

## 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 analysiert.

### Prednisolon 0,25 %, Salicylsäure 5 % in Wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe DAB

Rezepturen	Überprüfte Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C) und im Kühlschrank (2-8 °C) in Spenderdosen (In-Use)	Partikelgröße der Wirkstoffe (entspricht/entspricht nicht der Spezifikation*) Untersuchungszeitraum 6 Monate
Prednisolon 0,25%, Salicylsäure 5% in Wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe DAB	6 Monate stabil (Untersuchungszeitraum 6 Monate)	Partikelgröße entspricht
Prednisolonacetat 0,25%, Salicylsäure 5% in Wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe DAB	6 Monate stabil (Untersuchungszeitraum 6 Monate)	Partikelgröße entspricht
Prednisolon 0,25 % in Wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe DAB	6 Wochen stabil (Untersuchungszeitraum 6 Wochen)	Partikelgröße entspricht
Prednisolonacetat 0,25 % in Wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe DAB	6 Wochen stabil (Untersuchungszeitraum 6 Wochen)	Partikelgröße entspricht

Der Gesamtuntersuchungszeitraum betrug 6 Monate.

\* Untersuchung der Partikelgröße:

in Anlehnung an DAC C-217 (Clobetasolpropionat-Verreibung 0,5 Prozent, DAC 2012/1)

max. 20 Partikel > 50 µm und ≤ 90 µm

max. 1 Partikel > 90 µm und ≤ 180 µm

kein Partikel > 180 µm

Stand: 29.03.2017

## Für Sie untersucht: Stabilitätsuntersuchungen Stets Prednisolonacetat statt Prednisolon in Cremes?

*Von Bröckelmann, Hanna; Krüger, Iska; Latsch, Holger; Tawab, Mona / Welche Aufbrauchsfrist kann für eine Prednisolon 0,25 %, Salicylsäure 5,0 % Zubereitung in Wollwachsalkoholcreme DAB empfohlen werden? Dieser Fragestellung ging das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) in einer Untersuchung nach, bei der die Wirkstoffstabilität und die Partikelgröße über einen Zeitraum von sechs Monaten bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen untersucht wurde.*

Prednisolon und Prednisolonacetat werden als schwach wirksame Externsterioide (Klasse I) klassifiziert und vor allem zur Behandlung der atopischen Dermatitis, des Kontaktekzems, Lichtdermatosen und unspezifischen Hautveränderungen eingesetzt. Der NRF-Rezepturhinweis „Prednisolon zur Anwendung auf der Haut“ empfiehlt bei wasserhaltigen Zubereitungen in jedem Fall Prednisolon gegen Prednisolonacetat auszutauschen, da das suspendierte Prednisolon in wasserhaltigen Grundlagen eine mangelnde physikalische Stabilität aufgrund einer Umkristallisation zum Prednisolon-Sesquihydrat aufweist.

Frühere Stabilitätsuntersuchungen des ZL zeigten, dass eine 0,25 %ige Zubereitung von Prednisolon in Anionischer Hydrophiler Creme DAB (frühere Bezeichnung: Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB) nicht stabil ist, da bereits nach 24 Stunden bei Lagerung im Klimaschrank bei 25 °C und 60 % relative Feuchte (r.F.) nadelförmige Kristalle nachgewiesen werden konnten. Allerdings konnten in einer 0,25 %igen Prednisolon Zubereitung in Wollwachsalkoholcreme DAB (frühere Bezeichnung: Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe DAB) kein Kristallwachstum beobachtet werden. Somit bleibt zunächst unklar, ob die Empfehlung, stets Prednisolonacetat in wasserhaltigen Zubereitungen zu verwenden, allgemein bestätigt werden kann.

Als weiteres Problem wird in der Literatur eine mangelnde Stabilität von Prednisolon in Zubereitungen mit sehr niedrigem pH-Wert diskutiert. In der Tabelle „Wirkstoffprofile“ (in den Tabellen für die Rezeptur – DAC/NRF) werden als rezeptierbare Bereiche für Prednisolon ein Bereich von 3 bis 6,5 und für Prednisolonacetat 3 bis 7 angegeben. Im Allgemeinen wird aber eine gewisse Stabilität bei niedrigerem oder höherem pH-Wert nicht ausgeschlossen.

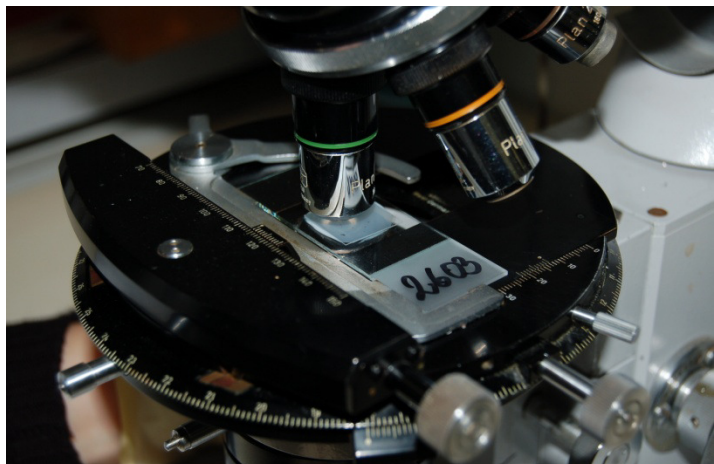


Abbildung 1: Prüfung der Partikelgröße mittels Optischer Mikroskopie

Vor dem Hintergrund dieser beiden Fragestellungen wurden begleitend zum Rezepturringversuch Prednisolon 0,25 % und Salicylsäure 5,0 % in Wollwachsalkoholcreme DAB folgende Zubereitungen

hinsichtlich ihrer Stabilität und der Partikelgröße über einen Zeitraum von sechs Monaten untersucht:

- Prednisolon 0,25 %, Salicylsäure 5,0 % in Wollwachsalkoholcreme DAB
- Prednisolon 0,25 % in Wollwachsalkoholcreme DAB
- Prednisolonacetat 0,25 %, Salicylsäure 5,0 % in Wollwachsalkoholcreme DAB
- Prednisolonacetat 0,25 % in Wollwachsalkoholcreme DAB

Als Positiv-Kontrolle des Kristallwachstums diene erneut Prednisolon 0,25 % in Anionischer Hydrophiler Creme DAB. Weiterhin wurde zum Vergleich Prednisolonacetat 0,25 % in Anionischer Hydrophiler Creme DAB mikroskopisch betrachtet.

## Herstellung

Alle Prüfmuster wurden mit Fantaschale und Pistill hergestellt, wobei jeweils die Wirkstoffe vorgelegt und mit einer kleinen Menge unkonservierter Fertiggrundlage angerieben wurden. Anschließend wurde der Anreibevorgang durch Zugabe weiterer Anteile der Grundlage fortgesetzt. Falls erforderlich wurden die Salicylsäure-haltigen Zubereitungen über den Dreiwalzenstuhl gegeben, um Pulveragglomerate ausschließen zu können. Nach der Herstellung wurde von jeder Zubereitung der pH-Wert ermittelt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ermittelte pH-Werte der Zubereitungen

Zubereitung	pH-Wert
0,25 % Prednisolon, 5,0 % Salicylsäure in Wollwachsalkoholcreme DAB	2,0
0,25 % Prednisolonacetat, 5,0 % Salicylsäure in Wollwachsalkoholcreme DAB	3,4
0,25 % Prednisolon in Wollwachsalkoholcreme DAB	5,3
0,25 % Prednisolonacetat in Wollwachsalkoholcreme DAB	6,0
0,25 % Prednisolon in Anionischer Hydrophiler Creme DAB	4,5
0,25 % Prednisolonacetat in Anionischer Hydrophiler Creme DAB	4,7

## 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 Spenderdosen gelagert. Ein Teil der Zubereitungen wurde arbeitstäglich geöffnet und ein etwa 1 cm langer Cremestrang entnommen, um die tägliche Entnahme durch den Patienten zu simulieren (In-Use-Stabilität). Die Zubereitungen mit Anionischer Hydrophiler Creme DAB wurden im Klimaschrank bei 25 °C und 60 % r.F. gelagert.

Die analytische Untersuchung erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik. Die Wirkstoffgehalte der Non-In-Use-Proben (ungeöffnete Proben) wurde nach 7, 14, 21, 28 Tagen und nach 3 und 6 Monaten bestimmt, die der In-Use-Proben nach 7, 14, 21, 28 und 42 Tagen. Zur Untersuchung des Wirkstoffgehaltes wurden von jedem Ansatz eine Probe an einer tiefen und einer oberflächlichen Stelle der Kruke entnommen. Die Gehaltsbestimmung wurde als Doppelbestimmung durchgeführt. Am Startzeitpunkt ( $t_0$ ) wurden pro Zubereitung direkt nach der Herstellung sechs Proben von unterschiedlichen Stellen der Fantaschale entnommen, getrennt aufgearbeitet und untersucht. Dadurch wurde sichergestellt, dass der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe homogen verteilt in der Zubereitung vorlagen und für die Untersuchung verwendet werden konnten. Die Homogenität war gegeben, wenn die Wirkstoffgehalte der sechs Proben nicht mehr als  $\pm 5\%$  vom gemeinsamen Mittelwert abwichen.

Des Weiteren wurden die Zubereitungen hinsichtlich des Kristallwachstums mikroskopisch untersucht. Folgende Anforderungen mussten erfüllt sein:

- max. 20 Partikel  $> 50\ \mu\text{m}$  und  $\leq 90\ \mu\text{m}$
- max. 1 Partikel  $> 90\ \mu\text{m}$  und  $\leq 180\ \mu\text{m}$
- kein Partikel  $> 180\ \mu\text{m}$

## Ergebnisse

Alle Zubereitungen, bei denen Wollwachsalkoholcreme DAB als Grundlage verwendet wurde und beide Wirkstoffe eingearbeitet wurden, zeigten über den jeweiligen geprüften Zeitraum (sechs Monate bei den Non-In-Use-Proben und 42 Tage bei den In-Use-Proben) keine Gehaltsminderung des Prednisolon bzw. Prednisolonacetat und der Salicylsäure. Dabei zeigten sich beim Wirkstoffgehalt weder zwischen der Lagerung bei Raumtemperatur ( $25\ ^\circ\text{C}$ , 60 % r.F.) und bei erniedrigter Temperatur im Kühlschrank ( $2\ ^\circ\text{C}$  bis  $8\ ^\circ\text{C}$ ) noch zwischen den In-Use- und den Non-In-Use-Proben ein Unterschied.

Die Wollwachsalkoholcreme-Zubereitungen, in die jeweils nur das Externsteroid eingearbeitet wurde, wurden nur hinsichtlich der In-Use-Stabilität geprüft. Dabei zeigte sich beim Wirkstoffgehalt kein Unterschied zwischen der Lagerung bei Raumtemperatur ( $25\ ^\circ\text{C}$ , 60 % r.F.) und bei erniedrigter Temperatur im Kühlschrank ( $2$  bis  $8\ ^\circ\text{C}$ ). Da laut Literatur sowohl Prednisolon als auch Prednisolonacetat im schwach Sauren ihr Stabilitätsoptimum haben, kann man davon ausgehen, dass diese Zubereitungen über sechs Monate stabil sind.

Alle Wirkstoffgehalte blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum bei etwa  $100\% \pm 6\%$  stabil und lagen somit innerhalb der für die in Apotheken hergestellten Arzneimittel üblichen Spezifikationsgrenze von 90,0 bis 110,0 %.

Auch die mikroskopische Untersuchung zeigte keinen Unterschied der Zubereitungen mit Wollwachsalkoholcreme DAB. Keine Zubereitung zeigte innerhalb von sechs Monaten ein Kristallwachstum. Erwartungsgemäß verhielten sich die Zubereitungen mit Anionischer Hydrophiler Creme DAB abweichend. In den Prednisolon-haltigen Zubereitungen konnten bereits nach 24



Stunden nadelförmige Kristalle nachgewiesen werden, deren Wachstum innerhalb der sechs Monate stark anstieg, wohingegen die Prednisolonacetat-haltige Zubereitung über sechs Monate kein Kristallwachstum zeigte (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung (\* bereits nach 24 h)

Zubereitung	Überprüfte Stabilität bei 25 °C, 60 % r.F. und bei 2 °C - 8 °C	Partikelgröße der Wirkstoffe
Prednisolon 0,25 %, Salicylsäure 5 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Monate stabil (In-Use und Non-In-Use)	Partikelgröße entspricht
Prednisolonacetat 0,25 %, Salicylsäure 5 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Monate stabil (In-Use und Non-In-Use)	Partikelgröße entspricht
Prednisolon 0,25 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Wochen stabil (In-Use)	Partikelgröße entspricht
Prednisolonacetat 0,25 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Wochen stabil (In-Use)	Partikelgröße entspricht
Prednisolon 0,25 % in Anionischer Hydrophiler Creme DAB	-	Partikelgröße entspricht nicht* (nadelförmige Kristalle)
Prednisolonacetat 0,25 % in Anionischer Hydrophiler Creme DAB	-	Partikelgröße entspricht

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Prednisolonacetat als auch Prednisolon eine ausreichende Stabilität in Wollwachsalkoholcreme DAB zeigen, so dass nicht immer ein Austausch des Prednisolon gegen das Prednisolonacetat bei Cremes vorzunehmen ist. Auch die pH-Wert-Erniedrigung durch die Salicylsäure-Zugabe hatte keine Auswirkungen auf die Stabilität der Zubereitungen. Prednisolon zeigt demnach bei pH-Werten unter pH 3 (Beginn des rezeptierbaren Bereiches) eine ausreichende Stabilität in Wollwachsalkoholcreme DAB.

Die Kombination von Salicylsäure und Prednisolon ist laut dem Kommentar im NRF-Rezepturenfinder des Laboratorium des Deutschen Arzneimittel-Codex/ Neuen Rezeptur Formulariums (DAC/NRF) zum Eintrag „Prednisolon 0,25 % - Salicylsäure 5 % - Wollwachsalkoholcreme DAB“ möglich. Informationen zur Wirkstoffkombination und der Stabilität stammen aus ehemaligen SR-Vorschriften. Diese geben eine Aufbrauchsfrist von drei Monaten im Kühlschrank an. Laut DAC/NRF ist daher für eine bei Raumtemperatur aufbewahrte Zubereitung eine Aufbrauchsfrist von vier

Tabelle 3: Empfohlene Aufbrauchsfrist

Zubereitung	Empfohlene Aufbrauchsfrist
Prednisolon 0,25 %, Salicylsäure 5 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Monate
Prednisolonacetat 0,25 %, Salicylsäure 5 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Monate
Prednisolon 0,25 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Monate
Prednisolonacetat 0,25 % in Wollwachsalkoholcreme DAB	6 Monate

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



Wochen vertretbar. Durch die vorliegende Stabilitätsuntersuchung kann nun für eine bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank gelagerte Zubereitung eine Aufbrauchsfrist von sechs Monaten empfohlen werden (siehe Tabelle 3). Dies gilt für alle untersuchten Zubereitungen, bei denen Wollwachsalkoholcreme DAB als Grundlage verwendet wurde.

Die Ursache für das Kristallwachstum in der Anionischen Hydrophilen Creme DAB scheint nicht durch den pH-Wert begünstigt worden zu sein, da der ermittelte pH-Wert dieser Zubereitung innerhalb des pH-Bereiches der beiden Zubereitungen mit Wollwachsalkoholcreme DAB liegt, die stabil waren. Es scheint viel mehr an dem Wassergehalt der Grundlage zu liegen. Die Anionische Hydrophile Creme DAB besitzt einen Wassergehalt von 70 %, im Vergleich dazu besitzt die Wollwachsalkoholcreme DAB einen Wassergehalt von 50 %. In einer zukünftigen Stabilitätsuntersuchung soll das Kristallwachstum des Prednisolons in wasserhaltigen Grundlagen untersucht werden.