

CLOTRIMAZOL UND SALICYLSÄURE

Per se instabil?

Von Mona Abdel-Tawab, Astrid Kaunzinger, Iska Krüger, Holger Latsch und Holger Reimann / Die rezepturmäßige Verordnung von Clotrimazol und Salicylsäure führt hinsichtlich Wirksamkeit und Stabilität in der Apothekenpraxis oft zu Diskussionen mit dem verordnenden Arzt. Das ZL untersuchte daher in Zusammenarbeit mit dem DAC/NRF Clotrimazol in verschiedenen Grundlagen sowie in Kombination mit Salicylsäure.



Verordnete Rezepturen bedingen häufig die Rücksprache mit dem Arzt. Foto: PZ/Müller

In der vorliegenden Stabilitätsstudie wurde Clotrimazol zum einen in relevanten Dermatika-Grundlagen mit unterschiedlichen pH-Werten untersucht. Des Weiteren wurde die chemische Stabilität in Anwesenheit von Salicylsäure geprüft. Da hierzu bislang nur wenige Daten vorliegen, erfolgte die Prüfung praxisnah sowohl als Hautspriritus in Lösung als auch suspendiert in Basiscreme DAC (1).

Untersucht wurden vier hydrophile Cremezubereitungen und zwei Lösungen. Als Grundlagen für die 1-prozentigen Clotrimazol-Rezepturen wurden Basiscreme DAC und Nichtionische hydrophile Creme verwendet wobei Letztere herstellerseits entweder mit Sorbinsäure/Kaliumsorbat oder DAB-konform mit Sorbinsäure allein konserviert ist. Zusätzlich wurde eine 1-prozentige Clotrimazol-Creme mit 5 Prozent Salicylsäure in Basiscreme DAC hergestellt. Die Ansatzgröße betrug jeweils 200 g, wobei das mikrofein gepulverte Clotrimazol gemäß DAC/NRF-Text I.6.3.2. mit-

tels Fantaschale und Pistill mit der jeweiligen Grundlage angerieben wurde. Als Packmittel kamen Aluminiumtuben (35 ml), TopiTec®-Drehdosierkruken (20 g) sowie Unguator®-Spenderdosen (20 ml) zum Einsatz. Bei den untersuchten Lösungen handelte es sich um eine wasserhaltige Lösung aus 1 Prozent Clotrimazol und 5 Prozent Salicylsäure in 2-Propanol 70 Prozent (V/V) DAC sowie um eine wasserfreie Zubereitung der Wirkstoffe in einer Lösung aus 20 Prozent Propylenglycol und 80 Prozent 2-Propanol (V/V).

Stabilität von Clotrimazol ohne Salicylsäure

Zur Prüfung der gleichmäßigen Verteilung des Wirkstoffs wurden sechs Proben (aus den Lösungen zwei Proben) an verschiedenen Stellen des Cremeansatzes entnommen und deren Wirkstoffgehalt bestimmt. Die Gehaltsbestimmung des Clotrimazols erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik. Die chemische Stabilität der Rezepturaz-

neimittel wurde als ausreichend beurteilt, wenn zum jeweiligen Prüfzeitpunkt der Wirkstoffgehalt zwischen 90,0 und 110,0 Prozent des anfänglichen Clotrimazol-Gehalts lag. Die Lagerung der Zubereitungen erfolgte gemäß ICH-Guideline »Stability testing of new drug substances and products« über den Prüfzeitraum von drei Monaten bei 25 °C (± 2 °C) und 60 Prozent relativer Feuchte (± 5 Prozent) und im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C (2). Nach drei Monaten wurde zusätzlich der pH-Wert der Prüfmuster potenziometrisch bestimmt (Ph.-Eur.-Methode 2.2.3). Die Salicylsäure-haltigen Zubereitungen wurden zum Teil nur

*Korrektur: Nach drei Monaten bei 25 °C und 60 % r.F.

Wirkstoffgehalt n = 6	Startzeitpunkt		Nach drei Monaten bei 2-8°C-*			Nach drei Monaten bei 2-8 °C			Aufbrauchfrist
	MW	Vk	MW	Vk	pH-Wert	MW	Vk	pH-Wert	
Clotrimazol 1% in Basiscreme DAC	100,6	1,2	99,8	1,2	pH 5,5	98,9	2,3	pH 5,5	3 Monate oder länger bei gegebener Plausibilität
Clotrimazol 1% in Nichtionischer hydrophiler Creme (herstellerseits konserviert mit Kaliumsorbat und Sorbinsäure)	100,3	0,8	100,2	1,1	pH 4,6	98,5	1,2	pH 4,6	3 Monate oder länger bei gegebener Plausibilität
Clotrimazol 1% in Nichtionischer hydrophiler Creme DAB (herstellerseits konserviert mit Sorbinsäure)	97,8	0,8	93,0	1,8	pH 3,8	98,4	2,5	pH 3,5	Aufbrauchfrist auf 3 Monate begrenzen

Tabelle 1: Stabilität der untersuchten Zubereitungen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die deklarierte Konzentration, Vk steht für Variationskoeffizient, MW für Mittelwert.

eine Woche beziehungsweise vier Wochen lang gelagert und untersucht.

Ausreichende Wirkstoffstabilität von Clotrimazol ohne Salicylsäure-Zusatz konnte in den untersuchten Grundlagen über den Prüfzeitraum von drei Monaten nachgewiesen werden (Tabelle 1). Aufgrund der unterschiedlichen pH-Werte der verwendeten Grundlagen konnte zudem die Abhängigkeit der Clotrimazol-Stabilität vom pH-Wert untersucht werden. Die Rezepturarzneimittel mit Basiscreme DAC zeigen nach drei Monaten Lagerung pH 5,5, die mit Nichtionischer hydrophiler Creme bei Kaliumsorbit-Sorbinsäure-Konservierung pH 4,6. Beide Zubereitungen weisen sowohl nach Lagerung im Kühlschrank als auch bei Raumtemperatur eine hohe Wirkstoffstabilität auf, wie der analytisch ermittelte Wirkstoffgehalt von annähernd 100 Prozent belegt.

Die Clotrimazol-Zubereitungen mit Nichtionischer hydrophiler Creme DAB (herstellereits konserviert mit Sorbinsäure) mit pH 3,8 zeigen über drei Monate noch ausreichende Wirkstoffstabilität. Allerdings wurde bei Raumtemperatur nach drei Monaten ein leichter Rückgang der Wirkstoffkonzentration auf 93 Prozent beobachtet. Die Hydrolyse von Clotrimazol im sauren wässrigen Milieu zu Imidazol und (2-Chlorphenyl)diphenylmethanol ist beschrieben (3-5), zum Teil neben weiteren, nicht näher identifizierten Zersetzungsprodukten

(6). Imidazol und (2-Chlorphenyl)diphenylmethanol konnten analytisch in geringen Konzentrationen detektiert werden. Auf Basis dieser Ergebnisse ist zu vermuten, dass bei längerer Lagerung bei Raumtemperatur der Wirkstoffabbau weiter zunimmt, weshalb in Erwägung gezogen werden sollte, die Aufbrauchfrist bei vergleichbaren Suspensionszubereitungen mit einem pH-Wert zwischen 3,5 und 4,0 auf drei Monate zu begrenzen. Dagegen ist oberhalb etwa pH 4,5; wahrscheinlich bereits oberhalb pH 4,0 eine so gute Clotrimazol-Stabilität gegeben, dass die Aufbrauchfrist nach individueller Plausibilitätsprüfung über drei Monate hinaus verlängert werden kann. Für die Plausibilitätsbeurteilung zu beachten ist unter anderem die manchmal manifeste Kation-Anion-Inkompatibilität zwischen anionischen Emulgatoren und dem Clotrimazol-Kation im stärker Sauren (1).

FÜR SIE UNTERSUCHT ZL

Plausibilitätsbeurteilung zu beachten ist unter anderem die manchmal manifeste Kation-Anion-Inkompatibilität zwischen anionischen Emulgatoren und dem Clotrimazol-Kation im stärker Sauren (1).

Plausibilitätsbeurteilung zu beachten ist unter anderem die manchmal manifeste Kation-Anion-Inkompatibilität zwischen anionischen Emulgatoren und dem Clotrimazol-Kation im stärker Sauren (1).

Clotrimazol-Salicylsäure-Kombination

Der Zusatz von 5 Prozent Salicylsäure zu einer 1-prozentigen Zubereitung von Clotrimazol in Basiscreme DAC führt zu einer pH-Wert-Erniedrigung auf pH 2,5 (Tabelle 2). Bereits nach zwei Wochen enthielt die untersuchte Zubereitung nur noch einen Wirkstoffgehalt von 84 Prozent. Lagerung im Kühlschrank verzögerte die Zersetzungsprozesse, wie dem höheren Wirkstoffgehalt von 96 Prozent nach vier Wochen zu entnehmen ist.

Um die Clotrimazol-Gehaltsabnahme im zulässigen Bereich besser differenzieren zu können, wurde an später in die laufende Untersuchung eingebrachten Zubereitungen der Clotrimazol-Gehalt in kürzeren Zeitabständen bestimmt. Die Untersuchung zeigte, dass der Wirkstoffgehalt bereits eine Woche nach der Herstellung auf etwa 94 Prozent gesunken war. Da dies noch innerhalb der Akzeptanzgrenzen von 90,0 bis 100,0 Prozent liegt, erscheint die Angabe der einwöchigen Aufbrauchfrist vertretbar, soweit nicht eine plausible längere Aufbrauchfrist bei Aufbewahrung im Kühlschrank gewählt wird. Für die Plausibilitätsbeurteilung zu beachten ist unter anderem, dass einige nichtionische Emulgatoren mit hydrophiler Macrogol-Teilstruktur wegen ihres phenolischen Charakters mit Salicylsäure galenisch nicht oder nur bedingt kompatibel sind (7).

In der Clotrimazol-Lösung auf Basis des wasserhaltigen 2-Propanol 70 Prozent (V/V) DAC sank bei Raumtemperatur der Wirkstoffgehalt innerhalb von zwei Wochen auf etwa 67 Prozent, bei Kühlschranklagerung auf etwa 94 Prozent. Für die analoge wasserfreie Zubereitung auf Basis des 2-Propanol-Propylenglycol-Gemisches konnte der Clotrimazol-Gehalt nur nach einer Woche bestimmt werden, dieser ist aber mit etwa 98 Prozent hoch.

Fazit

Die Stabilitätsstudie lässt eine genauere Differenzierung plausibler Aufbrauchfristen für Rezepturarzneimittel

*Korrektur: Nach einer Woche bei 25 °C und 60 % r.F.

Wirkstoffgehalt n = 6	Startzeitpunkt		Nach zwei Wochen bei 25 °C und 60 % r. F.		Nach zwei Wochen bei 25 °C und 60 % r. F.		Nach vier Wochen bei 2 – 8 °C		Aufbrauchfrist
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk	
Clotrimazol 1%, Salicylsäure 5 % in Basiscreme DAC (pH 2,5)	95,6	2,1	-	-	84,2	1,9	95,8	1,7	Aufbrauchfrist auf eine Woche begrenzen
	98,7	1,0	93,6	0,7	-	-	-	-	
Clotrimazol 1%, Salicylsäure 5% in 2-Propanol 70 % (V/V) DAC	92,1	1,8	-	-	66,6	1,2	94,3	0,3	Herstellung ist nicht empfehlenswert
	99,4	0,4	98,0	0,4	-	-	-	-	
Clotrimazol 1%, Salicylsäure 5 %, Propylenglycol 20 % in 2-Propanol	99,4	0,4	98,0	0,4	-	-	-	-	Eine Woche oder ggf. länger
	99,4	0,4	98,0	0,4	-	-	-	-	

Tabelle 2: Stabilität der untersuchten salicylsäurehaltigen Zubereitungen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die deklarierte Konzentration, Vk steht für Variationskoeffizient, MW für Mittelwert.

unter Bestätigung des bisher allgemein vorgeschlagenen »rezeptierbaren pH-Bereichs« des Clotrimazol zwischen pH 3,5 und 10 zu (8).

Es konnte gezeigt werden, dass die chemische Stabilität der geprüften 1-prozentigen, nichtionischen hydrophilen Clotrimazol-Cremes mit suspendiertem Wirkstoff bis in den stark sauren Bereich hinein über drei Monate sichergestellt ist. Jedoch weisen Zubereitungen mit niedrigerem pH-Wert, beispielsweise ausgelöst durch die Wahl der Konservierungsmittel, im gleichen Zeitraum eine stärkere Gehaltsreduktion auf als Zubereitungen mit höherem pH-Wert. Die Kombination mit suspendiert enthaltener Salicylsäure führt unabhängig von deren Konzentration zu so stark saurer Reaktion,

dass sie nur im Einzelfall unter strenger Beschränkung der Aufbrauchfrist auf maximal eine Woche zu vertreten ist. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit des Clotrimazol ist bei Plausibilitätsbetrachtungen für abweichend konzentrierte Cremes die häufig direkt proportionale Konzentration-Haltbarkeit-Beziehung zu berücksichtigen.

Problematisch ist die Kombination mit Salicylsäure in wasserhaltigen Zubereitungen, wenn das Clotrimazol – und dann üblicherweise auch die Salicylsäure – in der Wasserphase gelöst vorliegt. Hier ist nicht mit Stabilitätsverbesserung durch Erhöhung der Clotrimazol-Konzentration zu rechnen. Zu erwägen sind die Trennung der Wirkstoffe in separat hergestellten Zubereitungen, der Austausch der Salicylsäure gegen

einen anderen Wirkstoff mit keratolytischen Eigenschaften, wie Harnstoff, oder der Austausch des Clotrimazol gegen ein säurefestes Breitspektrumantimykotikum, wie Ciclopirox-Olamin (1).

Die grundsätzlich bessere Clotrimazol-Stabilität wasserfreier Zubereitungen mit Salicylsäure, selbst bei gelöstem Wirkstoff, zeigt ein 2-Propanol-Propylenglycol-Gemisch als Grundlage im Vergleich zum 2-Propanol-Wasser-Gemisch mit etwa gleich hohem 2-Propanol-Anteil. Hier konnte nach einer Woche noch ein hoher Wirkstoffgehalt nachgewiesen werden. Eine daran orientierte kurze Aufbrauchfrist dürfte für die keratolytische Initialbehandlung einer Hautmykose ausreichen. /

Literatur bei Verfassern

Literatur

- (1) DAC/NRF-Rezepturhinweise: Clotrimazol zur Anwendung auf der Haut, Stand 09.03.2015, http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=nrf_caller&NRF_ID=730. Lesedatum 27.07.2015
- (2) International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH): Guideline Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), current step 4 version, Stand: 6.2.2003, www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf. Lesedatum: 27.07.2015.
- (3) Büchel, K. H., Drabe, W., Regel, E., Plempel, M., Synthese und Eigenschaften von Clotrimazol und weiteren antimykotischen 1-Triphenylmethylimidazolen, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 22 (1972) 1260–1272.
- (4) Hoogerheide, J. G., Wyka, B. E., Monographie: Clotrimazole. In: Florey, K. (Hrsg.), *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 11, Academic Press, New York und andere Orte 1982, S. 225–255.
- (5) Adam, T., Kober, S., Monographie: Clotrimazol. In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), *Arzneibuch Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch*, 31. Lieferung 2009, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart/Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn.
- (6) Hoogerheide, J. G., Strusiak, S. H., Taddei, C. R., Townley, E. R., Wyka, B. E., High performance liquid chromatographic determination of clotrimazole in pharmaceutical formulations, *Assoc. Off. Anal. Chem.* 64 (1981) 864–869.
- (7) DAC/NRF-Rezepturhinweise: Salicylsäure zur Anwendung auf der Haut, Stand 14.10.2015, http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=nrf_caller&NRF_ID=925. Lesedatum 10.08.2015
- (8) Tabellen für die Rezeptur, Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF (Hrsg.), 8. Auflage, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2015, S. 24.