figure n°3**). Après une année, les concentrations déterminées par HPLC sont de 98.8 ± 6.5% pour la lidocaïne, 105.4 ± 6.8% pour l'épinéphrine et de 94.7 ± 4.5% pour la tétracaïne.

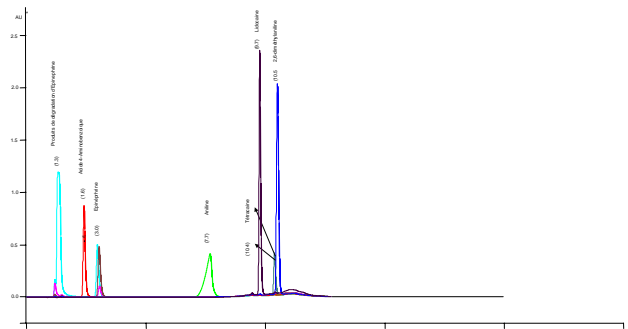


Figure n°1 : Chromatogramme de l'épinéphrine en présence des produits de dégradation

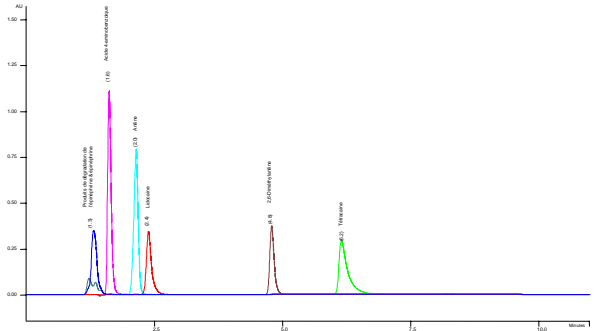


Figure n°2 : Chromatogramme lidocaïne et tétracaïne en présence des produits de dégradation.

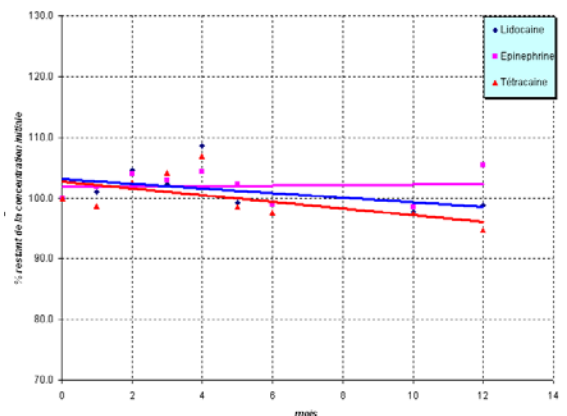


Figure n° 3: Stabilité du Gel Let au frigo et à l'abri de la lumière au cours du temps

Discussion et Conclusion

- L'application topique du Gel LET s'étant montrée aussi efficace mais mieux tolérée que les infiltrations d'anesthésiques locaux, son utilisation doit donc être encouragée, en particulier chez les enfants.
- La production d'un Gel LET lyophilisé présente l'avantage de fournir un produit stable au frigo et à l'abri de la lumière durant une période d'au moins une année. La reconstitution du gel est simple et rapide à la condition de disposer d'un agitateur. Son application topique ne pose pas de problème particulier.

Références

1. Preckshot J., LidocaïneHCl 4%-épinéphrine 0.05%-tétracaïne 0.5% topical gel. Int J Pharm Compound, 2001.5(1): p. 44
2. Resch K et al., Topical anesthesia for pediatric lacerations: a randomized trial of lidocaïne-epinephrine-tetracaïne solution versus gel. Ann Emerg Med., 1998. 32: p.693-7