

STABILITÄTSUNTERSUCHUNG

Prednicarbat in Zinkoxid-haltigen Cremes

Von Mona Abdel-Tawab, Michael Hörnig, Astrid Kaunzinger, Iska Krüger, Holger Latsch und Holger Reimann / Wie stabil ist Prednicarbat in Zinkoxid-haltigen Zubereitungen? Dieser Frage ging das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) in Zusammenarbeit mit dem Laboratorium des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formulariums (DAC/NRF) nach. Das Glucocorticoid war in beiden getesteten Grundlagen über drei Monate stabil.

Prednicarbat zählt zu den sogenannten neueren Glucocorticoiden zur Lokalanwendung, die in der Behandlung der atopischen Dermatitis an Bedeutung gewinnen und auch von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Therapieleitlinien empfohlen werden (1). Zu den Gründen hierfür zählt sicherlich ihr im Vergleich zu älteren Glucocorticoiden besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich der Entwicklung unerwünschter Nebenwirkungen trotz ihres zum Teil ungünstigeren allergenen Potenzials (2, 3).

Topische Glucocorticoide werden im Allgemeinen gerne in hydrophilen Cremes rezeptiert und angewendet. Für Prednicarbat liegen bereits erste standardisierte Rezepturformulierungen in einer hydrophilen Grundlage vor (4). Prednicarbat wird aber auch auf lipophiler und pastöser Basis benötigt, oftmals zusammen mit anderen Wirkstoffen. Besonders Kombinationen mit Zinkoxid erscheinen aufgrund dessen basischer Reaktion in wasserhaltigen

Systemen problematisch. In wasserfreien Grundlagen lässt die geringe Löslichkeit des Zinkoxids eine basische Reaktion nur sehr beschränkt und damit eine höhere Stabilität der Glucocorticoide erwarten als in wasserhaltigen.

Hydrolyse und Oxidation

Begrenzt wird die Stabilität von Glucocorticoiden in Zinkoxid-haltigen wasserhaltigen Zubereitungen in erster Linie durch hydrolytische und oxidative Zersetzung (5). Dabei ist unklar, ob das Zinkoxid einen spezifischen Einfluss auf die chemische Zersetzung hat, ob es sich um einen pH-Effekt des schwach basisch reagierenden Zinkoxids handelt oder ob katalysierend wirkende Verunreinigungen durch Metallionen eine Rolle spielen (6).

Zur Stabilität der neueren Glucocorticoide in Zinkoxid-haltigen wasserhaltigen Zubereitungen liegen kaum Daten vor. Bei amtlichen Untersuchungsproben fielen bereits erhebliche Methyl-

prednisolonaceponat-Mindergehalte in entsprechenden Rezepturformulierungen auf. Daher prüfte das ZL auf Empfehlung des DAC/NRF jeweils zwei Zubereitungen des Wirkstoffs Prednicarbat hinsichtlich ihrer Stabilität. Für die Untersuchungen wurden das Hydrophile Zinkoxid-Liniment 25 % SR (NRF 11.109.) als hydrophile und die Weiche Zinkpaste DRF als lipophile basisch reagierende Cremegrundlagen ausgewählt (Zusammensetzungen siehe folgende Seite).

Experimentelle Durchführung

Die Prüfmuster mit jeweils 0,25-prozentiger Prednicarbat-Konzentration wurden im DAC/NRF-Labor mittels Fantaschale und Pistill jeweils in 900-Gramm-Ansätzen hergestellt. Der mikrofein gepulverte Wirkstoff wurde mit mittelkettigen Triglyceriden beziehungsweise mit dickflüssigem Paraffin als Anreibemittel nach dem im DAC/

ZL



Neuere Corticosteroide wie Prednicarbat, Hydrocortisonbutyrat und Mometasonfuroat werden in dermatologischen Rezepturvorschreibungen immer beliebter, weil sie ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis haben als ältere Vertreter dieser Wirkstoffklasse.

Foto: PZ/Archiv

NRF-Text I.6.3.2. vorgegebenen allgemeinen dreistufigen Schema für Suspensionszubereitungen verarbeitet. Jeweils 10 g der Zubereitungen wurden in sechs Aluminiumtuben und drei TopiTec®- beziehungsweise drei Unguator®-Spenderdosen abgefüllt. Somit lagen dem ZL pro Prüfzeitpunkt insgesamt zwölf Muster zur analytischen Prüfung vor. Die Packungen wurden erst wieder zum Zeitpunkt der Prüfung geöffnet.

Am Startzeitpunkt (t_0) wurden pro Rezepturarztmittel direkt nach der Herstellung sechs Proben von unterschiedlichen Stellen der Fantaschale entnommen (zwei oben, zwei in der Mitte und zwei unten), getrennt voneinander aufgearbeitet und untersucht. Durch den sechsfachen Probenzug war es möglich festzustellen, ob der Wirkstoff homogen verteilt vorlag und die Zubereitung für die weiteren Stabilitätsuntersuchungen verwendet werden konnte. Homogenität war gege-



Die rezepturmäßige Herstellung von Arzneimitteln hat in Deutschland eine lange Tradition. Dennoch sind Innovationen möglich und nötig.

Foto: DAC/NRF

Hydrophiles Zinkoxid-Liniment 25 % SR (NRF 11.109.)

Zinkoxid	25,0 g
Glycerol 85 %	5,0 g
Nichtionische hydrophile Creme SR DAC	15,0 g
Gereinigtes Wasser	55,0 g

Nichtionische Hydrophile Creme SR DAC

2-Ethylhexyllaurat	10,0 g
Nichtionische emulgierende Alkohole	21,0 g
Glycerol 85 %	5,0 g
Kaliumsorbat	0,07 g
Wasserfreie Citronensäure	0,14 g
Gereinigtes Wasser	63,79 g

Weiche Zinkpaste DRF

Zinkoxid	30,0 g
Natives Olivenöl	20,0 g
Wollwachs	32,5 g
Dickflüssiges Paraffin	7,5 g
Oxynex® 2004	0,05 g
Gereinigtes Wasser	9,95 g

ben, wenn der Wirkstoffgehalt der sechs Proben nicht mehr als $\pm 5,0$ Prozent vom gemeinsamen Mittelwert abwich.

Die Einlagerung der Rezepturarztmittel erfolgte gemäß ICH-Guideline »Stability testing of new drug substances and products« (7) bei 25 °C (± 2 °C) und 60 Prozent relative Feuchte (± 5 Prozent) über den Zeitraum von drei Monaten. Zusätzlich wurden Rezepturarztmittel im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C über drei Monate gelagert. Im weiteren Verlauf der Stabilitätsuntersuchung erfolgte die Bestimmung des Wirkstoffgehalts nach zwei und vier Wochen (t_{2W} beziehungsweise t_{4W}) sowie nach drei Monaten (t_{3M}). Die Stabilität der Rezepturarztmittel wurde als ausreichend angesehen, wenn zum jeweiligen Prüfzeitpunkt der Wirkstoffgehalt zwischen 90 und 110 Prozent des deklarierten Corticoidgehalts lag.

Die analytische Untersuchung erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik bei 245 nm, wobei der Wirkstoff isokratisch mit einer mobilen Phase bestehend aus Wasser-Methanol-Lösung (1:3) mit einem Zusatz von 0,2 Prozent Ameisensäure auf einer RP-sphärischen C18-Säule von der Grundlage abgetrennt wurde. Die Proben der hydrophilen Creme wurden mithilfe von Isopropanol, die der lipophilen mit einer Methanol-THF-Lösung (1:1) bei 50 °C extrahiert.

Ergebnisse

Die analytische Untersuchung der hydrophilen Creme ergab zum Prüfzeitpunkt t_0 im Mittel den Wirkstoffgehalt von $96,8 \pm 1,0$ Prozent der Deklaration. Somit waren die Anforderungen an die Spezifikation erfüllt und die Zuberei-

tung konnte für die Stabilitätsuntersuchungen herangezogen werden.

Der Wirkstoffgehalt in der hydrophilen Creme verringerte sich nach drei Monaten um maximal 7 Prozent. Die Konzentrationsabnahme bei Lagerung im Kühlschrank fiel tendenziell etwas niedriger aus (Tabelle 1, Seite 36). Die Ursache für den beobachteten Wirkstoffabfall ist unklar. Ein Einfluss des Zinkoxids ist nicht auszuschließen. Die Haltbarkeitsfrist sollte auf drei Monate begrenzt werden.

Die Gehaltsschwankungen in Topi-Tec- und Unguator-Dosen waren größer als in der Aluminiumtube. Während der Variationskoeffizient (Vk) für die Aluminiumtube durchgehend unter 2 Prozent und damit innerhalb des analytischen Toleranzbereichs lag, war er für die Kunststoff-Kruken signifikant höher. Dies könnte auf einen Einfluss von

ANZEIGE

Kunststoff-Packmitteln auf die Stabilität der Zubereitung hinweisen. Auffällig ist auch ein leichter Anstieg der Wirkstoffkonzentration in der TopiTec-Drehdosierkruke bei Lagerung bei 25 °C. Grund hierfür könnte die Verdunstung von Wasser aus Kunststoff-Dosen sein (8, 9). Da die Aufkonzentration des Wirkstoffs in den Unguator-Kruken nicht in diesem Maß festgestellt wurde, ist zu vermuten, dass einige TopiTec-Kruken nicht dicht verschlossen waren. In zukünftigen Stabilitätsprüfungen weiterer Glucocorticoide soll die Wasserverdunstung aus Kunststoff-Kruken deshalb näher untersucht werden.

Die analytische Untersuchung der lipophilen Creme ergab zum Prüfzeitpunkt t_0 im Mittel den Wirkstoffgehalt von $98,4 \pm 0,6$ Prozent der Deklaration. Somit waren die Anforderungen an die Spezifikation erfüllt und die Voraussetzungen für die Durchführung der Stabilitätsuntersuchungen gegeben.

Bei Lagerung der lipophilen Creme im Kühlschrank konnte am Ende des Untersuchungszeitraums ein zum Startzeitpunkt vergleichbar hoher Gehalt an Prednicarbat in der Zubereitung ermittelt werden. Auch bei Lagerung der Rezepturazneimittel bei 25 °C zeigte sich nach drei Monaten ein gleichbleibend hoher Wirkstoffgehalt (Tabelle 2). Ein leichtes Absinken des Prednicarbat-Gehalts um rund 0,5 Prozent wurde zwar deutlich, lag aber innerhalb der analytischen Toleranz. Vor die-



Foto: DAC/NRF

sem Hintergrund kann man auch über einen Zeitraum von sechs Monaten von chemischer Stabilität ausgehen. Das wurde jedoch aufgrund der mangelnden therapeutischen Relevanz bei unklarer physikalischer und mikrobiologischer Stabilität nicht überprüft.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Glucocorticoide Prednicarbat sowohl in einer hydrophilen als auch in einer lipophilen basisch reagierenden Zinkoxid-Creme ausreichend bis gute Stabilität zeigte, was die Einarbeitung

des Wirkstoffs auch in Zinkoxid-haltige Zubereitungen als vertretbar erscheinen lässt. Unabhängig von der Art des Packmittels kann die dreimonatige Laufzeit für Prednicarbat 0,25% in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25 % SR (NRF 11.109) und Prednicarbat 0,25 % in Weicher Zinkpaste DRF empfohlen werden. Während für die hydrophile Prednicarbat-Creme mit einer dreimonatigen Haltbarkeitsfrist die Stabilitätsgrenze praktisch erreicht ist, scheint die lipophile Prednicarbat-Creme über diesen Zeitraum hinaus noch chemisch stabil zu sein. /

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, Rubriken: Leitlinien – Leitlinien nach Fach – Dermatologie. 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) Korting, H. C., Schöllmann, C., Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 26 (2012) 133-140.

Wirkstoffgehalt n= 6	Startzeitpunkt		Nach vier Wochen bei 25°C/ 60% r.F.		Nach drei Monaten bei 25°C/60% r.F.		Nach drei Monaten bei 2 bis 8 °C	
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk
Aluminiumtube	96,8 %	0,7	93,2 %	0,7 %	89,8 %	0,4 %	92,6 %	1,4 %
TopiTec®-Kruke	96,8 %	0,7	98,1 %	2,8 %	98,5 %	5,6 %	92,6 %	3,2 %
Unguator®-Kruke	96,8 %	0,7	92,9 %	0,9 %	92,7 %	3,5 %	94,9 %	3,5 %

Tabelle 1: Stabilität der hydrophilen Prednicarbat-Creme 0,25 % mit Zinkoxid. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die deklarierte Konzentration. Vk steht für Variationskoeffizient, MW für Mittelwert.

Wirkstoffgehalt n= 6	Startzeitpunkt		Nach vier Wochen bei 25°C/ 60% r.F.		Nach drei Monaten bei 25°C/60% r.F.		Nach drei Monaten bei 2 bis 8 °C	
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk
Aluminiumtube	98,4 %	0,4	97,6 %	0,4	97,4 %	0,6	98,6 %	0,3
TopiTec®-Kruke	98,4 %	0,4	96,6 %	1,6	97,0 %	3,4	99,7 %	0,6
Unguator®-Kruke	98,4 %	0,4	97,5 %	0,6	97,9 %	1,9	98,9 %	0,4

Tabelle 2: Stabilität der lipophilen Prednicarbat-Creme 0,25% mit Zinkoxid. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die deklarierte Konzentration. Vk steht für Variationskoeffizient, MW für Mittelwert.

- 4) Deutscher Arzneimittel Codex /Neues Rezepturarzneimittel Formularium (DAC/NRF): Vorschrift 11.144.: Hydrophile Prednicarbat-Creme 0,08 % / 0,15 % / 0,25 %, Stand: 2014/1, und Vorschrift 11.145.: Hydrophile Prednicarbat-Creme 0,08 % / 0,15 % / 0,25 % mit Octenidindihydrochlorid 0,1 %, Stand: 2014/1.
- 5) Pharmazeutisches Laboratorium: NRF-Rezepturarzneimittelhinweise: Zinkoxid, S. 3; Stand: 20.02.2013; <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Mometasonfuroat.pdf>, Lesedatum 15.07.2014.
- 6) Gander, B. et al.: Stability of corticosteroids in zinc oxid-containing hydrophilic paste and lipophilic ointment, Eur. J. Pharm. Biopharm. 37 (1991), S. 64-68.
- 7) 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: 15.07.2014.
- 8) Zobel, H. P. et al, Alternativen zum Salbenrühren im Vergleich, Pharm. Ztg. 142 (1997) 2944-2951.
- 9) Joseph, J. C., Ostler, M. I., Moisture loss from small volume PVC container removed from overwrap, Am. J. Hosp. Pharm. 47 (1990) 1602-1604.

DIE REZEPTUR WEITERENTWICKELN

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es therapeutisch sinnvoll und erwünscht ist, moderne Glucocorticoide auch in Kombination mit anderen Arzneistoffen, zum Beispiel Zinkoxid, einzusetzen. Die Idee eines neuen therapeutischen Konzepts wird in Zusammenarbeit von Dermatologen und Apothekern aus den verschiedenen Berufsfeldern in der DAC/NRF-Kommission bewertet und weiterentwickelt. Definiert werden muss, auf Basis welcher Arzneiträger solche Zubereitungen stabil sind. Das ZL übernimmt in diesem Zusammenhang eine gemeinnützige Aufgabe zur Sicherung der Arzneimittelqualität: Prüfmuster werden hergestellt, gelagert und substanziell geprüft und die Befunde werden der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse finden Eingang in die Publikationen der Kommission und somit unmittelbar in jede Apotheke.

Dieser Beitrag ist der Start einer Reihe von ZL-Publikationen zur Stabilität

moderner Glucocorticoide in Zinkoxid-haltigen Grundlagen in verschiedenen Packmitteln. Nicht jede geprüfte Rezepturformel führte dabei zu dem erhofften Ergebnis. Doch zwei Erkenntnisse wurden schon jetzt eindrucksvoll bestätigt: Valide Herstellung und valide Prüfung gehören in jeder Apotheke zusammen. Und valide Weiterentwicklung der Versorgung wird durch vernetzte Zusammenarbeit befördert.

Weil gute Qualität und Innovationen ihren Preis haben, ist die ABDA-Forderung des Berufsstands nach einer Erhöhung der Anerkennung für die Herstellung der Rezepturarzneimittel mehr als gerechtfertigt.

Dr. Andreas Kiefer
Präsident der Bundesapothekerkammer und Vorsitzender der DAC/NRF-Kommission

