

MOMETASONFUROAT IN ZINKOXID-CREMES

Stabilität ist gewährleistet

FÜR
SIE
UNTERSUCHT
ZL

Von Mona Abdel-Tawab, Astrid Kaunzinger, Iska Krüger, Holger Latsch und Holger Reimann / Das ZL hat in Zusammenarbeit mit dem Laboratorium des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neuen Rezeptur Formulariums (DAC/NRF) die Stabilität von Mometasonfuroat in Zinkoxid-haltigen Zubereitungen untersucht. Das Glucocorticoid war sowohl in hydrophilem als auch in lipophilem Milieu über drei Monate chemisch stabil.

Mometasonfuroat wird in der Niederklassifikation als topisch stark wirksames Glucocorticoid eingestuft. Die gelegentliche fälschliche Zuordnung als mittelstark ist Verwechslungen mit der andersartigen US-amerikanischen Wirkstärkeskala geschuldet. Mit seinem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis wird Mometasonfuroat gerne in der Apothekenrezeptur eingesetzt. Bislang schien die Kombination mit Zinkoxid aufgrund dessen basischer Reaktion

eine lipophile Zinkoxid-haltige Creme-zubereitung mit Mometasonfuroat.

Methodik

Untersucht wurden Rezepturarztmittel mit 0,1-prozentiger Mometasonfuroat-Konzentration auf Basis von Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25% SR (PKH-Ch.-Bez. 14A020913; im Folgenden Hydrophile Mometasonfuroat-Creme 0,1% mit Zinkoxid genannt) sowie Weicher Zinkpaste DRF (Caelo-Ch.-Bez.: 13198102; im Folgen-

13H13-NO4 und 09B11-NO2) mit Glycerol zur Herstellung der hydrophilen Creme beziehungsweise mit Dickflüssigem Paraffin zur Herstellung der lipophilen Creme angerieben. Von der hergestellten Creme wurden jeweils 10 g in sechs Aluminiumtuben und in drei Topitec®- sowie drei Unguator-Spenderdosen abgefüllt, sodass dem ZL pro Prüfzeitpunkt zwölf Muster vorlagen.

Die Packungen blieben bis zur analytischen Prüfung geschlossen. Die homogene Wirkstoffverteilung im Ansatz wurde vor der Abfüllung der Zubereitungen durch Entnahme von sechs Proben aus dem Ansatz und deren gehaltsanalytische Untersuchung sichergestellt. Jeder einzelne Wirkstoffgehalt durfte maximal 5 Prozent vom gemeinsamen Mittelwert abweichen. Für die Untersuchung wurden die Rezepturen über einen Prüfzeitraum von drei Monaten bei $25 \pm 2^\circ\text{C}$ und 60 ± 5 Prozent relativer Feuchte (r.F.) sowie zusätzlich im Kühlschrank bei 2 bis 8°C eingelagert.

Der Wirkstoffgehalt wurde nach zwei und vier Wochen sowie drei Monaten ermittelt. Die Stabilität der Rezepturarztmittel wurde als ausreichend beurteilt, wenn zum jeweiligen Prüfzeitpunkt der Wirkstoffgehalt zwischen 90 und 110 Prozent des deklarierten Gehalts lag. Die analytische Untersuchung erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik bei 245 nm.

Ergebnisse

Die in Aluminiumtuben abgefüllte Hydrophile Mometasonfuroat-Creme 0,1% mit Zinkoxid wies sowohl bei Raumtemperatur (25°C und 60 Prozent r.F.) als auch bei Lagerung im Kühlschrank eine sehr gute Stabilität auf (Tabelle 1). Wenn als Packmittel Topitec- und Unguator-Spenderdosen eingesetzt wurden, zeigte sich ein Anstieg der Wirkstoffkonzentration, wie es bereits in einer früheren Untersuchung aufgefallen war (lesen Sie dazu auch PZ 36/2014, Seite 34). Grund hierfür könnte die Wasserverdunstung aus Kunststoff-Kruken sein.

Mit insgesamt 64,6 Prozent ist der Wasseranteil in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25% SR (NRF 11.109.) sehr hoch. Verdunstet aus der O/W-Emulsion Wasser, so verringert sich die Gesamtmenge an Grundlage und es erhöht sich in Folge die Wirkstoffkonzentration. Diese Vermutung wurde im ZL durch orientierende gravimetrische Bestimmungen der Wasserverdunstung aus verschiedenen Modellgrundlagen in Topitec- und Unguator-Spenderdosen bestätigt. Um weitere



Als stark wirksames Glucocorticoid kann Mometasonfuroat bei vielen juckenden Hauterkrankungen zum Einsatz kommen. Foto: Fotolia/Tharakorn

in wasserhaltigen Systemen problematisch. Es galt die Empfehlung, nach Rücksprache mit dem Arzt Mometasonfuroat in wasserhaltigen Zinkoxid-Zubereitungen gegen ein basenstabileres Glucocorticoid, etwa Triamcinolon-acetonid, zu ersetzen. Um eine bessere Datenlage zu erhalten, untersuchten das ZL und DAC/NRF eine hydrophile und

den bezeichnet als Lipophile Mometasonfuroat-Creme 0,1% mit Zinkoxid). Die Zubereitungen wurden im Laboratorium des NRF in 900-Gramm-Ansätzen mittels Fantaschale und Pistill hergestellt. Gemäß dem im DAC/NRF-Text I.6.3.2. angegebenen Schema für Suspensionszubereitungen wurde der mikrofein gepulverte Wirkstoff (Fagron-Ch.-Bez.

Packmittel und Lagerungsbedingungen	Startzeitpunkt		Nach vier Wochen		Nach drei Monaten	
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk
Raumtemperatur (25 °C und 60 Prozent relative Feuchte)						
Aluminiumtube	95,3 Prozent	0,6	95,8 Prozent	0,5	92,8 Prozent	4,5
Topitec-Kruke	95,3 Prozent	0,6	97,2 Prozent	0,6	98,4 Prozent	0,3
Unguator-Kruke	95,3 Prozent	0,6	100,1 Prozent	3,5	102,6 Prozent	4,6
Kühlschrank (2 bis 8 °C)						
Aluminiumtube	99,7 Prozent	0,6			102,2 Prozent	0,2
Topitec-Kruke	99,7 Prozent	0,6			109,3 Prozent	3,0
Unguator-Kruke	99,7 Prozent	0,6			113,7 Prozent	1,8

Tabelle 1: Hydrophile Mometasonfuroat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anfangskonzentration. Vk steht für Variationskoeffizient, MW für Mittelwert.

Packmittel und Lagerungsbedingungen	Startzeitpunkt		Nach vier Wochen		Nach drei Monaten	
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk
Raumtemperatur (25 °C und 60 Prozent relative Feuchte)						
Aluminiumtube	100,0 Prozent	0,4	99,3 Prozent	0,7	102,2 Prozent	1,7
Topitec-Kruke	100,0 Prozent	0,4	102,0 Prozent	0,9	105,1 Prozent	0,5
Unguator-Kruke	100,0 Prozent	0,4	100,0 Prozent	0,3	103,1 Prozent	0,3
Kühlschrank (2 bis 8 °C)						
Aluminiumtube	100,0 Prozent	0,4			101,8 Prozent	0,4
Topitec-Kruke	100,0 Prozent	0,4			102,8 Prozent	0,6
Unguator-Kruke	100,0 Prozent	0,4			102,0 Prozent	0,9

Tabelle 2: Lipophile Mometasonfuroat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid.

Erkenntnisse hierzu zu gewinnen, werden DAC/NRF und ZL in zukünftigen Studien die Wasserverdunstung aus Rezeptur- arzneimitteln in Kunststoff-Packmitteln näher untersuchen.

Um den Einfluss des Verschließens der Spenderdosen auf die Wasserverdunstung zu untersuchen, wurden die Kühlschrankproben nicht ordnungsgemäß verschlossen. Dies führte zu einer im Vergleich zur Lagerung bei Raumtemperatur erhöhten Wasserverdunstung. Beim Verschließen sollte daher unbedingt darauf geachtet werden, dass die höchstmögliche Dichtigkeit sichergestellt ist.

Bei Topitec-Spenderdosen ist insbesondere darauf zu achten, dass der Drehspindelfuß in den Hubboden einrastet. Das ist laut Topitec touch Rezepturhandbuch dann gewährleistet, wenn der Drehspindelfuß in die Entnahmerichtung gedreht wird, bis ein Klicken zu hören oder ein Widerstand zu spüren sind. Anschließend muss die Spender-

dose in die entgegengesetzte Richtung gedreht werden, bis erneut ein Widerstand zu spüren ist. Auch wenn mittels Fantaschale und Pistill gerührte Rezepturen in Topitec-Spenderdosen abgefüllt werden, ist auf das richtige Einrasten zu achten. Um dies sicherzustellen, bietet es sich an, den Hubboden schon vor dem Einsetzen am Drehspindelfuß zu fixieren. Auch bei Unguator-Spenderdosen ist auf das korrekte Verschließen der beiden Deckelteile zu achten.

Die Stabilität des Mometasonfuroats in der Lipophilen Mometasonfuroat-Creme 0,1% mit Zinkoxid war sowohl bei Raumtemperatur als auch im Kühlschrank über drei Monate gegeben. (Tabelle 2). Ähnlich wie bei der Hydrophilen Mometasonfuroat-Creme 0,1% mit Zinkoxid war der Wirkstoffgehalt nach dreimonatiger Lagerung bei 25 °C und 60 Prozent r.F. erhöht, wobei als Ursache auch hier Wasserverdunstung angenommen werden kann.

Allerdings war die Konzentrationserhöhung weniger stark ausgeprägt, da die Weiche Zinkpaste DRF nur einen Wassergehalt von etwa 10 Prozent aufweist.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Glucocorticoid Mometasonfuroat sowohl in hydrophilen als auch in lipophilen Zinkoxid-haltigen Cremes ausreichende chemische Stabilität zeigt. Die Notwendigkeit des Austausches gegen ein basenstabileres Glucocorticoid ist bei der Verarbeitung mit Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25% SR (NRF 11.109.) und Weicher Zinkpaste DRF nicht gegeben. Für beide Rezeptur- arzneimittel kann vorbehaltlich der anzunehmenden, aber nicht belegten mikrobiologischen Stabilität der lipophilen Creme die dreimonatige Haltbarkeitsfrist angegeben werden. /

Literatur bei den Verfassern

Literatur

1. Werfel, T. et al., Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und weiterer Fachgesellschaften: Neurodermitis, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/027, Entwicklungsstufe 2e+IDA, letzte Überarbeitung: 04/2008 (Gültigkeit abgelaufen, in Überprüfung), www.awmf.org. Lesedatum: 15.07.2014.
2. Luger, T. A., et al., Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG): Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index Entwicklungsstufe 1, letzte Überarbeitung: 01/2009, Gültigkeit: 31.12.2012, www.derma.de/fileadmin/derma/pdfs/ll_glukokortikoide.pdf. Lesedatum: 15.07.2014.
3. Vernon, H. J., Lane, A. T. Weston, W., Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis, *J. Amer. Acad. Dermatol.* 24 (1991) 603–607; zitiert nach Abstract.
4. DAC/NRF-Rezepturhinweise: Mometasonfuroat, Stand: 29.05.2013, <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Mometasonfuroat.pdf>. Lesedatum 17.04.2015.
5. 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: 06.02.2003, www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf. Lesedatum: 17.04.2015.
6. Zobel, H. P. et al., Alternativen zum Salbenrühren im Vergleich, *Pharm. Ztg.* 142 (1997) 2944–2951.
7. Joseph, J. C., Ostler, M. I., Moisture loss from small volume PVC container removed from overwrap, *Am. J. Hosp. Pharm.* 47 (1990) 1602–1604.
8. WEPA-Apothekenbedarf GmbH & Co KG, Rezepturhandbuch TOPITEC Touch, 4. Auflage, Hillscheid 2012, S. 6–7