

## 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.

### Clobetasolpropionat

| Rezepturen   | Überprüfte Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C), in Spenderdosen* | Überprüfte Stabilität bei erhöhter Temperatur (40 °C), in Spenderdosen* |
|--|--|---|
| Clobetasolpropionat 0,05 % in Basiscreme DAC   | 28 Tage stabil   | 28 Tage stabil  |
| Clobetasolpropionat 0,05 % in Basiscreme DAC, mit Zusatz eines Citronensäure-Natriumcitrat-Puffers nach NRF 11.76. (Hydrophile Clobetasolpropionat-Creme 0,05 %) | 28 Tage stabil   | 28 Tage stabil  |
| Clobetasolpropionat 0,05 % in Basiscreme DAC, eingestellt auf einen sauren pH-Wert mit Citronensäure (pH = 3)  | 28 Tage stabil   | 28 Tage stabil  |
| Clobetasolpropionat 0,05 % in Basiscreme DAC, eingestellt auf einen alkalischen pH-Wert mit Trometamol (pH = 9)  | 28 Tage stabil   | 28 Tage stabil  |

\* Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 28 Tage.

Weitere Informationen finden Sie auf den folgenden Seiten.

Stand: 12.03.2015

## Für Sie untersucht: Stabilitätsuntersuchungen

### Clobetasolpropionat - Creme 0,05 % (NRF 11.76.) und Prednisolonacetat - Creme 0,25 % (NRF 11.35.)

ZL Abt. QS-Apothekenpraxis: *Prednisolonacetat und Clobetasolpropionat besitzen wie viele externe Glucocorticoide eine antiinflammatorische, immunsuppressive und antipruriginöse Wirkung. Prednisolonacetat wird als schwach wirksames Externsteroid klassifiziert und vor allem zur Behandlung der atopischen Dermatitis, des Kontaktekzems, Lichtdermatosen und unspezifischen Hautveränderungen eingesetzt. Clobetasolpropionat ist als sehr stark wirksames Glucocorticoid klassifiziert und bei steroidsensitiven Dermatosen zur Kurzzeitbehandlung indiziert. Beide Externglucocorticoide haben ihr Stabilitätsoptimum im sauren pH-Bereich und unterliegen einer hydrolytischen Zersetzung im basischen Milieu.*

Bei den genannten halbfesten Zubereitungen handelt es sich um standardisierte Rezepturen des Neuen Rezeptur Formulariums (NRF) in Basiscreme DAC, die in den letzten beiden Jahren in den Rezepturringversuchen des ZL untersucht wurden. Entsprechend dem therapeutisch relevanten Anwendungszeitraum, erfolgte die Prüfung der Wirkstoffstabilität bei verschiedenen pH-Einstellungen (siehe Tab.1) über vier Wochen.

**Tabelle 1: pH-Zusätze**

| Zusatz                     | Prednisolonacetat-Creme      | Clobetasolpropionat-Creme    |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ohne pH-Korrektur          | pH 5-6<br>(gemäß NRF 11.35.) | pH 5,6                       |
| 5 %ige Citronensäurelösung | pH 3,0                       | pH 2,6                       |
| Citratpuffer               | -----                        | pH 4,7<br>(gemäß NRF 11.76.) |
| Trometamol                 | pH 8,9                       | pH 9,3                       |

Alle in Tabelle 1 aufgeführten halbfesten Zubereitungen wurden im Klimaschrank unter Stressbedingungen bei 40 °C und 75 % relative Feuchte (rF) über 28 Tage gelagert. Für diese Proben wurde eine *in-use* Anwendung simuliert, d.h. es erfolgte eine täglich Entnahme von ca. 0,5 g Creme und an den Probenahmetagen 7; 14; 21 und 28 eine zusätzliche Menge zur Gehaltsbestimmung. Zusätzlich wurden Rezepturen ohne pH-Korrigens im Klimaschrank bei 25 °C und 60 % rF gelagert. Deren Gehalt wurde zum Zeitpunkt 0 und nach 28 Tagen ohne vorherige Öffnung erneut bestimmt. Eine Übersicht über die Lagerungsbedingungen zeigt Tabelle 2.

**Tabelle 2: Lagerungsbedingungen und Probenahme**

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

**Ergebnisse:**

Beide NRF-Rezepturen zeigten eine sehr gute Wirkstoffstabilität in den angesäuerten, gepufferten und ungepufferten Zubereitungen über den jeweiligen Untersuchungszeitraum. Die Rezepturen mit Prednisolonacetat, die entsprechend der NRF-Monographie ohne zusätzliche pH-Einstellung hergestellt wurden, zeigten nach 28 Tagen einen durchschnittlichen Gehalt von 98 %, unabhängig davon, ob eine *in-use* Anwendung simuliert worden war oder die Rezeptur über den Untersuchungszeitraum ungeöffnet blieb. Die Rezepturen, die mit Zitronensäure auf pH 3 eingestellt worden waren, zeigten sogar einen durchschnittlichen Gehalt von 99 %. Im Gegensatz dazu verringerte sich bei der Zubereitung, in der Prednisolonacetat im basischen pH-Bereich (pH 8,9) eingearbeitet worden war, der Wirkstoffgehaltes um fast 50 % (siehe Tabelle 3).

Für die Hydrophile Clobetasolpropionat-Creme zeigt sich ein ähnliches Bild. Sowohl die ungepufferten als auch die mit Zitronensäure angesäuerten Zubereitungen zeigten bei Lagerung unter Stressbedingungen (40 °C, 75 % rF) und auch bei Lagerung bei 25 °C und 60 % rF einen durchschnittlichen Gehalt von 98 % nach 28 Tagen. Auch zwischen den Rezepturen, bei denen eine *in-use* Anwendung simuliert worden war und den ungeöffnet gelagerten Rezepturen zeigte sich kein Unterschied. Die Zubereitungen, die gemäß NRF-Monographie 11.76. gepuffert wurden, wiesen am Ende des Untersuchungszeitraums einen Gehalt von durchschnittlich 99 % auf. Die stärkste Konzentrationsverringerung von Clobetasolpropionat war erwartungsgemäß in der Zubereitung mit Trometamol (pH 9,3) gefunden worden. Hier verringerte sich der Gehalt im Mittel auf 93 % bei den Rezepturen, die unter Stressbedingungen gelagert wurden (siehe Tabelle 3) im Mittel auf 93 %. Weniger stark ausgeprägt war der Effekt bei Lagerung bei 25 °C und 60 % rF. Hier war nach vier Wochen noch ein Gehalt von 98 % nachweisbar.

**Tabelle 3: Wirkstoffgehalt von Prednisolonacetat und Clobetasolpropionat nach 28 Tagen Inkubation bei 40 °C und 75 % rF**

| Lagerung bei 40 °C und 75 % rF | pH aktiver Zusatz               | Wirkstoffgehalt nach 28 d (%) |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Prednisolonacetat              | Citronensäurelösung             | 99 %                          |
|                                | ungepuffert (gemäß NRF 11.35.)  | 98 %                          |
|                                | Trometamol                      | 51 %                          |
| Clobetasolpropionat            | Citronensäurelösung             | 98 %                          |
|                                | Citratpuffer (gemäß NRF 11.76.) | 99 %                          |
|                                | ungepuffert                     | 98 %                          |
|                                | Trometamol                      | 93 %                          |

Die Ergebnisse bestätigen die in der Literatur beschriebenen Stabilitätsoptima von Prednisolonacetat und Clobetasolpropionat im schwach sauren pH-Bereich. Vor allem die Lagerung unter Stressbedingungen bei 40 °C, 75 % rF dient der Erhöhung der Geschwindigkeit chemischer Zersetzungssprozesse und physikalischer Veränderungen. Sie erlaubt dadurch nicht nur eine bessere Abschätzung der Haltbarkeit, sondern ebenfalls Aussagen bei kurzzeitigen Abweichungen von den optimalen Lagerungsbedingungen. Vergleichend kann für die beiden Rezepturen zusammengefasst werden, dass für Clobetasolpropionat in Basiscreme DAC unter basischen Bedingungen eine bessere Wirkstoffstabilität prognostiziert werden kann als für Prednisolonacetat in Basiscreme unter gleichen pH-Bedingungen. Inwiefern diese Ergebnisse auch auf andere Grundlagen oder Darreichungsformen übertragbar sind, muss im Einzelfall in weiteren Stabilitätsuntersuchungen überprüft werden. Darüber hinaus zeigt diese Untersuchung, dass selbst bei Einarbeitung in standardisierte Rezepturen der Einfluss zusätzlicher Wirk- oder Hilfsstoffe, die den pH-Wert vor allem ins basische Milieu verschieben, die Stabilität und damit den Wirkstoffgehalt des jeweiligen Glucocorticoids nachteilig beeinflussen können.

**Stand: 12.03.2015**