

Kristallwachstum in Metronidazol-Cremes bei sommerlichen Temperaturen

Metronidazol-Cremes sind dafür bekannt, dass Temperaturschwankungen infolge vorübergehender Kühlschranklagerung oder Erwärmung des Ansatzes im Zuge der Herstellung mit elektrischen Herstellungssystemen eine Umkristallisation des Wirkstoffs verursachen können, was letztlich zu verstärktem Kristallwachstum führt.

Wie sich Temperaturschwankungen auf die Partikel des in Cremes suspendierten Metronidazols auswirken, konnte auch im aktuellen Ringversuch Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) festgestellt werden. So lagen die Außentemperaturen während der Herstellungstermine und des anschließenden Transports der Rezepturen ins ZL im April und Mai bei 25 °C und darunter. Demgegenüber stiegen die Außentemperaturen im Juni, Juli und August an einzelnen Herstellungsterminen bundesweit auf über 30 °C an. Die Rezepturen waren während des Transportes in diesem Zeitraum Temperaturen von weit über 30 °C ausgesetzt. Dies hatte direkte Auswirkungen auf das Kristallwachstum. Die Rezepturen waren so stark mit Kristallen durchsetzt, dass eine Bewertung der Partikelgröße im Rahmen des Ringversuches nicht durchgeführt werden konnte. Die betroffenen Apotheken wurden darüber informiert.

Spezifikationsgrenzen der Partikelgröße im Ringversuch:

- Kein Partikel > 180 µm
- 1 Partikel > 90 µm und ≤ 180 µm
- 2 Partikel > 50 µm und ≤ 90 µm

In Anlehnung an die DAC-Monographie M-132 (Metronidazol-Verreibung 10 %)

Die direkte Auswirkung der Umgebungstemperatur auf das Kristallwachstum auf die Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) konnte anhand eines temperaturkontrollierten Probenversandes nachgewiesen werden, der dankenswerter Weise von einer norddeutschen Apotheke in Absprache mit dem ZL an einem heißen Sommertag durchgeführt wurde.

Drei im ZL angefertigte Muster wurden an einem heißen Sommertag (Umgebungstemperatur > 30 °C) versehen mit einem Temperaturlogger, der die Umgebungstemperatur während des gesamten Transportes erfasste, an die Apotheke gesandt. Die Apotheke schickte das Paket am nächsten Tag wieder an das ZL zurück. Während dieses Zeitraums schwankte die Außentemperatur zwischen 18 und 33 °C. Die Zubereitungen wurden nach der Ankunft im ZL im Klimaschrank unter standardisierten Bedingungen gelagert (25 °C und 60 % relative Feuchte) und zwei Wochen nach der Herstellung mikroskopisch untersucht.

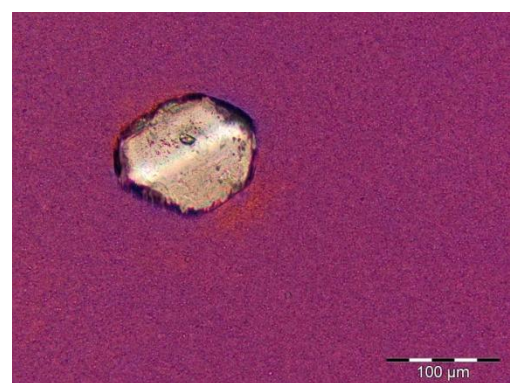
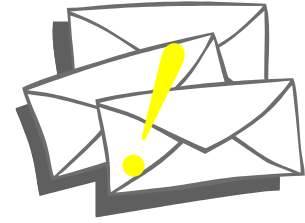


Abbildung 1: Kristalle in der Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.)

Alle drei Rezepturen wiesen zu viele bzw. zu große Kristalle auf, so dass die Anforderungen nicht mehr eingehalten wurden.



Kristallwachstum in Metronidazol-Cremes bei sommerlichen Temperaturen

Um den Temperatureinfluss auf das Kristallwachstum noch weiter zu untersuchen, wurden Stabilitätsuntersuchungen gestartet, die zurzeit noch andauern und aus denen sich das ZL weitere Erkenntnisse erhofft.

Zum momentanen Zeitpunkt gibt es Hinweise, dass Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) möglichst keinen Temperaturschwankungen ausgesetzt werden darf. Die Apotheke sollte den Patienten bei der Abgabe der Creme darüber informieren und diesen zusätzlich auf die richtige Lagerung der Creme hinweisen. Zum Beispiel sollte die Creme auch nicht übermäßiger Hitze durch direkte Sonneneinstrahlung auf der Fensterbank oder durch Heizungen ausgesetzt werden. Ebenso sollte bei heißen Außentemperaturen im Sommer auf eine gleichmäßige Temperatur der Creme geachtet werden. Hierzu könnten Kühltaschen oder Isolationsbeutel eine mögliche Hilfe darstellen.

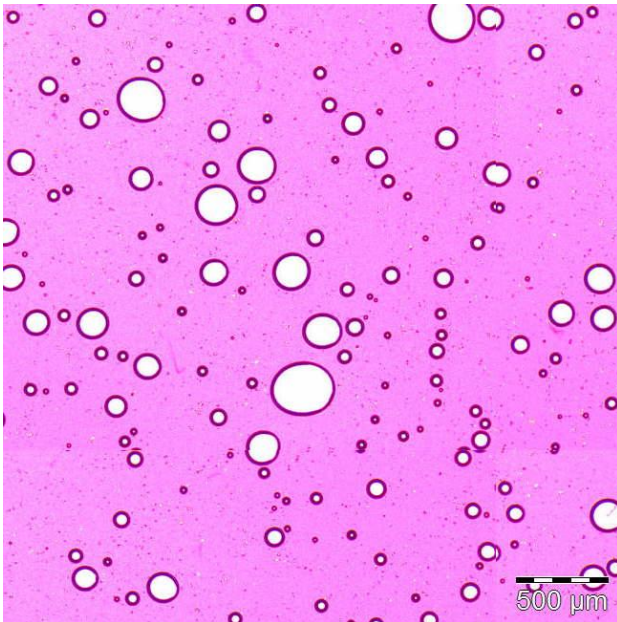


Abbildung 2: Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) zum Startzeitpunkt, es sind keine Kristalle sichtbar (die Probe enthält weiße Luftblasen)

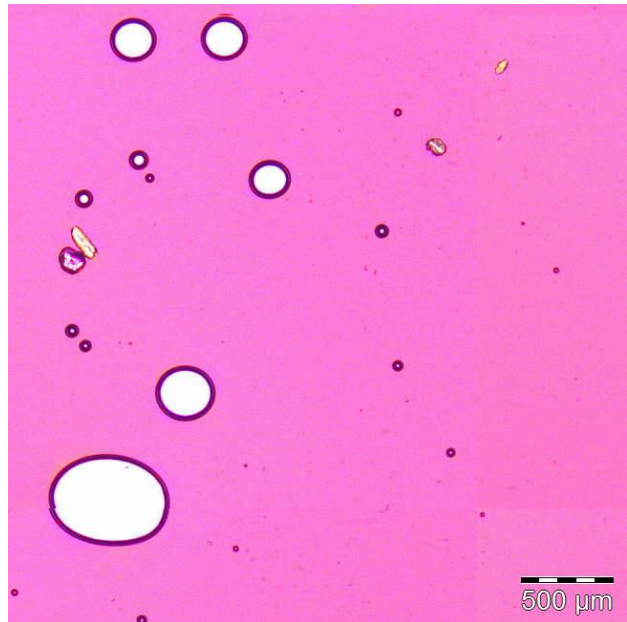


Abbildung 3: Hydrophile Metronidazol-Creme 1 % (NRF 11.91.) nach zwei Wochen, Kristalle sind sichtbar (gelbe Partikel)