

ZL-UNTERSUCHUNG

Wie stabil ist Dexamethason?

Von Iska Krüger, Holger Latsch und Mona Tawab / Welche Empfehlung kann für die Stabilität einer unkonservierten und konservierten Zubereitung von Dexamethason 0,05 Prozent in Wasserhaltiger hydrophiler Salbe DAB abgegeben werden? Dieser Frage ging das ZL in einer Untersuchung nach.

Dexamethason ist als schwach bis mittelstark wirksames Glucocorticoid ein häufig verwendeter Wirkstoff in der Apothekenrezeptur. Der rezeptierbare pH-Bereich des Glucocorticoids liegt im sauren bis neutralen Bereich bei pH 2 bis 7. Die Zubereitung Dexamethason 0,05 Prozent in Wasserhaltiger hydrophiler Salbe DAB wurde im Rahmen des ersten Rezeptur-Ringversuches 2014 hinsichtlich Ihrer Wirkstoffstabilität über einen Zeitraum von sechs Monaten bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen untersucht. Alle Zubereitungen wurden per Hand in der Fantaschale hergestellt.

Herstellung

Mithilfe von Fantaschale und Pistill wurden vier verschiedene Varianten der Rezeptur »Dexamethason 0,05 % in Wasserhaltiger hydrophiler Salbe DAB« hergestellt. Zunächst wurde eine unkonservierte Variante bestehend aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol, dickflüssigem Paraffin, weißem Vaseline und Gereinigtem Wasser hergestellt. Diese unkonservierte Rezeptur wurde

zusätzlich zur Gehaltbestimmung auch hinsichtlich ihrer mikrobiologischen Qualität untersucht. Aus dem gefertigten Ansatz wurden anschließend eine alkalisierte und eine angesäuerte Variante der vorliegenden Rezeptur hergestellt. Die Alkalisierung erfolgte durch Zusatz von Trometamol bis zu einem pH-Wert von 10,1. Die saure Zubereitung wurde durch Zusatz von Citronensäure auf einen pH-Wert von 2,7 eingestellt. Zum Vergleich wurde eine 0,05-prozentige Dexamethason-Rezeptur mithilfe einer vorgefertigten Wasserhaltigen hydrophilen Salbe (Caelo-Ch.-Bez.: 14016602), die herstellerseits mit 0,07 % Kaliumsorbat und 0,05 % Sorbinsäure konserviert ist, angefertigt. Die erhaltene Zubereitung besaß einen pH-Wert von 4,7.

Prüfbedingungen

Die Rezepturarztmittel wurden gemäß ICH-Guideline »Stability testing of new drug substances and products« bei 25 °C ± 2 °C und 60 Prozent ± 5 Prozent relativer Feuchte (r. F.), bei 40 °C ± 2 °C und 75 % ± 5 % r. F. und im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C in Spenderdosen

gelagert. An einem Teil der Rezepturarztmittel wurde die Anwendung durch den Patienten simuliert und arbeitstäglich ein 1 cm langer Creme-strang entnommen (In-Use-Stabilität). Die Wirkstoffbestimmung erfolgte nach einer ZL-validierten HPLC-Methode mit UV-Detektion. Ein Soll-Wirkstoffgehalt von 90,0 bis 110,0 Prozent bezogen auf den deklarierten Gehalt wurde der Stabilitätsbeurteilung zugrundegelegt. Die Beurteilung der mikrobiologischen Qualität erfolgte gemäß 7.0; 5.1.4 des Europäischen Arzneibuches.

Ergebnisse

Für die unkonservierte Zubereitung konnte eine ausreichende mikrobielle Qualität über einen Zeitraum von vier Wochen nachgewiesen werden. Aufgrund der fehlenden Konservierung dieser Zubereitung kann hier nur eine Haltbarkeitsfrist von vier Wochen empfohlen werden (Tabelle). Die chemische Wirkstoffstabilität wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten untersucht und befand sich innerhalb der zulässigen Grenzen von 90,0 bis 110,0 Prozent.

Die konservierte Zubereitung aus vorgefertigter Grundlage war über einen Zeitraum von sechs Monaten stabil. Die Wirkstoffkonzentration der untersuchten Zubereitungen lag unabhängig vom Lagerungsort (25 °C und 60 Prozent r. F., 40 °C und 75 Prozent r. F. oder 2 bis 8 °C) innerhalb der Grenzen von 90,0 bis 110,0 Prozent und kann daher als ausreichend stabil betrachtet werden. Die Durchführung der In-Use-Stabilität und die damit verbundene Simulation der Verwendung durch den Patienten führten nicht zu einer Minderung der Wirkstoffkonzentration und unterstreichen damit die hohe Stabilität der untersuchten Zubereitung.

Die Stabilitätsuntersuchung der alkalisierten Zubereitung bestätigt die in der Literatur angegebene geringere Stabilität vom Dexamethason im Alkalischen, da bei einem pH-Wert von 10,7 die Dexamethason-Konzentration bereits nach zwei Wochen Lagerung bei Raumtemperatur auf unter 90 Prozent gesunken und nach sechs Monaten sogar auf etwa 40 Prozent gesunken war. In den bei 40 °C gelagerten Proben wurde das enthaltene Dexamethason im gleichen Zeitraum vollständig abgebaut. In der HPLC-UV-Analytik konnten Abbauprodukte des Wirkstoffes detektiert werden. Die im Kühlschrank gelagerten alkalisierten Zubereitungen

FÜR
SIE
UNTERSUCHT
ZL



Rezepturen	Überprüfte Stabilität bei Raumtemperatur (25 °C, 60 % r. F.)	Überprüfte Stabilität im Kühlschrank (2 bis 8 °C)
Dexamethason 0,05 % in Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe DAB, unkonserviert (pH = 7,2)	mikrobielle Stabilität über 4 Wochen, chemische Stabilität über 6 Monate	mikrobielle Stabilität über 4 Wochen, chemische Stabilität über 6 Monate
Dexamethason 0,05 % in Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe, konserviert mit Sorbinsäure 0,05 % / Kaliumsorbat 0,07 % (pH = 4,7)	6 Monate stabil	6 Monate stabil
Dexamethason 0,05 % in Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe DAB, eingestellt auf einen sauren pH-Wert mit Citronensäure (pH = 2,7)	6 Monate stabil	6 Monate stabil
Dexamethason 0,05 % in Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe DAB, eingestellt auf einen alkalischen pH-Wert mit Trometamol (pH = 10,1)	nicht stabil	nicht stabil

Tabelle: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung (Gesamtuntersuchungszeitraum: sechs Monate)

zeigten einen verlangsamten Wirkstoffabbau, nach sechs Monaten war aber auch hier nur etwa 85 Prozent des Ausgangs-Wirkstoffgehaltes nachgewiesen worden. Somit ist auch die Sta-

bilität bei Lagerung im Kühlschrank nicht gewährleistet.

Ein saurer Zusatz zu der untersuchten Rezeptur zeigte keine Auswirkung auf die Stabilität der Zubereitung. Un-

abhängig von der Lagerung konnte bei einem pH-Wert von 2,7 eine Wirkstoffkonzentration innerhalb der Grenzen von 90,0 bis 110,0 Prozent nachgewiesen werden. /