

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.

Metronidazol

Rezepturen	Überprüfte Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C), in Spenderdosen*	Überprüfte Stabilität im Kühlschrank (2-8 °C), in Spenderdosen*
Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.) (pH-Wert etwa 5,4)	6 Monate stabil	Lagerung nicht empfehlenswert, da Kristallbildung
Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.), eingestellt auf einen alkalischen pH-Wert (pH-Wert alkalisch)	6 Monate stabil	Lagerung nicht empfehlenswert, da Kristallbildung

*Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 6 Monate.

Weitere Informationen finden Sie auf den folgenden Seiten.

Stand: 12.03.2015

Für Sie untersucht:

Stabilitätsuntersuchungen –

Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.)

Latsch, Holger; Plettenberg-Höhr, Annette; Krüger, Iska; Tawab, Mona: Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 Prozent ist eine standardisierte Rezeptur (NRF 11.65.) des Neuen Rezeptur Formulariums, die im Rahmen des zweiten Rezeptur-Ringversuches 2013 hinsichtlich Ihrer Wirkstoffstabilität über einen Zeitraum von sechs Monaten bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen untersucht wurde. Alle Zubereitungen wurden per Hand in der Fantaschale hergestellt.

Metronidazol ist ein Chemotherapeutikum, das auf der Haut antiphlogistische, antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften zeigt. Aufgrund dieser Wirkungen zählt es zu den am häufigsten verwendeten Wirkstoffen zur Lokalbehandlung der Rosazea. Die übliche Dosierung für die topische Anwendung liegt bei einer Konzentration von 0,5 bis 3 Prozent in Cremes, Gelen und Lösungen, die obere Richtkonzentration beträgt 3 Prozent. In der Regel werden Metronidazol-haltige topische Zubereitungen zweimal täglich appliziert.

Beim Hydrophilen Metronidazol-Gel 0,75 Prozent (NRF 11.65.) handelt es sich um eine lipidfreie Rezeptur, aus der das vorhandene Wasser auf der Haut schnell verdunstet. Es besitzt dadurch leicht austrocknende Eigenschaften.

Um eine vollständige Lösung des eher schlecht wasserlöslichen Metronidazols im Carbomergel zu erreichen, wurde eine Konzentration von 0,75 Prozent Metronidazol gewählt. Liegt die Konzentration an Metronidazol über 0,8 Prozent, ist ein teilweises Vorliegen des Wirkstoffs in suspendierter Form wahrscheinlich.

Zusammensetzung Hydrophiles Metronidazol-Gel (NRF 11.65.):

Metronidazol	0,75 g
Propylenglycol	5,0 g
Natriumedetat (Dinatriumedetat-Dihydrat)	0,1 g
Trometamol	0,25 g
Carbomer 50 000	0,5 g
Kaliumsorbat	0,1 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,0 g

Herstellung:

Die Rezepturen wurden mit Fantaschale und Pistill hergestellt, wobei gemäß NRF 11.65. die Feststoffe zunächst in der Fantaschale gemischt und anschließend mit Propylenglycol angerieben wurden. Danach wurde das Wasser in Anteilen eingearbeitet und das Gel bis zur fast vollständigen



Quellung stehen gelassen. Nach Ergänzung des verdunsteten Wassers wurde das Gel abschließend noch einmal gut verrührt. Die in Tab. 1 aufgeführten Rezepturen besaßen gemäß den Vorgaben der NRF-Monographie 11.65. einen pH-Wert von etwa 5,4.¹ Zusätzlich waren von den Rezepturen 1 und 3 jeweils eine alkalisierte Variante hergestellt worden, deren pH-Wert durch Zusatz vom Trometamol auf einen pH-Wert zwischen 8,5 und 8,8 eingestellt worden war.

Prüfbedingungen:

Die Lagerung der Rezepturen erfolgte im Klimaschrank bei 25 °C und 60 Prozent relative Feuchte (r.F.) sowie 40 °C und 75 Prozent r.F. sowie im Kühlschranks bei 2 bis 8 °C über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten in Aluminiumtube, TopiTec-Drehdosierkruke und Unguator-Spenderdose. Ein Teil der Rezepturen wurde arbeitstäglich geöffnet und ein etwa 1 cm langer Salbenstrang (ca. 0,5 g) entnommen, um die tägliche Entnahme des Gels durch den Patienten zu simulieren (In-Use-Stabilität). Der Wirkstoffgehalt der Rezepturen wurde nach 7, 14, 21 und 28 Tagen (d) untersucht. Der andere Teil der Rezepturen blieb bis zum Untersuchungszeitpunkt (t) nach 28 Tagen sowie bis 3 und 6 Monate (m) ungeöffnet (siehe Tab. 1). Zur Untersuchung des Wirkstoffgehaltes wurden von jedem Ansatz eine Probe an einer tiefen und einer oberflächlichen Stelle einer Spenderdose bzw. am Anfang und Ende einer Tube entnommen und mittels HPLC und UV-Detektion gemäß einer im ZL validierten Methode untersucht. Für jede analytische Bestimmung wurden ca. 0,4 g Gel aufgearbeitet. Die Gehaltbestimmungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt.

¹ Siehe hierzu *Neues Rezeptur Formularium (NRF): Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.) (2012/1)*, S. 1-8.



Tab. 1: Lagerungsbedingungen und Probenahme

Rezeptur- Bezeichnung	Lagerungsbedingungen		Gehaltsbestimmung zum Zeitpunkt t
1	Kühlschrank (2 °C – 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
2			t = Mo, Mi, Fr, 4 Wochen lang
3	Klimaschrank (25 °C; 60 % r.F.)		t = 0 d, t = 7 d, t = 14 d t = 21 d und t = 28 d
4			t = Mo, Mi, Fr, 4 Wochen lang
5	Kühlschrank (2 °C – 8 °C)	<i>ungeöffnet</i> über 4 Wochen	t = 0 d und t = 28 d
6	Klimaschrank (40 °C; 75 % r.F.)		
7	Klimaschrank (25 °C; 60 % r.F.)		
8	Kühlschrank (2 °C – 8 °C)	<i>ungeöffnet</i> über 3 Monate	t = 0 d und t = 3 m,
9	Klimaschrank (25 °C; 60 % r.F.)		
10		<i>ungeöffnet</i> über 6 Monate	t = 0 d und t = 6 m

Ergebnisse:

Das Hydrophile Metronidazol-Gel 0,75 Prozent (NRF 11.65.) zeigte über einen Zeitraum von 6 Monaten keine Gehaltsminderung an Metronidazol, wenn es bei Raumtemperatur (25 °C, 60 Prozent r.F.) oder auch bei einer erhöhten Temperatur (40 °C, 70 Prozent r.F.) gelagert wurde. Dabei zeigten sich beim Wirkstoffgehalt weder zwischen den *In-Use*- und den *ungeöffnet* gelagerten Rezepturen Unterschiede noch bei den Rezepturen, die einen pH-Wert von etwa 5,4 und einen alkalischen pH-Wert von 8,5 - 8,8 aufwiesen (siehe Tab. 2). Der Wirkstoffgehalt an Metronidazol blieb über den gesamten Untersuchungszeitraum bei etwa 100 Prozent ± 5 Prozent stabil und lag somit innerhalb der für in Apotheken hergestellte Arzneimittel üblichen Spezifikationsgrenze von 90,0 bis 110,0 Prozent.

Anders jedoch sah es bei Lagerung der Gelzubereitungen im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C aus. Schon nach einer Woche wurden nur noch etwa 95 Prozent des ursprünglichen Gehaltes an Metronidazol in der Zubereitung gefunden. Dieser hatte sich nach einer weiteren Woche Lagerung im Kühlschrank weiter reduziert und lag nun am unteren Ende der Spezifikationsgrenze.

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

Tab. 1: Ergebnisse der Stabilitätsstudie

Rezepturen	Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C; 60 % r.F.),	Stabilität bei erhöhter Temperatur (40 °C; 75 % r.F.)	Stabilität im Kühlschrank (2 – 8 °C)
Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.) (pH-Wert etwa 5,4)	6 Monate stabil	6 Monate stabil	Lagerung nicht empfehlenswert, da Kristallbildung
Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.) (pH-Wert alkalisch)	6 Monate stabil	-----	Lagerung nicht empfehlenswert, da Kristallbildung

Die Verringerung des Metronidazolgehaltes geht einher mit einer starken Kristallbildung, die nach zwei Wochen Kühlschranklagerung bereits mit bloßem Auge leicht erkennbar ist (siehe Abb. 1). Aus diesem Grund kann die Lagerung von Hydrophilem Metronidazol-Gel 0,75 Prozent im Kühlschrank nicht empfohlen werden.



Abb. 1: Sichtbare Metronidazol-Kristalle in Hydrophilem Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.) nach 2 wöchiger Lagerung im Kühlschrank.

Stand 12.03.2015