

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. Nach Lagerung bei Raumtemperatur und im Kühlschrank wurden die Zubereitungen hinsichtlich ihres Gehalts und ihres pH-Wertes analysiert.

Harnstoff 5 % in Anionischer Hydrophiler Creme

Rezepturen	Überprüfte Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C), in Aluminiumtuben*	Überprüfte Stabilität im Kühlschrank (2-8 °C), in Aluminiumtuben*
Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.) (pH =ca. 4,2) mit Puffer	6 Monate stabil	6 Monate stabil
Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (pH zu Beginn sauer) entspricht NRF 11.71. ohne Puffer	Innerhalb 6 Monate: deutlicher pH-Anstieg → 2 Wochen „stabil“	6 Monate stabil
Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB mit Trometamol (pH = 9,0)	6 Monate stabil	6 Monate stabil
Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB mit Citronensäure (pH = 2,1)	6 Monate stabil	6 Monate stabil

*Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 6 Monate.

Die unkonservierte Variante der Hydrophilen Harnstoff-Creme 5 % wurde hinsichtlich ihrer mikrobiellen Qualität über vier Wochen bei Raumtemperatur und gekühlter Lagerung untersucht:

Rezeptur	Überprüfte mikrobielle Qualität bei Raumtemperatur (25 °C), in Spenderdosen**	Überprüfte mikrobielle Qualität im Kühlschrank (2-8 °C), in Spenderdosen**
Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.) (pH = 4,2)	4 Wochen mikrobiell stabil	4 Wochen mikrobiell stabil

**Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 4 Wochen.

Stand: 18.05.2017

Für Sie untersucht: Harnstoff-haltige Cremes

Puffer sorgt für Stabilität

Von Hanna Bröckelmann, Iska Krüger, Holger Latsch, Mona Tawab / Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % ist eine standardisierte Rezeptur (NRF 11.71.) des Neuen Rezeptur Formulariums (NRF), die im Rahmen der ZL-Ringversuche hinsichtlich Ihrer Wirkstoffstabilität untersucht wurde. Dabei ging das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) auch der Fragestellung nach, ob die Pufferung zwingend nötig ist.

Neben den Eigenschaften des Harnstoffes (hohe Wasserbindungskapazität, hemmende Wirkung auf die epidermale Proliferation, keratolytisch, penetrationsbeschleunigend, antipuriginös und antimikrobiell) führen die große Anzahl infrage kommender Grundlagen und sinnvoll kombinierbarer Arzneistoffe sowie die leichte Verarbeitung dazu, dass Harnstoff zu den Top Ten der am häufigsten in der Apothekenrezeptur eingesetzten Substanzen gehört. Anwendung finden Harnstoff-Dermatika bei trockener, juckender Haut, chronischen Ekzemen, Neurodermitis, Ichthyosis, Psoriasis vulgaris und Exsikkationsdermatosen. Bei der Herstellung Harnstoff-haltiger Rezepturen tauchen stets die gleichen Fragestellungen auf – die der galenischen Verarbeitung und die der chemischen Stabilität. Der Frage der chemischen Stabilität ging das ZL mit folgender Untersuchung näher auf den Grund.

Bei der Hydrophilen Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.) handelt es sich um eine hydrophile Zubereitung, die schnell in die Haut einzieht und keinen okklusiven Effekt hat, so dass sie für eine Hydratation im Sinne einer Sofortwirkung geeignet ist. Gemäß der NRF-Monographie wird der pH-Wert der Rezeptur mit dem Lactat-Puffer auf etwa 4,2 eingestellt.

Zusammensetzung Hydrophile Harnstoff-Creme 5 %

- | | |
|---|------------|
| • Harnstoff | 5,0 g |
| • Milchsäure (90 %) | 1,0 g |
| • Natriumlactat-Lösung (50 %) | 4,0 g |
| • Anionische hydrophile Creme DAB (konserviert mit 0,1 % Sorbinsäure) | |
| | ad 100,0 g |

In Abhängigkeit des pH-Wertes und der Temperatur steht Harnstoff im Gleichgewicht mit dem durch Hydrolyse entstehenden Ammoniumcyanat, welches zu Ammoniak und Kohlendioxid weiter zersetzt wird. Es ist bereits bekannt, dass bei niedriger Temperatur das Gleichgewicht auf Seiten des Harnstoffes liegt, bezüglich der pH-Abhängigkeit existieren widersprüchliche Angaben. Als rezeptierbaren Bereich des Harnstoffes gibt das DAC/NRF in der Tabelle „Wirkstoffprofile“ einen Bereich von 1 - 12 an. Das Wirkstoffdossier der Gesellschaft für Dermopharmazie fasst den rezeptierbaren Bereich des Harnstoffes enger (4 - 8).

Durch die Harnstoff-Hydrolyse (Ammoniak-Bildung) steigt der pH-Wert der Zubereitung, so dass unphysiologische Werte über pH 9 resultieren können. Allerdings sind die Zersetzungsprodukte untoxisch und der pH-Wert-Anstieg geht nicht mit einer nicht zu tolerierenden Gehaltsminderung des Harnstoffs einher. Problematisch wird der pH-Anstieg allerdings, wenn in der Zubereitung basenempfindliche Stoffe enthalten sind, wie zum Beispiel Konservierungsmittel und Externsteroidoide.

Laut dem DAC/NRF-Rezepturhinweis „Harnstoff“ lässt sich der pH-Wert-Anstieg durch Pufferung nicht verhindern, nur der Prozess kann dadurch verlangsamt werden. Doch wie verhält sich der pH-Wert einer Hydrophilen Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.) über die angegebene Verbrauchsfrist von sechs Monaten?

Herstellung

Die Herstellung der Creme erfolgte mittels Fantaschale und Pistill. Dabei wurde der Harnstoff vorgelegt und mit dem Milchsäure-Natriumlactat-Puffer – falls vorhanden, ansonsten mit einer kleinen Menge Grundlage – angerieben. Anschließend wurde der Anreibevorgang durch anteilige Zugabe der Grundlage fortgesetzt.

Als Grundlage wurde die Anionische hydrophile Creme DAB (frühere Bezeichnung: Wasserhaltige Hydrophile Salbe) der Caesar & Loretz GmbH (Caelo) und der Bombastus-Werke AG sowie eine selbsthergestellte Anionische hydrophile Creme DAB (aus Hydrophiler Salbe DAB der Firma Caelo und Aqua purificata) verwendet. Die Caelo-Grundlage ist mit 0,07 % Kaliumsorbat und 0,05 % Sorbinsäure konserviert, die Bombastus-Grundlage mit 0,1 % Sorbinsäure. Die selbsthergestellte Grundlage wurde folgendermaßen hergestellt: Die Hydrophile Salbe DAB wurde auf dem Wasserbad bei etwa 70 °C geschmolzen. In die Schmelze wurde das auf gleiche Temperatur abgekühlte frisch aufgekochte Wasser in kleinen Teilen eingearbeitet. Die Creme wurde bis zum Erkalten gerührt und das verdampfte Wasser ergänzt.

Zusätzlich zu den Variationen beim Einsatz des Konservierungsmittels (kein Konservierungsmittel, nur Sorbinsäure oder Sorbinsäure in Kombination mit Kaliumsorbat) und des Puffers (kein Puffer, Lactat-Puffer) wurde auch eine alkalisierte Variante (Zusatz von Trometamol) sowie eine angesäuerte Variante (Zusatz von Citronensäure) hergestellt, um die Stabilität auch bei extremen pH-Werten zu überprüfen.

Nach der Herstellung wurde von jeder Zubereitung der pH-Wert ermittelt (Tabelle 1).

Tabelle 1: unmittelbar nach der Herstellung ermittelte pH-Werte der zehn untersuchten Zubereitungen

Zubereitung	pH-Wert
1 Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % nach NRF 11.71. (Caelo-Grundlage, mit Puffer)	4,2
2 Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (Caelo-Grundlage, ohne Puffer)	4,7
3 Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (Caelo-Grundlage, mit Trometamol)	9,0
4 Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (Caelo-Grundlage, mit Citronensäure)	2,1
5 Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % nach NRF 11.71. (selbsthergestellte Grundlage, unkonserviert, mit Puffer)	4,2
6 Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (Bombastus-Grundlage, ohne Puffer)	3,5
7 Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (selbsthergestellte Grundlage, konserviert mit 0,1 % Sorbinsäure, ohne Puffer)	3,8
8 Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (selbsthergestellte Grundlage, unkonserviert, ohne Puffer)	7,5
9 Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % nach NRF 11.71. (Bombastus-Grundlage, mit Puffer)	4,1
10 Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % nach NRF 11.71. (selbsthergestellte Grundlage, konserviert mit 0,1 % Sorbinsäure, mit Puffer)	4,1

Prüfbedingungen

Die Zubereitungen wurden im Klimaschrank bei Raumtemperatur (25 °C, 60 % r.F.) sowie im Kühlschranks (2 bis 8 °C) über einen Zeitraum von sechs Monaten in Aluminiumtuben, TopiTec-Drehdosierkruken und Unguator-Spenderdosen gelagert. Die analytische Untersuchung erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik. Der Wirkstoffgehalt der Proben, die bei 25 °C, 60 % r.F. gelagert wurden, wurde nach 14 und 28 Tagen und nach 3 und 6 Monaten bestimmt, der der Proben, die im Kühlschranks gelagert wurden, nach 6 Monaten. Neben dem Wirkstoffgehalt wurde jeweils der pH-Wert bestimmt.

Zur Untersuchung des Wirkstoffgehaltes wurde von jedem Ansatz jeweils Probe an einer tiefen und einer oberflächlichen Stelle entnommen. Die Homogenität der Zubereitungen wurde sichergestellt, indem direkt nach der Herstellung sechs Proben an unterschiedlichen Stellen der Fantaschale entnommen, getrennt aufgearbeitet und untersucht wurden. Die Wirkstoffgehalte der sechs Proben durften nicht mehr als $\pm 5\%$ vom gemeinsamen Mittelwert abweichen.

An einem Teil der Zubereitungen (1, 2 und 5 bis 10) wurde die Anwendung durch den Patienten simuliert und arbeitstäglich über 14 Tage ein 1 cm langer Cremestrang entnommen (In-Use-Stabilität) und der pH-Wert gemessen.

Ergebnisse

Zunächst wurden nur die Ergebnisse der in Aluminiumtuben gelagerten Zubereitungen bewertet. Alle Zubereitungen zeigten unabhängig von der Lagerung (25 °C, 60 % r.F. bzw. 2-8 °C) über den geprüften Zeitraum keine Gehaltsminderung des Harnstoffes. Der Gehalt lag innerhalb der für die Apotheken hergestellten Arzneimittel üblichen Spezifikationsgrenzen von 90,0 bis 110,0 %.

Außerdem waren alle gepufferten Zubereitungen über den Untersuchungszeitraum von sechs Monaten auch hinsichtlich des pH-Wertes stabil (die Zubereitungen 9 und 10 wurden nur hinsichtlich ihrer In-Use-Stabilität über 14 Tage untersucht). Außer den gepufferten Zubereitungen zeigte auch die alkalisierte Variante keine signifikante pH-Wert-Veränderung. Daraus lässt sich schließen, dass in die Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % ggf. basenaktive Stoffe eingearbeitet werden können, da Harnstoff auch im basischen Milieu eine ausreichende Stabilität aufweist.

Anders sah es bei den Zubereitungen mit einem anfänglichen pH-Wert unter 4 aus (siehe Abbildung 1). Vergleicht man die Werte der Zubereitung 4, die durch den Zusatz von Citronensäure einen anfänglich im stark sauren Bereich liegenden pH-Wert aufwies, mit denen der Zubereitungen 2, 6 und 7, die durch die sauren Konservierungsmittel (Sorbinsäure oder die Kombination von Sorbinsäure und Kaliumsorbitat) einen pH-Wert knapp kleiner 4 aufwiesen, fällt auf, dass der pH-Wert auch nach sechs monatiger Lagerung bei 25 °C, 60 % r.F. noch im sauren Bereich und nicht wie bei den anderen Zubereitungen im leicht alkalischen Bereich liegt. Dies lässt sich durch die Pufferwirkung der Citronensäure (pH-Korrigenz) erklären. Auch der pH-Wert der Zubereitung 8, die neben Harnstoff keine pH-aktive Substanz enthielt, stieg wie erwartet durch die Ammoniak-Bildung an.

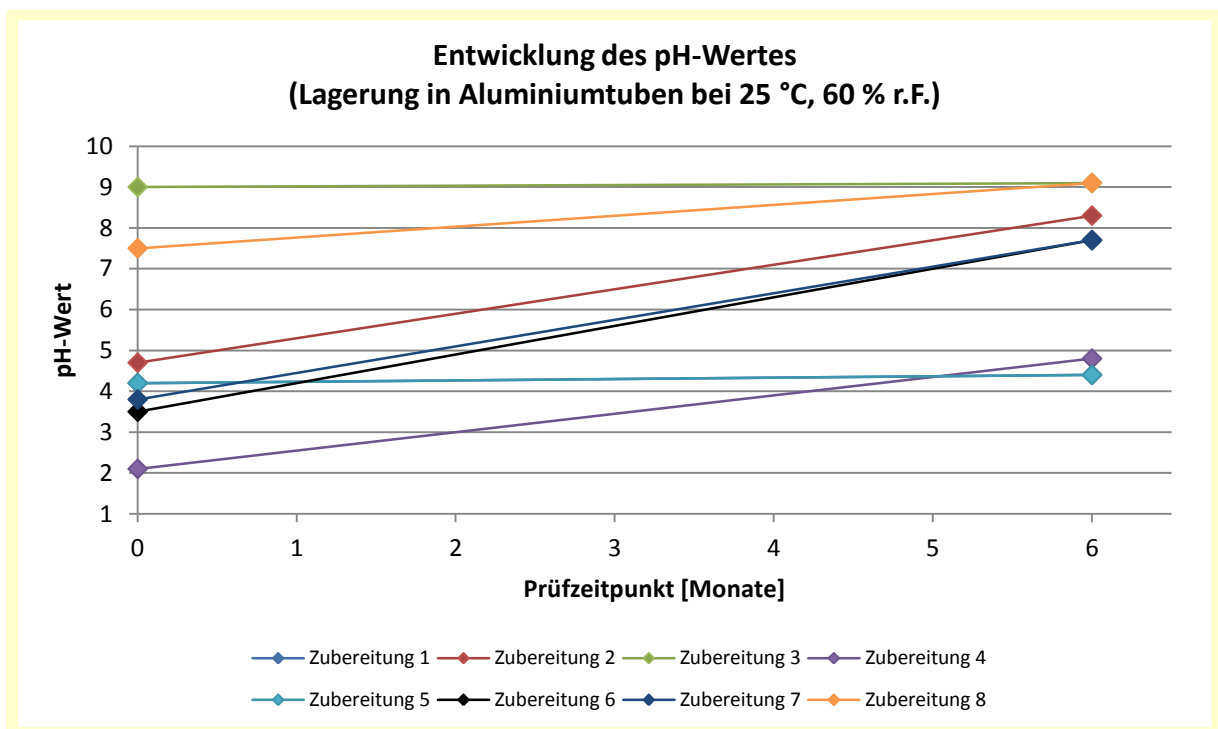


Abbildung 1: pH-Wert-Entwicklung über sechsmonatige Lagerung in Aluminiumtuben bei 25 °C, 60 % r.F.

Wie in Abbildung 2 deutlich zu erkennen ist, verändert sich der pH-Wert aller untersuchten Zubereitungen bei Lagerung im Kühlschrank nicht signifikant. Dies bestätigt die Aussage, dass das Gleichgewicht zwischen Harnstoff und Ammoniumcyanat bei niedriger Temperatur auf Seiten des Harnstoffs liegt.

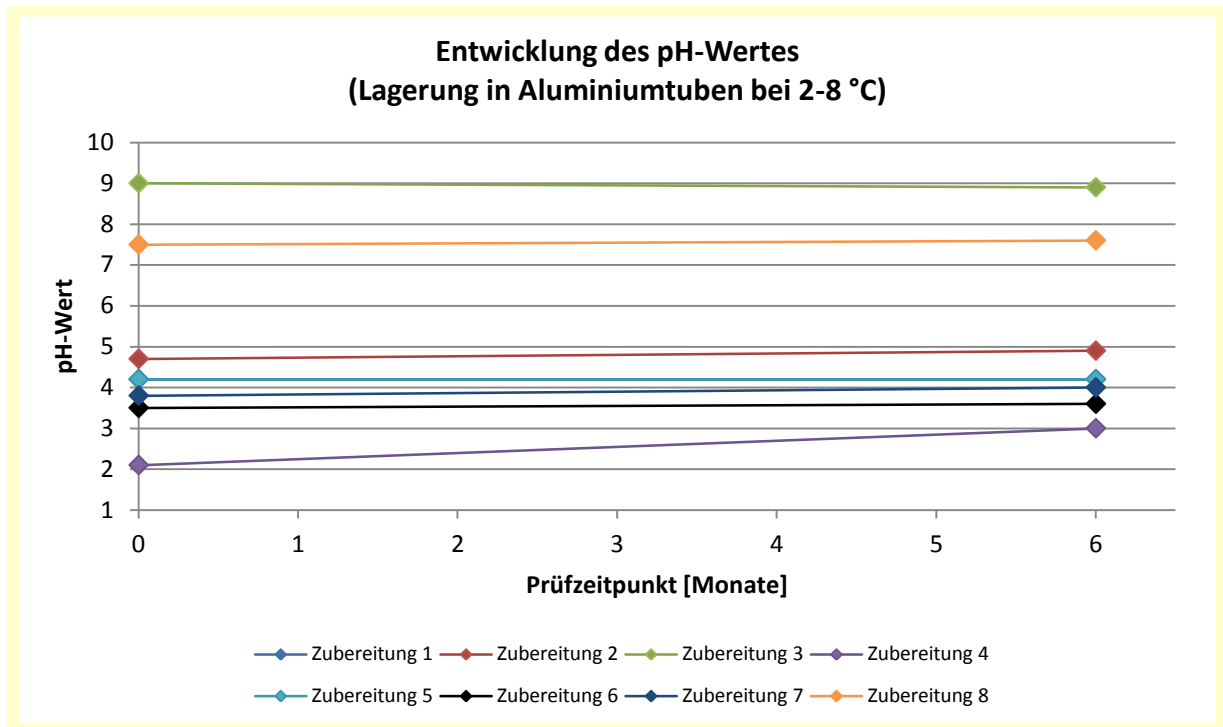


Abbildung 2: pH-Wert-Entwicklung über sechsmonatige Lagerung in Aluminiumtuben bei 2-8 °C

Bei der Stabilitätsuntersuchung fiel auf, dass der Wirkstoffgehalt der in Unguator- und TopiTec-Spenderdosen abgefüllten Zubereitungen innerhalb des Untersuchungszeitraums anstieg und somit außerhalb der Spezifikationsgrenze (90,0 – 110,0 %) lag. In Abhängigkeit der abgefüllten Zubereitung trat das Phänomen der Aufkonzentrierung bereits nach drei Monaten auf. Auch die Lagerung bei 2 - 8 °C verhinderte nicht bei allen untersuchten Zubereitungen den Konzentrationsanstieg.

Die Aufkonzentrierung ist bei der Verwendung von Kunststoffkruken, wahrscheinlich auf die Verdunstung von Wasser durch das nicht völlig gasdicht schließende Deckelgewinde und durch den Kunststoff hindurch zurückzuführen. Neben der Aufkonzentrierung ist die möglicherweise eintretende Auskristallisation des Harnstoffes kritisch zu betrachten, die zur Folge hat, dass es zum sogenannten spürbaren, ungewünschten „Sandeffekt“ kommt. In einer zukünftigen Stabilitätsuntersuchung soll die Wasserpermeabilität von Kunststoffdosen näher betrachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Lagerung im Kühlschrank den pH-Wert-Anstieg verhindert. Doch aufgrund der vielfältigen möglichen Störfaktoren (Compliance des Patienten, Ort der Lagerung im Kühlschrank, Häufigkeit des Öffnens) ist die sichere Lagerung bei 2-8 °C nicht gewährleistet. Somit sollte nicht auf die Pufferung verzichtet werden! Ohne Pufferung steigt der pH-Wert deutlich über den pH-Bereich der Konservierungsmittel an, so dass die mikrobiologische Stabilität nicht gewährleistet ist.



Auf Grund der vorliegenden Stabilitätsuntersuchung empfiehlt das ZL die Abfüllung einer 5 %igen Harnstoff-Zubereitung in Anionischer hydrophiler Creme DAB in Aluminiumtuben (Verdunstungsschutz) und auf jeden Fall eine Pufferung der Zubereitung, um die Stabilität zu gewährleisten. Falls die Zubereitung nicht gepuffert wird, sollte die Aufbrauchsfrist deutlich verkürzt werden (siehe Tabelle 2). Die Haltbarkeitsempfehlung von sechs Monaten bzw. zwei Wochen liegt darin begründet, dass nur für diese Zeiträume Untersuchungsergebnisse vorliegen, die die ausreichende Stabilität der Zubereitung belegen.

Tabelle 2: Empfohlene Aufbrauchsfristen

Zubereitung	Empfohlene Aufbrauchsfrist (Aluminiumtube)	
	Lagerung bei Raumtemperatur	Lagerung im Kühlschrank
Hydrophile Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.) (mit Puffer) <ul style="list-style-type: none"> • Konserviert mit Sorbinsäure • Konserviert mit Sorbinsäure und Kaliumsorbat 	6 Monate	6 Monate
Harnstoff 5 % in Anionischer hydrophiler Creme DAB (ohne Puffer) <ul style="list-style-type: none"> • Konserviert mit Sorbinsäure • Konserviert mit Sorbinsäure und Kaliumsorbat 	2 Wochen (Herstellung nicht empfehlenswert)	6 Monate (Herstellung nicht empfehlenswert)