

Für Sie untersucht: Stabilitätsuntersuchungen

Die Wirk- und Hilfsstoffstabilität in Rezepturen wird durch verschiedenste Faktoren wie dem pH-Wert, der Temperatur, dem Licht, der stofflichen Zusammensetzung und dem Wassergehalt der Zubereitung bzw. der umgebenden Luftfeuchtigkeit beeinflusst. Um Daten zur Stabilität von Rezepturen zu gewinnen, wurden analytische Untersuchungen im ZL durchgeführt. Hierzu wurden die geprüften Rezepturen auf verschiedene pH-Werte eingestellt und nach Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen und relativer Feuchte hinsichtlich ihres Gehalts analysiert.

Betamethason-17-valerat

Rezepturen	Überprüfte Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C), in Spenderdosen*	Überprüfte Stabilität bei erhöhter Temperatur (40 °C), in Spenderdosen*
Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB	28 Tage stabil	-
Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB, eingestellt auf einen sauren pH-Wert mit Citronensäure (pH = 2,0)	-	28 Tage stabil
Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB, mit Zusatz eines Citronensäure-Natriumcitrat-Puffers (pH = 4,1)	-	28 Tage stabil
Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB, eingestellt auf einen alkalischen pH-Wert mit Trometamol (pH = 8,7)	-	nicht stabil, Wirkstoffkonzentration wird auf ca. 20 % des deklarierten Gehaltes innerhalb von 28 Tagen abgebaut

*Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 28 Tage.

Die Rezeptur Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB wurde zusätzlich hinsichtlich ihrer mikrobiellen Qualität überprüft:

Rezeptur	Überprüfte mikrobielle Qualität bei Raumtemperatur (25 °C), in Spenderdosen*
Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB	28 Tage mikrobiell stabil

*Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 28 Tage.

Weitere Informationen finden Sie auf den folgenden Seiten.

Stand: 12.03.2015

Diese Veröffentlichung darf ohne Zustimmung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker auch nicht auszugsweise vervielfältigt werden.

Für Sie untersucht: Stabilitätsuntersuchungen

Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB

Im Rahmen des 1. Rezepturringversuchs 2013, Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühlsalbe DAB, prüfte das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) diese Zubereitung hinsichtlich ihres Wirkstoffgehaltes über einen Zeitraum von vier Wochen. Hierfür wurden Rezepturen mit verschiedenen eingestellten pH-Werten verwendet (siehe Tab.1).

Tabelle 1: pH-Zusätze

Zusatz	resultierender pH-Wert
ohne pH-Korrektur	pH 5,2
5 %ige Citronensäurelösung	pH 2,0
Citratpuffer	pH 4,2
Trometamol	pH 8,8

Alle in Tabelle 1 zubereiteten Salbenvarianten wurden sowohl im Klimaschrank unter Stressbedingungen bei 40 °C und 75 % relative Feuchte (rF) sowie im Kühlschrank bei ca. 2-8 °C gelagert. Es wurde für diese Proben eine *in-use* Anwendung simuliert, d.h. täglich ca. 0,5 g Salbe entnommen und an den Probenahmetagen 7; 14; 21 und 28 eine zusätzliche Menge zur Gehaltsbestimmung. Des Weiteren wurden jeweils Proben ohne pH-Korrigens zum einen im Klimaschrank bei 25 °C und 60 % rF sowie im Kühlschrank bei ca. 2-8 °C gelagert. Deren Gehalt wurde zum Zeitpunkt 0 und ohne vorherige Öffnung nach 28 Tagen erneut bestimmt. Eine Übersicht über die Lagerungsbedingungen zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Lagerungsbedingungen und Probenahme

Lagerungsbedingungen		Probenahme
Kühlschrank (2-8 °C)	<i>in use</i> über 4 Wochen (tägl. Entnahme von ca. 0,5 g)	t = 0 d, t = 7 d, t = 14 d t = 21 d und t = 28 d
Klimaschrank (40 °C; 75 % rF)		
Kühlschrank (2-8 °C)	<i>ungeöffnet</i> über 4 Wochen	t = 0 d und t = 28 d
Klimaschrank (25 °C; 60 % rF)		

Ergebnisse:

Während des Lagerungszeitraumes von 28 Tagen verringerte sich der Gehalt an Betamethason-17-valerat in Kühlsalbe DAB bei allen Rezepturen unabhängig davon ob eine pH-Einstellung erfolgte oder nicht. Das Ausmaß war jedoch unterschiedlich.

Zubereitungen ohne pH-Korrektur enthielten, unabhängig von der Art der Lagerung, nach 28 Tagen, einen Gehalt von durchschnittlich 95 %. Zudem zeigten die Rezepturen, die bei 25 °C gelagert worden waren, eine ähnliche Konsistenz wie die unverarbeitete Kühlsalbe DAB. Der Gehalt an Betamethason-17-valerat in den Proben, die einen pH-Wert von 2,0 oder 4,2 zeigten, lag durchschnittlich bei 93 %, also in einem vergleichbaren Bereich wie die Zubereitungen ohne pH-Korrektur. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine pH-Einstellung im sauren pH-Wertbereich keine Vorteile bzgl. des Wirkstoffgehaltes gegenüber einer Zubereitung ohne pH-Korrektur besitzt.

Die stärkste Konzentrationsverringerung von Betamethason-17-valerat der untersuchten Rezepturen war erwartungsgemäß in der Zubereitung mit Trometamol (pH 8,8), die bei 40 °C und 75 % rF gelagert wurde, zu verzeichnen. Der Gehalt an Betamethason-17-valerat verringerte sich hier um mehr als 80 %. Weniger stark ausgeprägt war dieser Effekt bei Lagerung im Kühlschrank, da hier nach vier Wochen noch ein Gehalt von knapp 91 % nachweisbar war.

Abschließend kann für Betamethason-17-valerat 0,1 % in Kühsalbe DAB zusammengefasst werden, dass eine Herstellung der Rezeptur ohne pH-Wert Einstellung möglich ist. Die Lagerung bei Raumtemperatur bei einer Haltbarkeitsfrist von vier Wochen kann empfohlen werden, was für Tuben, Spenderdosen und Kruken gleichermaßen gilt. Die Haltbarkeitsempfehlung von vier Wochen liegt darin begründet, dass nur für diesen Zeitraum Untersuchungsergebnisse vorliegen, die die Wirkstoffstabilität in Kühsalbe DAB belegen. Für Kühsalbe nach DAB ist die Einarbeitung von Antioxidantien vorgesehen, nicht jedoch von Konservierungsmitteln, weshalb entsprechend des Rezepturhinweises „lipophile Cremes“ des NRF die Aufbrauchfrist beim Patienten aus mikrobiologischer Sicht auf vier Wochen begrenzt bleiben sollte. Längere Haltbarkeitsfristen über vier Wochen wären in entsprechenden Stabilitätsuntersuchungen zu überprüfen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Betamethason-17-valerat als sehr stark wirksames Externglucocortikoid auch aus therapeutischer Sicht üblicherweise nicht länger als vier Wochen angewendet werden sollte.

Stand: 12.03.2015