

Für Sie untersucht: Wasserverdunstung bei Zubereitungen aus Kunststoff-Kruken

Von Hanna Bröckelmann, Iska Krüger, Holger Latsch, Holger Reimann, Mona Tawab / Wie groß ist der Wasserverlust aus TopiTec-Drehdosierkruken und Unguator-Spenderkruken? Dieser Frage ging das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) in Zusammenarbeit mit dem Laboratorium des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formulariums (DAC/NRF) nach.

In früheren Stabilitätsuntersuchungen zeigten verschiedene Zubereitungen einen Anstieg der Wirkstoffkonzentration, wenn als Packmittel TopiTec- und Unguator-Kruken eingesetzt wurden. Zu den betroffenen Zubereitungen zählen u.a.: 0,25 % Prednicarbat in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25 % (NRF 11.109.), 0,1 % Mometasonfuroat in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25 % und Hydrophiler Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.).



Auf Basis orientierender gravimetrischer Bestimmungen, die parallel zur Stabilitätsuntersuchung „Mometasonfuroat in Zinkoxid-Cremes“ durchgeführt wurden, kann der auftretende Anstieg der Wirkstoffkonzentration auf eine Wasserverdunstung aus den Kunststoff-Kruken zurückgeführt werden. Ebenso weist das DAC/NRF bereits in seinem Rezepturhinweis „Harnstoff“ (Stand: 23.10.2017, Lesedatum: 27.10.2017) darauf hin, dass die Verpackung Harnstoff-haltiger Cremes in Dosen aufgrund der möglichen Wasserverdunstung äußerst kritisch zu bewerten ist. Im Abschnitt „Anwendung am Nagel“ heißt es sogar, dass die Abfüllung „keinesfalls“ in Kunststoffdosen erfolgen sollte.

Vor diesem Hintergrund widmete sich die folgende Studie der näheren Untersuchung der Wasserverdunstung aus Kunststoffdosen.

Experimentelle Durchführung

Es wurden folgende TopiTec- und Unguator-Spenderdosen unterschiedlicher Größe mit unterschiedlichen Füllständen untersucht:

TopiTec-Drehdosierkruken	Unguator-Spenderkruken
50 g Prüfmedium in 50 g/70 mL Kruke	50 g Prüfmedium in 50 mL Kruke
50 g Prüfmedium in 100 g/140 mL Kruke	50 g Prüfmedium in 100 mL Kruke
100 g Prüfmedium in 100 g/140 mL Kruke	100 g Prüfmedium in 100 mL Kruke
200 g Prüfmedium in 200 g/250 mL Kruke	200 g Prüfmedium in 200 mL Kruke



Als Prüfmedien wurden Hydroxyethylcellulosegel DAB (konserviert, im Folgenden: HEC-Gel) und Anionische Hydrophile Creme – Zusammensetzung gemäß DAB, jedoch unter Ersatz der halben Menge Sorbinsäure durch die äquivalente Menge Kaliumsorbit – (frühere Bezeichnung: Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB, im Folgenden: UEA) in die Kruken gefüllt. Wie aus den Zusammensetzungen ersichtlich, weisen beide Prüfmedien einen hohen Anteil an gereinigtem Wasser auf.

Hydroxyethylcellulosegel DAB (HEC-Gel)	Anionische Hydrophile Creme (UEA)
<ul style="list-style-type: none"> Hydroxyethylcellulose 10.000 2,5 g Glycerol 85 % 10,0 g Gereinigtes Wasser 87,5 g Konserviert mit 0,1 % Kaliumsorbit und 0,1 % Sorbinsäure 	<ul style="list-style-type: none"> Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A 9,0 g Dickflüssiges Paraffin 10,5 g Weißes Vaseline 10,5 g Gereinigtes Wasser 70,0 g Konserviert mit 0,07 % Kaliumsorbit und 0,05 % Sorbinsäure

Von allen Prüfmedien wurden drei Muster hergestellt. Pro Krukengröße diente eine mit Glasperlen befüllte Kruke als Kontrolle. Bei der Befüllung der 100 g / 140 mL TopiTec-Kruke und der 100 mL Unguator-Kruke mit nur 50 g Prüfmedium wurde Wert auf einen möglichst großen Luftraum zwischen der Oberfläche des Prüfmediums und dem Krukendeckel belassen. Alle Prüfmuster wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten im Exsikkator gelagert (temperaturkontrolliert) und ihre Masse in regelmäßigen Abständen bestimmt.

Ergebnisse

Alle mit Prüfmedien befüllten Kruken nahmen über den Untersuchungszeitraum an Masse ab. Die durchschnittliche Temperatur während des gesamten Untersuchungszeitraumes lag bei 21 °C (Min.: 17 °C, Max.: 26°C). In den folgenden Grafiken ist der prozentuale Masseverlust bezogen auf die Füllmenge gegen die Zeit für die jeweiligen Prüfmedien dargestellt. Die mit Glasperlen gefüllten Kruken wiesen keinen signifikanten Masseverlust auf, so dass der Masseverlust auf den Verlust an Prüfmedium zurückzuführen ist – wahrscheinlich Wasserverlust.

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

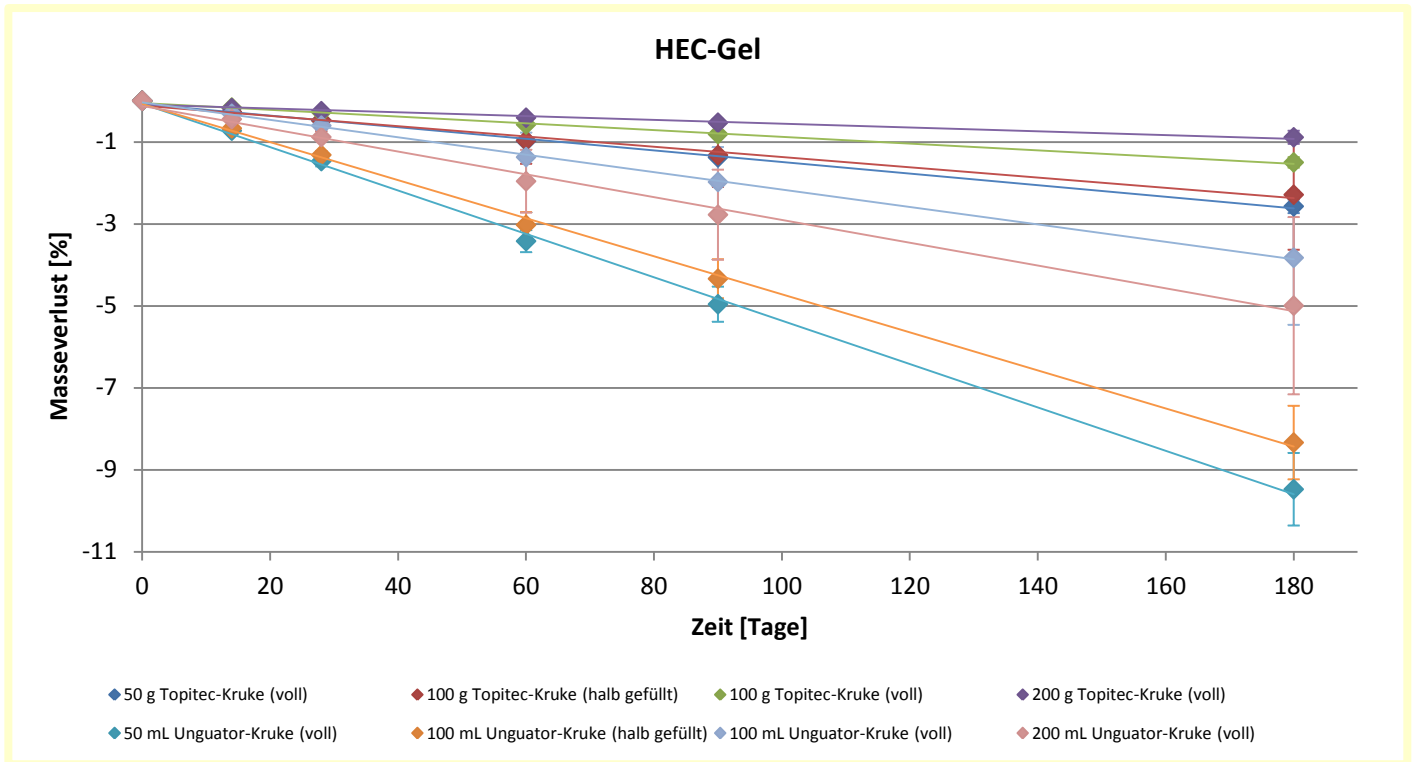


Abbildung 1: Masseverlust der mit HEC-Gel befüllten Kruken im Verlaufe der Zeit bezogen auf die Füllmenge

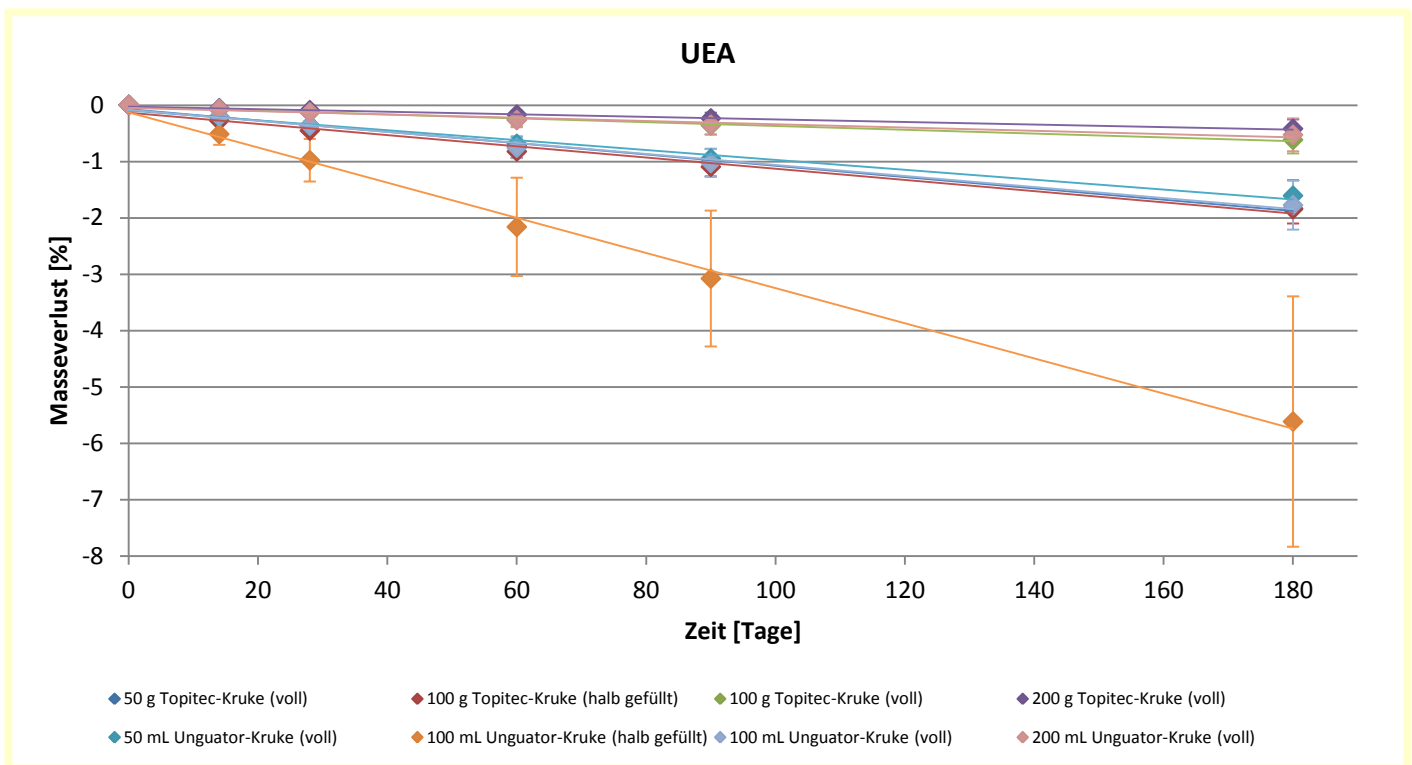


Abbildung 2: Masseverlust der mit UEA befüllten Kruken im Verlauf der Zeit bezogen auf die Füllmenge

Beachtet man nur die Ergebnisse der TopiTec-Kruken, dann weisen die mit 50 g gefüllten Kruken – sowohl die halb gefüllten Kruken (100 g TopiTec-Drehdosierkruken) als auch die vollständig gefüllten Kruken (50 g TopiTec-Drehdosierkruken) den größten Masseverlust bezogen auf die Füllmenge auf. Allerdings weisen die zur Hälfte gefüllten 100 g TopiTec-Drehdosierkruken einen größeren prozentualen Masseverlust auf als die mit 100 g gefüllten Kruken. Daraus kann man schließen, dass von den untersuchten TopiTec-Kruken die 50 g TopiTec-Kruken die Wasserverdunstung am schlechtesten verhindern.

Bei den Unguator-Kruken zeigt sich generell ein stärker ausgeprägter Masseverlust als bei den TopiTec-Drehdosierkruken, wobei auch die mit 100 g UEA/HEC-Gel und die mit 200 g HEC-Gel gefüllten Kruken einen deutlichen Masseverlust aufweisen. Teilweise liegt der Masseverlust über 10 %, so dass es in der Folge zu einer enormen Erhöhung der Wirkstoffkonzentration kommt. Vergleicht man die Masseverluste innerhalb der drei Muster einer Krukengröße fällt auf, dass die Ergebnisse der Unguator-Kruken stärker streuen. Dies kann auf die Zusammensetzung des Materials, auf die Dicke der Krukenwand oder auf die Dichtigkeit des Verschlusses zurückzuführen sein. Am schlechtesten von allen untersuchten Kruken schnitt die 50 mL Unguator-Kruke ab.

Legt man nun das Augenmerk auf die unterschiedlichen Prüfmedien, dann zeigen die Kruken, die mit HEC-Gel gefüllt waren, einen größeren prozentualen (bezogen auf den Inhalt) Masseverlust als die mit UEA gefüllten. Der Wasseranteil des Hydrogels ist größer als der der O/W-Creme, so dass sich der Masseverlust bezogen auf das enthaltene Wasser bei den mit Gel gefüllten Kruken stärker auswirkt als bei den mit Creme befüllten. Als Grund hierfür kann eine Diffusionssperre durch abdichtende Cremebestandteile an den Kontaktstellen der einzelnen Krukenelementen herangezogen werden. Außerdem unterscheiden sich die Prüfmedien hinsichtlich der Bindung des Wassers in den jeweiligen Solgerüsten. Abweichende Masseverluste könnten daher auch aus unterschiedlichen Partialdampfdrücken des Wassers resultieren.

So handelt es sich bei einer Creme um ein emulsionsartiges System mit halbfestem Charakter. Die untersuchte UEA ist eine hydrophile Creme, bei der die Wasserphase die kontinuierliche Phase darstellt. Einerseits bildet das enthaltene Wasser die hydrophile Gelphase (zwischen den polaren Fettalkoholsulfat-Gruppen eingelagert) und andererseits liegt es immobilisiert in der kohärenten Gerüststruktur der hydrophilen und lipophilen Gelphase als sogenanntes Bulkwasser vor. Die Wassermoleküle sind in der hydrophilen Gelphase stark fixiert, im Bulkwasser aber frei beweglich. Diese beiden Phasen stehen im dynamischen Gleichgewicht. Im Vergleich dazu wird das Wasser im HEC-Gel lediglich sorptiv und durch mechanischen Einschluss in das Linearkolloidgerüst immobilisiert.

Auf Basis der erhaltenden Ergebnisse sollte beim Verschließen der Kruken generell auf höchste Dichtigkeit geachtet werden. Bei den TopiTec-Spenderdosen lässt sich dies durch die sogenannte „Dreh-Klick“-Funktion sicherstellen. Zudem ist die Minimierung des Luftraums innerhalb der Kruke sinnvoll. Bei den Unguator-Spenderkruken wird dies durch Hochschieben des Bodens, bei den TopiTec-Spenderdosen durch Hochdrehen des Drehspindelfuß erreicht.

Fazit

Die elektrischen Unguator- und TopiTec-Herstellungssysteme sind aus dem Apothekenalltag nicht mehr weg zu denken. Sie können eine große Hilfestellung in der Rezeptur sein und das Zeitmanagement verbessern. Auch unter hygienischen Aspekten und aus Sicht des Arbeitsschutzes bieten sie Vorteile im Vergleich zu einem offenen System aufgrund der kürzeren Exposition gegenüber den in der Rezeptur verwendeten Gefahrstoffen. Gerade die aktuellsten Modelle elektrischer Herstellungssysteme bieten durch vorgefertigte Rührprogramme, Speicherfunktionen und elektronische Dokumentation der Arbeitsschritte gute Möglichkeiten zur Standardisierung und Reproduzierbarkeit der Herstellungsvorgänge.

Jedoch sollte bei Verwendung von TopiTec-Drehdosier- und Unguator-Spenderkruken beachtet werden, dass es zu einem Wirkstoffanstieg durch einen Masseverlust bei Abfüllung von wasserhaltigen Rezepturen kommen kann. Dieser Masseverlust muss als Folge eines Wasserverlustes interpretiert werden. Dies sollte bei der Haltbarkeitsangabe wasserhaltiger Zubereitungen beachtet werden. Durch die Wasserverdunstung verringert sich die Gesamtmenge an Grundlage, so dass eine erhöhte Wirkstoffkonzentration die Folge ist. Im Extremfall führt es dazu, dass die Wirkstoffkonzentration auf über 110 % des deklarierten Gehaltes ansteigt. Somit läge der Gehalt außerhalb der für in Apotheken hergestellte Arzneimittel üblichen Spezifikationsgrenzen von 90,0 bis 110,0 %.

Das DAC/NRF hat bereits dafür Sorge getragen, dass die Haltbarkeit von wasserhaltigen Zubereitungen bei Verwendung von Spenderdosen von einem Jahr, gültig für Aluminiumtuben, auf sechs Monate reduziert ist. Gemäß dieser Untersuchung reicht dies allerdings nicht bei allen Zubereitungen aus. Deshalb sollte jede Apotheke, bis das DAC/NRF die Haltbarkeit in Unguator- und TopiTec-Kruken angepasst hat, die Haltbarkeit von Zubereitungen in Abhängigkeit von den Eigenschaften des Wirkstoffes und der Zubereitungsmenge verkürzen. Als kritisch sind z.B. Wirkstoffe anzusehen, die in der wässrigen Phase gelöst vorliegen und eine geringe Sättigungslöslichkeit aufweisen. Bei zu starker Wasserverdunstung kann die Sättigungslöslichkeit überschritten werden und der Wirkstoff könnte auskristallisieren. Dabei ist u. U. die auf die Wasserphase bezogene verdunstete Menge relevant. Um differenziert reagieren zu können, sollten auch spezifische Eigenschaften der Zubereitung als kritische Risikofaktoren für hohen Wasserverlust genauer identifiziert werden. In vergleichbar anzusehenden Fällen sollte die Haltbarkeit auf drei Monate begrenzt werden, da nur innerhalb dieses Zeitraums tolerierbare Masseverluste zu verzeichnen waren.

Stellungnahme der Hersteller in gekürzter Form

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG betont in Ihrer Stellungnahme, dass das Prüfkriterium Wasserpermeabilität für aponorm® Packmittel kein Problem sei. WEPA sehe sich hinsichtlich des Qualitätsanspruchs an die aponorm® Packmittel, zu denen auch die TOPITEC® Kruken gehören, durch diese Untersuchung bestätigt, da die festgestellten Masseverluste deutlich unter den laut Prüfanweisung für Kunststoffdosen festgelegten Grenzwerten lägen. Sie betonen ebenfalls, dass das richtige Handling der TOPITEC® Kruken für den optimalen Produktschutz ausschlaggebend sei.

Weiterhin empfiehlt das Kompetenzteam für spezielle Rezepturen, bei denen ein Wasserverlust während der Aufbrauchsfrist vermieden werden sollte, z.B. bei Harnstoffcremes, die Herstellung im TOPITEC® Rezepturgefäß und anschließend umfüllen in eine aponorm® Aluminiumtube.

Die Firma GAKO® International GmbH begrüßt diese Untersuchung, da für sie die ständige Verbesserung der Qualität an erster Stelle stehe. Sie weisen darauf hin, dass sie regelmäßig qualitätssichernde Kontrollen, zu denen auch die Dichtigkeitsprüfung nach USP (das leere Behältnis wird dabei in eine feuchte Umgebung in einem Exsikkator gestellt) zählt, durchführen. Die im ZL durchgeführte Untersuchung (feuchtes Medium innerhalb der Kruke, Lagerung im Exsikkator) sehen sie als kritisch an. Ihrer Meinung nach lässt sich aus dem durchgeführten Test leider keine valide Aussage über den Wirkstoffgehalt nach Lagerung in TopiTec- und GAKO Unguator Kruken treffen. Ihrer Auffassung nach entsprechen alle Ergebnisse den Vorgaben der Pharmakopöe.

Anmerkungen des ZL

Die durchgeführte Untersuchung zielte auf die Überprüfung der in früheren Studien auftretenden Wirkstoffzunahmen, die auf einen bei beiden Verpackungen auftretenden Wasserverlust zurückgeführt wurden. So verringert sich durch den Wasserverlust die Gesamtmasse der enthaltenen Zubereitung und die Wirkstoffkonzentration steigt an.

Vor diesem Hintergrund dass dieses Phänomen Wirkstoff-unabhängig auftrat (u.a. bei folgenden Rezepturen: 0,25 % Prednicarbat in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25 % (NRF 11.109.), 0,1 % Mometasonfuroat in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25 % und Hydrophiler Harnstoff-Creme 5 % (NRF 11.71.)) wurde ein Studiendesign entwickelt, um den Verlust von Wasser aus den Kruken quantitativ zu bestimmen. Dazu wurden reine Grundlagen in die



Kruken gefüllt und diese in regelmäßigen Abständen gewogen. Weiterhin wählten wir die Lagerung im Exsikkator, um ein Worst-Case-Szenario abzubilden. Somit liegen in dieser Studie keine Daten bzgl. des Wirkstoffgehaltes oder der Wirkstoffverteilung vor. Mit unseren Untersuchungen möchten wir lediglich auf eine erforderliche Haltbarkeitsanpassung hinweisen, um einen Wirkstoffanstieg über die für die in Apotheken hergestellten Arzneimittel üblichen Spezifikationsgrenze von 90,0 bis 110,0 % auszuschließen. Die zentrale Bedeutung von TopiTec- und Unguator-Kruken als Primärpackmittel von halbfesten Zubereitungen bleibt von dieser Untersuchung unangefochten.