

9 Stabilitätsprobleme in Individualrezepturen

9.1 Einleitung

Die Stabilität ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal für Arzneimittel. Dies gilt in gleichem Maße für in der Rezeptur individuell hergestellte Arzneimittel zu innerlichen oder äußerlichen Zwecken. Ein Arzneimittel wird dann als stabil bezeichnet, wenn sich seine wichtigen Eigenschaften eine angemessene Zeit nicht oder lediglich in einem zulässigen Ausmaß verändern. Diese Forderung gilt insbesondere für Fertigarzneimittel, sollte aber ebenso für individuell hergestellte Rezepturarzneimittel gelten. Die jeweilige Stabilität eines Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe und der verwendeten Vehikel bestimmt die Haltbarkeit und die Aufbrauchsfrist der entsprechenden Arzneimittel. Heutzutage findet man auf nahezu allen Verpackungen und Behältnissen von Fertigarzneimitteln Haltbarkeits- bzw. Verwendungsfristen aufgedruckt.

Die Apothekenbetriebsordnung verpflichtet die Apotheken dazu, auch bei der Herstellung von Individualrezepturen auf den Behältnissen konkrete Haltbarkeitsfristen bzw. Aufbrauchsfristen anzugeben. Unterschiedliche Zeitangaben, die auf der gleichen Zubereitung jedoch aus verschiedenen Apotheken stammend vorzufinden sind, lassen sich zum einen durch eine unterschiedliche Beurteilung durch das herstellende pharmazeutische Personal und zum anderen durch widersprüchliche Literaturquellen, z.B. Haltbarkeitslisten aus den Niederlanden (FNA) und aus der Bundesrepublik Deutschland (NRF) (■ Tab. 9.1), erklären. Unterschiede in den Angaben findet man z.B. in der Rubrik „Hydrophile Cremes, Hydrogele“ und „Lipophile Cremes, in Dosen, konserviert“. Das NRF weist eine Aufbrauchsfrist von vier Wochen aus, während die niederländischen Apotheker für den gleichen Vehikel-Typ einen Zeitraum von drei Monaten angeben. Ähnliche Angaben aus anderen Quellen beziehen sich zum einen auf die galenische Stabilität der Grundlage, zum anderen auf die chemische Stabilität des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe oder eines Hilfsstoffes. Dadurch differieren die Aufbrauchsfristen mitunter erheblich. Um abzuschätzen, wann Instabilitäten in Individualrezepturen grundsätzlich auftreten, muss man sich über die verschiedenen Ursachen im Klaren sein.

■ **Tab. 9.1** Arzneiformspezifische Richtwerte für Aufbrauchfristen beim Patienten für standardisierte oder chemisch und physikalisch stabile Rezepturen zur wiederholten Anwendung in Mehrdosenbehältnissen

Arzneiform	NRF	FNA	Bemerkungen Hinweise
Halbfeste Zubereitungen (Kutane, nasale, rektale, vaginale Anwendung, Anwendung in der Mundhöhle)			
Hydropobe Salben, wasseraufnehmende Salben, lipophile Gele, Pasten			
Tube	1 Jahr	3 Jahre	–
Spenderdose	1 Jahr	–	
Kruke	6 Monate	6 Monate	Ausnahmefall, z. B. bei sehr hoher Konsistenz
Lipophile Cremes			
Konserviert, Tube	1 Jahr	–	–
Konserviert, Spenderdose	6 Monate	–	
Konserviert, Kruke	4 Wochen	3 Monate	Ausnahmefall, z. B. bei Unverträglichkeit mit Tuben
Nicht konserviert, Tube, Spenderdose	4 Wochen	–	–
Hydrophile Salben			
Tube, Spenderdose	1 Jahr	–	–
Hydrophile Cremes, Hydro-Gele			
Konserviert, Tube	1 Jahr	1 Jahr	–
Konserviert, Spenderdose	6 Monate	–	
Konserviert, Kruken	4 Wochen	3 Monate	Ausnahmefall, z. B. bei Unverträglichkeit mit Tuben
Nicht konserviert, Tube, Spenderdose	1 Woche	–	Starke Abhängigkeit von pH-Wert, Inhaltsstoffen und Lagertemperatur, 2 Wochen im Kühlschrank

■ **Tab. 9.1** Arzneiformspezifische Richtwerte für Aufbrauchfristen beim Patienten für standardisierte oder chemisch und physikalisch stabile Rezepturen zur wiederholten Anwendung in Mehrdosenbehältnissen (Fortsetzung)

Arzneiform	NRF	FNA	Bemerkungen Hinweise
Flüssige Zubereitungen (Emulsionen, Suspensionen, Lösungen)			
Kutane, rektale, vaginale Anwendung, Oralia, Anwendung in der Mundhöhle			
Konserviert	6 Monate	–	–
Nicht konserviert	1 Woche	–	Starke Abhängigkeit von pH-Wert, Inhaltsstoffen und Aufbewahrungstemperatur
Wasserfrei	6 Monate	–	–
Nasemulsionen			
Konserviert, Tube, Spenderdose mit Applikator	3 Monate	–	–
Konserviert, Pipettenflasche	2 Wochen	–	–
Nicht konserviert Tube, Spenderdose mit Applikator	1 Woche	–	–
Nicht konserviert Pipettenflasche	24 Stunden	–	–
Lösungen, äußerlich, Ethanolgehalt 15% g/g	–	24 Monate	–

9.2 Chemische Instabilität

9.2.1 Hydrolyse

Wirkstoffe, die eine Ester-, Amid-, Lacton-, Lactam- oder Glykosid-Struktur besitzen, erleiden in wässrigen Medien bei einem für sie ungünstigen pH-Milieu häufig eine hydrolytische Spaltung. Ein typisches Beispiel für diesen Vorgang stellt das **Hydrocortison-21-acetat** dar. Im stark sauren und im alkalischen Milieu wird das Glucocorticoid in Hydrocortison und Essigsäure gespalten. Daneben entsteht noch ein Isomerisierungsprodukt, nämlich das Hydrocortison-17-acetat. Bei einem pH-Wert von 4,5 findet man die minimale Hydrolysegeschwindigkeit.

Eine pH-abhängige Hydrolyse trifft man auch bei dem Azol-Antimykotikum **Clotrimazol** an. Unterhalb von pH 5 ist diese Substanz hydrolyseempfindlich. Temperaturer-

höhung steigert die Hydrolysegeschwindigkeit. Dabei spielt Licht nur eine geringe Rolle. Das pH-Stabilitäts-Optimum für Clotrimazol liegt bei pH 7–8. Bei Zusatz von sauer reagierenden Wirkstoffen, wie z.B. Salicylsäure, wird dieser Bereich schnell unterschritten. Die Salicylsäure erzeugt in wässrigen oder alkoholisch-wässrigen Systemen je nach Konzentration einen pH von 1–3. Um die Stabilität und damit die volle Wirksamkeit des Antimykotikums über den gesamten Anwendungszeitraum zu gewährleisten, müssen saure Wirkstoffe in getrennten Zubereitungen verordnet werden.

Metronidazol, das vorzugsweise bei Rosacea-Verordnungen in hydrophilen Cremes bzw. O/W-Creme-Grundlagen angewandt wird, erfährt im neutralen und im basischen Milieu eine hydrolytische Spaltung. Sein Stabilitäts optimum liegt zwischen pH 4,6 und 5,4.

Seltener als Ester-Hydrolysen kommen Amid-Hydrolysen vor. Ein typisches Beispiel hierfür stellt das Antibiotikum **Chloramphenicol** dar. Schon bei einem neutralen pH kommt es zu einer Spaltung in Dichloressigsäure und 2-Amino-1-(4-nitro-phenyl)-propan-1,3-diol. Katalysiert wird diese Amid-Hydrolyse durch Monohydrogenphosphat, Citrate und Essigsäure. Aus diesem Grund sollten nur schwach gepufferte Lösungen angestrebt werden. Bei einem pH-Wert von 4–7 verläuft die Hydrolyse am langsamsten. Das pH-Optimum von Chloramphenicol liegt bei pH 7,4 bzw. 7,8. Bei pH-Werten zwischen 2 und 7 besitzt die Lösung nur eine beschränkte Stabilität für die Zeit von 30 Tagen bei 20 °C.

Ganz selten im Bereich der Individualrezeptur tritt eine Hydrolyse von Lactonen ein. Das zu den Makrolidglykosiden zählende Antibiotikum **Erythromycin** wird in Gegenwart schwacher Säuren oder schwach sauer reagierender Wirk- oder Hilfsstoffe zu einem Halbacetal und schließlich zu einem Vollketal umgewandelt. Solche Reaktionspartner können z.B. Salicylsäure, Sorbinsäure/Kaliumsorbat-Gemische u. a. sein. Die Zerstörung des Originalmoleküls und der daraus resultierende vollständige Wirkungsverlust laufen innerhalb von 1–3 Stunden ab. Sie ist abhängig von der jeweiligen Konzentration des Erythromycins und der damit verbundenen Löslichkeit. Gelöste Anteile werden schneller zersetzt als suspendierte. Im stark basischen Milieu bildet das Erythromycin ein so genanntes Trans-Lacton aus, das schließlich auch hydrolytisch gespalten wird. Auch dieses Artefakt zeigt keinerlei antibiotische Wirkung mehr. Das pH-Stabilitäts-Optimum und damit auch das Wirkoptimum liegen bei pH 8 bis 8,5. Deshalb sollen sich Kombinationspartner verbieten, die diesen pH-Wert nicht garantieren können.

Bei hydrolysegefährdeten Wirkstoffen muss versucht werden, sich in wässrigen Medien dem jeweiligen pH-Stabilitäts-Optimum und dem pH-Wirkoptimum so weit wie möglich anzunähern. Damit ist eine Hydrolyse zwar nicht gänzlich ausgeschlossen, aber auf ein Minimum reduziert. Der Vorgang wird also nur verzögert bzw. möglichst lange angehalten. Damit erreicht man zumindest für den Zeitraum der Anwendung eine optimale Stabilität und die bestmögliche Wirkung des Arzneistoffs. Gefährden Kombinationspartner offensichtlich dieses Ziel und lassen sich die pH-Optima von zwei oder mehreren Wirkstoffen nicht „unter einen Hut bringen“, so muss überlegt werden, welcher der „Störenfriede“ aus der Rezeptur herausgenommen und in einer zweiten Rezeptur angeboten bzw. verarbeitet werden soll.

In den Fällen, wo die genannten Rezeptursubstanzen ihr pH-Optimum im schwach sauren Bereich haben, empfiehlt sich die Zugabe eines Puffergemisches wie eines Citrat-Puffers mit entsprechendem pH-Wert. Der Erfolg dieses Vorgehens kann mit pH-Stäbchen mit 3 Farbzonen, die das Ablesen von Halbschritt-pH-Werten ermöglichen, auf einfache Weise überprüft werden.

Im Fall des Erythromycins müssen eventuell zusätzlich vorhandene Substanzen, die eine saure Reaktion hervorrufen, eliminiert oder von vorne herein vermieden werden. Unter den Wirkstoffen ist die Salicylsäure der am häufigsten vorkommende „Störenfried“. Sie sollte auf jeden Fall in einer Extra-Zubereitung dem Patienten angeboten werden.

Unter den Hilfsstoffen fallen die Konservierungsmittel-Mischungen von Sorbinsäure und Kaliumsorbat auf, die beispielsweise in vom pharmazeutischen Großhandel an die Apotheken gelieferten Chargen von hydrophilen Cremes bzw. O/W-Cremes aus DAB, DAC, SR und NRF anzutreffen sind. Diese Kombination erzeugt in den hydrophilen Cremes bzw. O/W-Cremes einen pH-Wert von ca. 5. Wird Erythromycin in eine solche Grundlage eingearbeitet, kann es abhängig von der Konzentration innerhalb kurzer Zeit zerstört und damit wirkungslos werden. Es ist jedoch auch möglich, dass das Erythromycin je nach Konzentration aufgrund seines basischen Charakters die sauren pH-Werte des Konservierungsmittelgemischs „neutralisiert“, unter Umständen sogar leicht basische pH-Werte erzeugt. Im jedem Einzelfall muss dies durch eine aktuelle pH-Messung verifiziert werden. Die Wirkung von Sorbinsäure und Kaliumsorbat geht jenseits von pH 6 verloren.

Als Ausweg bietet sich nur an, die entsprechende hydrophile Creme selber frisch herzustellen und ihr als konservierendes Agens 20% Propylenglykol (bezogen auf den Wassergehalt) hinzuzusetzen. Eine derart konservierte Ungt. emulsific. aquos. DAB kann inzwischen fertig bezogen werden. Nach der Einarbeitung des Erythromycins in diese hydrophile Creme bzw. O/W-Creme sollte der pH-Wert mit Hilfe von pH-Stäbchen (pH-Bereich von 7,5–9,5) überprüft werden. Ist das pH-Optimum nicht erreicht, kann mit Trometamol oder mit einer NaHCO_3 -Lösung (4,2% oder 8,4%) „nachgebessert“ werden. Wurde das pH-Optimum überschritten, muss es mit kleinsten Mengen Citronensäure oder besser noch mit einer verdünnten Citronensäure-Lösung wieder auf pH 8,5 quasi zurückgeholt werden.

Eine nach diesen Kriterien ausgearbeitete standardisierte Formulierung wurde ins NRF aufgenommen: **Hydrophile Erythromycin-Creme 0,5/1/2 oder 4% (NRF 11.77.)**. Wenn der Arzt eine Individualrezeptur mit Erythromycin plant, sollte er diese Vorschrift allen anderen vorziehen.

Eine Reihe von Wirkstoffen kann durch oxidative Vorgänge in Gegenwart von Sauerstoff derart verändert werden, dass sie einen wesentlichen Teil ihrer Wirkung einbüßen oder vollkommen verlieren. Besonders gefährdet in dieser Hinsicht sind solche Verbindungen, die über eine oder mehrere ungesättigte Doppelbindungen verfügen oder deren Bindungen gewissen Spannungen ausgesetzt sind. Zu dieser Gruppe von Wirkstoffen gehören z.B. ungesättigte Fettsäuren, die in vielen pflanzlichen Ölen (Sonnenblumenöl, Distelöl, Hanföl, Nachtkerzensamenöl oder Borretschöl) in Form von Triglyceriden anzutreffen sind.

Auch die **Vitamin-A-Säure** zählt zu diesen Molekülen mit mehrfach ungesättigten Bindungen. Hierbei laufen Autoxidationen nach dem Radikalkettenmechanismus ab. Auch Glucocorticoide, die das Strukturelement eines Hydroxymethylketons besitzen, können in wasserhaltigen Medien leicht oxidiert werden. Dabei gibt es bestimmte Einflussfaktoren, die diese Redox-Vorgänge entweder erst in Gang setzen oder beschleunigen.

- Steigende pH-Werte erhöhen die Geschwindigkeit der Oxidation. Deshalb sollte man Zubereitungen mit oxidationsempfindlichen Stoffen möglichst auf leicht saure pH-Werte einstellen, wobei natürlich die physiologische Verträglichkeit berücksichtigt werden muss.

- Oxidationen erfolgen am häufigsten in Gegenwart von Sauerstoff. Deshalb wird eine solche Reaktion bei einer Begasung mit Kohlendioxid oder Stickstoff unterbleiben.
- Die Einwirkung von Licht initiiert oft die Bildung von Radikalen, die dann eine Kettenreaktion von Oxidationsschritten auslösen. Als Gegenmaßnahme empfiehlt sich, kurzwelliges Licht z. B. durch die Verwendung brauner Aufbewahrungsgläser oder Aluminium-Tuben nicht auf den Wirkstoff treffen zu lassen.
- Steigende Temperaturen beschleunigen Redox-Reaktionen. Deshalb ist oft eine kühle Lagerung der entsprechenden Zubereitungen empfehlenswert.

Spuren von Schwermetallionen können Redox-Reaktionen katalysieren. Solche Verunreinigungen von Kupfer-, Eisen-, Mangan- oder Nickelionen lassen sich zwar weitgehend vermeiden, aber nicht ganz ausschließen. Aus diesem Grund setzen pharmazeutische Hersteller ihren Produkten oft Komplexierungsmittel zu, wie z. B. Natrium-EDTA.

Auch die sachgerechte Auswahl des Packmittels trägt zur Stabilitätsverbesserung bei. Aluminiumtuben mit Innenschutzlackierung lassen weder Licht noch Sauerstoff durch und sollten bei halbfesten Zubereitungen mit instabilen Wirkstoffen allen anderen Packmitteln vorgezogen werden. Oft ist der Zusatz von Redox-Stabilisatoren bzw. Antioxidanzien unumgänglich, um über den gesamten Anwendungszeitraum eine ausreichende Stabilität des entsprechenden Dermatikums zu gewährleisten.

Chemisch betrachtet handelt es sich bei diesen Hilfsstoffen um Sauerstoff-Fänger oder Wasserstoff-Donatoren. Sie müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Sie sollten in oxidiert und reduzierter Form hautverträglich sein, über einen größeren pH-Bereich ihre Wirksamkeit behalten und mit anderen Arzneimitteln und dem jeweiligen Packmaterial kompatibel sein. Desgleichen müssen sie pharmakologisch unbedenklich sein und dürfen keine Kontaktallergien auslösen.

Im Allgemeinen werden Kombinationen von Antioxidanzien eingesetzt, um ihre Wirkung zu optimieren. Außerdem fügt man noch so genannte Synergisten hinzu, die selbst nicht antioxidativ wirken, aber dennoch die Antioxidanzien in ihrer Wirksamkeit verbessern. Hierzu gehören einige Säuren, wie z. B. Ascorbinsäure, Citronensäure, Citraconsäure, Phosphorsäure und Weinsäure. Handelsnamen für solche Antioxidanzien-Gemische sind z. B. Oxynex[®] LM (α -Tocopherol und Synergisten) und Oxynex[®] 2004 (Butylhydroxytoluol und Synergisten).

9.2.2 Zersetzung

Eine chemische Veränderung eines Wirkstoffmoleküls kann auch durch den Prozess der Zersetzung eintreten, ohne dass eine Oxidation dazu notwendig wäre. Ein relevantes Beispiel aus dem Bereich der halbfesten Zubereitungen stellt der **Harnstoff** dar. In wässrigen Medien wandelt sich Urea zunächst in Ammoniumcyanat um und zersetzt sich anschließend zu Ammoniak und Kohlendioxid. Diese Reaktionen führen zu einem Anstieg des pH-Wertes bis ins Basische hinein, was wiederum die Zersetzung beschleunigt. Dieser Vorgang ist auch temperaturabhängig. Deshalb sollten alle wasserhaltigen Zubereitungen auf das Stabilitätsoptimum von pH 6,2 eingestellt werden und bei der Herstellung der Harnstofflösungen darf keine Wärme angewendet werden. Schon bei geringfügiger Zersetzung steigt der pH-Wert an und fördert damit den weiteren Zerfall. Um das Zersetzungsminimum möglichst lange aufrechterhalten zu können, sehen Vorschriften im NRF den Zusatz eines Lactat-Puffers vor. Dabei werden jeweils 1% Milchsäure und 4% Natriumlactat-Lösung 50% gemischt (\rightarrow pH 4,2). Dadurch wird gewährleistet, dass die

basischen Artefakte sicher abgefangen werden. Diese stabilisierende Maßnahme sollte auch bei jeder anderen „freien“, wasserhaltigen Rezeptur durchgeführt werden.

Pharmazeutische Hersteller von harnstoffhaltigen Fertigarzneimitteln bedienen sich ähnlicher Kniffe. Die Fa. Beiersdorf setzt den Produkten der Reihe „Eucerin® trockene Haut“ (früher Laceran®) ebenfalls Milchsäure zu und stellt dann mit Natronlauge auf einen pH von 5–6 ein. Eine andere Methode besteht darin, dass ein Hilfsstoff mit dem Namen Triacetin (Glycerintriacetat) verwendet wird, der bei dem durch die Zersetzung des Harnstoffs ansteigendem pH-Wert ein Molekül Essigsäure freisetzt und so den Ausgangs-pH-Wert wieder herstellt.

Ein anderer Hersteller löst zuerst den Harnstoff in Wasser, sprüht die Lösung auf Maisstärke auf und trocknet diese dann. Dabei kristallisiert der Harnstoff in den Krypten der Stärke aus. Nachfolgend wird die mit Harnstoff beladene Maisstärke in die entsprechende Grundlage eingearbeitet.

9.3 Photoinstabilität

Bei Photoinstabilität treten unter der Einwirkung von Licht sowohl Oxidationen als auch Reduktionen, Razemisierungen und Isomerisierungen auf. Eine Liste photoinstabiler Wirk- und Hilfsstoffe zeigt nachstehender Kasten. Beispiele für eine Photooxidation stellen die Glucocorticoide Hydrocortison, Prednisolon und Triamcinolon dar, die im Ring A des Steroidgerüsts eine Dienon-Struktur besitzen. Die Halbwertszeit von Hydrocortison in alkoholischen Lösungen beträgt z.B. 160 Tage.

Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung einer solchen Photooxidation besteht im Lichtausschluss, der durch lichtundurchlässige Verpackungen wie z.B. durch eine Aluminiumtube und mit mikronisiertem Titandioxid hergestellten Spenderdosen gewährleistet ist.

9.4 Physikalische Instabilität

Die bislang aufgeführten Instabilitäten waren Probleme der Arzneistoffe an sich. Physikalische Instabilitäten stellen sich dagegen in der Regel als Probleme der Arzneiform dar. Hier kann es zu Änderungen der Partikelgröße, der Kristallstruktur, des Verteilungs-, des Aggregatzustandes oder der Löslichkeits- und Hydratationsverhältnisse kommen. Oft treten diese erst als Folge chemischer oder mikrobieller Veränderungen ein. Als geradezu klassisches Beispiel für die Änderung von Partikelgrößen und der Kristallstruktur gilt die folgende Rezeptur:

Rezepturbeispiel	
Acidum salicylicum	3,0 g
solve in Oleum Ricini q. sat.	
Vaselinum album	ad 100,0 g

Rizinusöl stellt für Salicylsäure ein einigermaßen gutes Lösungsmittel dar. Der Wirkstoff ist darin im Verhältnis 1 : 10 löslich. In weißer Vaseline löst sich Salicylsäure dagegen sehr schlecht bis gar nicht. Werden ein gutes und ein schlechtes Lösungsmittel miteinander gemischt, so verschlechtert sich die Löslichkeit des gelösten Feststoffs. Infolge Übersättigung wird die zunächst in Lösung befindliche Salicylsäure in der weißen Vaseline ausfallen

bzw. auskristallisieren. Ein solches Vorgehen gilt daher unter pharmazeutischen Technologien als Kunstfehler. Besser wäre es, den Wirkstoff mit Paraffinum subliquidum anzureichen und dann die Vaseline portionsweise hinzuzufügen.

Photoinstabile Wirk- und Hilfsstoffe. Aus [24]

- Acriflaviniumchlorid
- Amphotericin B
- Anthrarobin
- Ascorbinsäure
- Bacitracin
- Benzocain
- Benzylalkohol
- Benzylbenzoat
- Betamethason-17-valerat
- Betamethason-dipropionat
- Bienenwachs
- Bismutgallat, basisches
- Brillantgrün
- Butylhydroxyanisol
- Butylhydroxytoluol
- 8-Chinolinolsulfat
- Chloramin T
- Chloramphenicol
- Chlorhexidinacetat
- Chlorocresol
- Chlorquinaldol
- Chlortetracyclin
- Ciclopiroxolamin
- Clioquinol
- Clobetasol-17-propionat
- Cremophore
- Dexamethason
- Dexpanthenol
- Dithranol
- Drogen und Drogenextrakte
- Erythromycin
- Estradiol
- Estradiolbenzoat
- Ethacridinlactat
- Fette, ungesättigte
- Fluocinolonacetonid
- Fluorouracil
- Fuchsin
- Gentianaviolett
- Hexachlorophen
- Hydrochinon
- Hydrocortison
- Hydrocortisonacetat
- Kaliumhydroxychinolinsulfat
- Ketoconazol
- Lidocain-HCl
- Macrogolsorbitanfettsäureester
- 8-Methoxy psoralen
- 2-Naphthol
- Neomycinsulfat
- Nystatin
- Oxytetracyclin
- Phenol
- Phenylethylalkohol
- Podophyllin
- Polyacrylsaures Natrium
- Prednisolon
- Prednisolon-21-acetat
- Prednison
- Progesteron
- Resorcin
- Salicylsäure
- Sesamöl u. a. fette Öle
- Silbernitrat
- Sorbinsäure
- Sulfonamide
- Tannin
- Testosteronpropionat
- Tetracain-HCl
- Tetracyclin-HCl
- α -Tocopherolacetat
- Tretinoin
- Triamcinolonacetonid
- Triethanolamin
- Wollwachs

Ein Beispiel für eine physikalische Instabilität wurde in jüngster Vergangenheit aus dem Zentrallaboratorium der Deutschen Apotheker (ZL) geliefert. Bei Untersuchungen [13], welche die allgemeine Verwendbarkeit der **Hydrophilen Basisemulsion (NRF S. 25.)** für Glucocorticoid-Zubereitungen zum Thema hatte, stellte sich heraus, dass Prednisolon in der O/W-Lotion über Nacht in großen Büscheln auskristallisierte. Offenbar findet hier eine polymorphe Umwandlung von einer in eine andere Kristallform statt. Die Lösung für dieses Problem liegt im Austausch von Prednisolon gegen Prednisolonacetat im Verhältnis 1:1. Da Prednisolonacetat lipophiler als Prednisolon ist, daher besser in die Haut penetrieren kann, bedarf es keiner Umrechnung.

Die Änderung des Verteilungszustandes in einem Mehrphasen-System muss nicht immer unerwünscht sein. In einer Schüttelmixtur ist eine Phasenauftrennung durchaus gewollt. Auch das Brechen der lipophilen Creme bzw. der Quasi-W/O-Emulsion **Kühlsalbe DAB (Unguentum leniens)** beim Aufbringen auf die Haut bedingt erst deren Kühleffekt. Nicht gewollt sind Phasenauftrennungen von echten lipophilen Emulsionen bzw. W/O-Emulsionen oder hydrophilen Emulsionen bzw. O/W-Emulsionen. Die Ursache liegt zum einen in der unterschiedlichen Dichte der Phasen und zum anderen in der hohen Grenzflächenspannung der hydrophilen und der lipophilen Phase begründet. Derartige Probleme lassen sich bereits im Vorfeld vermeiden, auf jeden Fall aber minimieren.

Die Teilchengröße von Feststoffen, seien es nun Wirkstoffe oder Hilfsstoffe, sollte möglichst gering sein, damit einerseits eine Resorption möglich wird und andererseits eine Sedimentation nur sehr langsam erfolgen kann. Eine andere Maßnahme stellt die Viskositätserhöhung der flüssigen Phase dar.

Bei Schüttelmixturen lässt sich die Konsistenz der flüssigen Phase entweder durch die Zugabe eines anionischen, anorganischen Hydrogelbildners, wie z.B. Bentonit, oder eines nichtionischen, organischen Hydrogelbildners, wie Hydroxyethylcellulose, oder eines anionischen oder nichtionischen O/W-Emulgators erhöhen. In hydrophilen Emulsionen bzw. O/W-Emulsionen macht man durch Zugabe von hydrophilen Gelbildnern vom Typ der Celluloseether oder der Polyacrylate die hydrophile Außenphase viskoser. Bei lipophilen Cremes bzw. W/O-Cremes bedient man sich typischer Oleogelbildner, wie z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, organisch modifizierten Bentonits, wie Bentone[®] 27 oder 32, um die lipophile Phase viskoser zu gestalten.

Um zu verhindern, dass sich in einem Mehrphasen-System lipophile und hydrophile Phase trennt, muss die Grenzflächenspannung zwischen beiden erniedrigt werden. Hierzu dienen in erster Linie die Emulgatoren.

Aber auch der Dispersitätsgrad entscheidet über die Stabilität einer Emulsion. Dazu muss Energie in das System gesteckt werden. Wenn die Scherkräfte eines Pistills in einer Salbenschale nicht ausreichen, müssen Rührgeräte eingesetzt werden. Sie sollten der jeweiligen Menge der herzustellenden Creme angepasst sein. Für kleine Volumina empfiehlt sich z.B. der Rührstab der Fa. ESGE oder der nach dem Ultra-Turrax-Prinzip arbeitende Biohomogenizer der gleichen Firma, für größere Mengen Rührmaschinen mit einem Planeten-Rührwerk (z.B. Kitchen Aid[®], Kenwood[®] Chef). Eine weitere Homogenisierung nach beendeter Herstellung lässt sich durch die ein- bis mehrmalige Aufgabe auf einen Dreiwalzenstuhl (Salbenmühle) erreichen.

Plötzliche Änderungen des Aggregatzustandes können auf eine Instabilität hinweisen. Finden dabei Viskositätsveränderungen von halbfest nach fest statt, so beruht dies oft auf dem Phänomen der Thixotropie. Vaseline oder lipophile Cremes bzw. W/O-Cremes sind

weniger viskos, wenn man sie leicht erwärmt oder starken Scherkräften aussetzt. Lässt man sie anschließend längere Zeit ruhig stehen, so gewinnen sie ihre alte Viskosität zurück.

Verflüssigungen halbfester Zubereitungen treten meistens als Folge von Wechselwirkungen mit Wirkstoffen auf. Bei der Zugabe von Salicylsäure zu Polyethylenglykol- bzw. Macrogolsalben verflüssigt sich die Grundlage spontan. Auch das Einarbeiten von Ichthylol® (Ammoniumbituminosulfonat) in Zinkoxidschüttelmixtur führt zu einer starken Viskositätsniedrigung.

Wenn makromolekulare Polysaccharide, wie sie oft in Hydrogelen verwendet werden, infolge mikrobiellen Befalls abgebaut werden, verlieren sie ihre Gerüststabilität bzw. ihre Gelstruktur.

Veränderungen des Aggregatzustandes von flüssig nach fest treten beispielsweise auf, wenn aus übersättigten Lösungen bei ungünstiger Temperatur und Polarität des Arzneistoffs Feststoffe ausfallen. Ein weiterer ungünstiger Faktor kann die Art und die Menge der zusätzlich gelösten Stoffe sein.

Durch Verdunstung von Wasser aus hydrophilen Cremes oder Lotionen bzw. O/W-Emulsionen oder hydrophilen Gelen bzw. Hydrogelen können vorher gelöste Wirkstoffe ausfallen. Ein solcher Fall kann z.B. bei Harnstoff-Zubereitungen auf hydrophiler Creme- bzw. O/W-Creme-Basis auftreten, sofern keine Aluminium-Tuben als Behältnisse genommen werden.

9.5 Mikrobiologische Instabilität

Die Ursache für die mikrobiologische Instabilität einer wasserhaltigen Zubereitung ist zwangsläufig eine Kontamination mit Mikroorganismen. Diese kann entweder bei der Herstellung oder während der Lagerung oder bei der Anwendung von Rezeptur Arzneimitteln eintreten. Die daraus resultierenden Risiken betreffen den Verwender, die Wirksamkeit der eingearbeiteten Wirkstoffe und schließlich die Stabilität der Arzneiform.

Pathogene Keime bedeuten eine Infektionsgefahr für die oft vorgeschädigte Haut des Patienten. Mikrobielle Stoffwechselprodukte sind in der Regel toxischer als ihre Ausgangsstufen. Werden Arzneistoffe mikrobiell abgebaut, erleiden sie einen Wirkungsverlust. Durch den von Mikroben verursachten Abbau von Hilfsstoffen, wird die Stabilität der jeweiligen Arzneiform gefährdet.

Untersuchungen von Prof. Mayser, Universitätshautklinik Gießen, konnten zeigen, dass Mikroben sogar Emulgatoren als Substrat bei ihrem zerstörerischen Werk benutzen. Äußere Kennzeichen für eine Kontamination einer wasserhaltigen Zubereitung können recht vielfältig sein:

- Schimmelbildung,
- Ausbildung von Bakterienkolonien,
- Trübungen,
- Ausfällungen,
- Verfärbungen,
- Geruchsveränderungen,
- Gasbildung.

Maßnahmen zur Vermeidung von Kontamination müssen sich sowohl auf die Ausgangsstoffe als auch auf das Herstellungsverfahren und das fertige Produkt erstrecken. Bereits die Ausgangsmaterialien sollten keimarm, wenn möglich sogar keimfrei sein. Das gewählte

Herstellungsverfahren und die Hygiene am Produktionsort müssen keimarme bzw. keimfreie Arzneimittel garantieren können. Kontaminationsgefährdete Vehikelsysteme, wie z. B. wässrige Suspensionen, hydrophile Gele bzw. Hydrogele und hydrophile Emulsionen bzw. O/W-Emulsionen sollten auf jeden Fall konserviert oder zumindest aseptisch zubereitet werden.

9.6 Maßnahmen zur Optimierung der Stabilität

Zusammenfassend sollen die empfehlenswerten Maßnahmen zur Optimierung der Stabilität noch einmal angeführt werden.

- Durch die Einstellung eines optimalen pH-Werts lässt sich die chemische Stabilität von Wirkstoffen besser gewährleisten. Für eine ganze Reihe von Arzneistoffen kann man die Stabilitätsoptima dem Kapitel „Codex dermatologischer Wirkstoffe“ [23] entnehmen. Einen zusammenfassenden Überblick gibt ■ Tab. 9.2.
- Der negative Einfluss von Sauerstoff und Licht wird am besten durch die geeignete Auswahl von Packmitteln, wie z. B. Aluminiumtuben oder braunes Glas vermieden.
- Der Zusatz von Antioxidanzien und Synergisten optimiert die Stabilität von empfindlichen Wirkstoffen.
- Die Zugabe von Komplexmitteln verbessert die Stabilität von Hilfsstoffen, wie z. B. Emulgatoren.
- Wässrige Suspensionen können durch den Zusatz von Emulgatoren vom O/W-Typ, von einer O/W-Emulsion oder von hydrophilen Gel- bzw. Hydrogelbildnern stabilisiert werden.
- Wässrige Suspensionen, hydrophile Gele bzw. Hydrogele und hydrophile bzw. O/W-Emulsionen sollten nach Möglichkeit konserviert werden.

■ Tab. 9.2 Stabilitätsoptima von Wirkstoffen

Wirkstoff	pH-Wert	Bemerkungen
Allantoin	6	
Aluminiumchlorid-Hexahydrat	2,3–3,5	
Betamethasondipropionat	4	Lichtempfindlich
Betamethason-17-valerat	3,5	Zuerst Isomerisierung im stark sauren und alkalischen Milieu; dann Hydrolyse
Budesonid	4–5	Oberhalb pH 5 schnelle Zersetzung
Chloramphenicol	7,4–7,8	
	2–7	Lösungen nur 30 Tage stabil bei Raumtemperatur
Chlorhexidindiglucomat	5–8	Wirkungsoptimum pH 8
Clindamycindihydrogenphosphat	3,5–6,5	

■ **Tab. 9.2** Stabilitätsoptima von Wirkstoffen (Fortsetzung)

Wirkstoff	pH-Wert	Bemerkungen
Clioquinol (Vioform®)	Schwach sauer	Licht- und feuchtigkeitsempfindlich
Clobetasol-17-propionat	4–6	Hydrolyse
Clotrimazol	7–8	
Dexamethason	3,0–3,5	Seitenkette bei alkalischem pH oxidationsempfindlich
Dexpanthenol	3–7	
Dithranol (Cignolin®)	Schwach sauer	Oxidationsempfindlich: Oxidationsschutz mit Salicylsäure erforderlich
Erythromycin	8,5	Bei sauren pH-Werten Zersetzung innerhalb weniger Stunden
Ethacridinlactat (Rivanol®)		Lichtempfindlich
Gentamicinsulfat	2–14	Wirkungsoptimum: pH 7,8
Harnstoff	6,2	Lactatpuffer aus dem NRF hinzufügen
Hydrocortison	6–7	Photoinstabil in Ggw. von Metallionen, Sauerstoff und Licht
Hydrocortisonacetat	4,5	Siehe auch unter Hydrocortison; Hydrolyse
Metronidazol	4–6	
Nystatin	5–7	Lichtempfindlich; wässrige Lösung 1 Woche haltbar im Kühlschrank
Oxytetracyclin-HCl	2	Wirkungsoptimum pH 5,5–6,5
Prednisolon	Siehe Hydrocortison	Physikalisch instabil: Kristallbildung in wasserreichen Medien; photoinstabil: UV-Licht (Ring A)
Prednisolonacetat	Siehe Hydrocortisonacetat	Hydrolyse des Esters
Resorcin*		Instabil: Licht, Luft
Tetracain-HCl	3–4–6	
Tetracyclin-HCl		Wirkungsoptimum: pH 6,1–6,6 Wasserhaltige Vehikel: 7 Tage haltbar im Kühlschrank

■ **Tab. 9.2** Stabilitätsoptima von Wirkstoffen (Fortsetzung)

Wirkstoff	pH-Wert	Bemerkungen
Tretinoin	5	Photoinstabil (!): Licht, Sauerstoff Antioxidanzien-Zusatz erforderlich; Kristallinität (!) mikronisierte Substanz einsetzen
Triamcinolonacetonid	6,5–7	Ketal-Rest durch Säuren spaltbar
Triclosan	5	Wirksam im Bereich pH 4–8 pH 5: Bakterizidie (= Wirkungs- optimum) pH 8: Bakteriose
Vitamin-A-palmitat	4–6	Stabiler als das Acetat

Quellen: 1) NN., Codex der Augenarzneistoffe und Hilfsstoffe in: Dolder R, Skinner FS, Ophthalmika. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 120–347, 1990

2) Häckh G, Schwarzmüller E, Codex dermatologischer Wirkstoffe in: Niedner R, Ziegenmeyer J, Dermatika. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 315–473, 1992

3) Connors KA, Amidon GL, Stella VJ, Chemical Stability of Pharmaceuticals. John Wiley & Sons New York, Second Edition 1986

4) Fa. Grünenthal, Stolberg

* Diese Stoffe erhielten durch die Kommission B des ehemaligen BGA eine negative Nutzen-Risiko-Bewertung und sollten deshalb nicht mehr in Rezepturen eingesetzt werden.

■ **Tab. 9.3** Paare von Glucocorticoiden und Antibiotika oder Antiseptika

Glucorticoid	pH-Optimum	Antibiotikum/Antiseptikum	pH-Optimum
Triamcinolonacetonid	6,5–7	Erythromycin	8–8,5
Triamcinolonacetonid	6,5–7	Chlorhexidindigluconat	7–8
Hydrocortison	6–7	Chlorhexidindigluconat	7–8
Prednisolon	6–7	Chlorhexidindigluconat	7–8
Betamethason-17-valerat	3,5	Triclosan	5
Dexamethason	3,5	Triclosan	5
Betamethasondipropionat	4	Triclosan	5
Clobetasol-17-propionat	4–6	Triclosan	4
Hydrocortisonacetat	4,5	Triclosan	5
Prednisolonacetat	4,5	Triclosan	5
Prednicarbat	4,5	Triclosan	5
Mometasonfuroat	4–5	Triclosan	5

■ **Tab. 9.4** Paare von Glucocorticoiden und Antimykotika

Glucocorticoid	pH-Optimum	Antimykotikum	pH-Optimum
Triamcinolonacetonid	6,5–7	Clotrimazol	7–8
Hydrocortison	6–7	Clotrimazol	7–8
Prednisolon	6–7	Clotrimazol	7–8
Hydrocortisonacetat	4,5	Miconazolnitrat Nystatin	5
Prednisolonacetat	4,5	Miconazolnitrat Nystatin	5
Betamethason-17-valerat	3,5	Miconazolnitrat Nystatin	5
Dexamethason	3,5	Miconazolnitrat Nystatin	5
Betamethasondipropionat	4	Miconazolnitrat Nystatin	5
Clobetasol-17-propionat	4–6	Miconazolnitrat Nystatin	5
Mometasonfuroat	4–5	Miconazolnitrat Nystatin	5
Prednicarbat	4,5	Miconazolnitrat Nystatin	5



Aufgaben

Stellen Sie fest, welche Instabilitäten in den Rezeptur-Beispielen zu erwarten sind! Optimieren Sie die Formulierungen auf sinnvolle Weise! Wie würden Sie den Verordner über diese Stabilitätsprobleme informieren?

Aufgabe 1

Acidum salicylicum	1,0 g
Clotrimazol	0,5 g
Betamethason-17-valerat	0,05 g
Eucerinum® cum aqua	ad 50,0 g

Aufgabe 2

Vitamin-A-Säure	0,025 g
Erythromycin	1,0 g
Linola® Creme	ad 50,0 g

Antwort zu Aufgabe 1

Analyse: Die Stabilitätsoptima der Wirkstoffe liegen weit auseinander:

- Clotrimazol pH 7,
- Betamethason-17-valerat pH 3,5.

Stellt man das pH-Optimum des einen Wirkstoffs ein, wird automatisch die Stabilität des anderen gefährdet. Überdies erzeugt die Salicylsäure in der hydrophilen Phase der lipophilen Creme bzw. W/O-Creme einen sauren pH von etwa 2. In diesem Milieu wird Clotrimazol hydrolytisch gespalten und somit unwirksam. Die Qualität des Rezepturarzneimittels kann demnach für die gesamte Anwendungsfrist nicht garantiert werden.

Lösung: Wenn der Verordner auf der Kombination der drei Wirkstoffe bestehen sollte, muss Eucerinum® cum aqua gegen wasserfreies Eucerinum® anhydricum ausgetauscht werden. Sinnvoller wäre es, den Wirkstoff mit dem extremsten Stabilitätsoptimum, das Betamethason-17-valerat, aus der Rezeptur herauszunehmen und in einer Extra-Zubereitung anzubieten. Das pH-Optimum wird dann mit einem Citratpuffer in einer Konzentration von 5% eingestellt. Die modifizierte Formulierung sieht so aus:

■ Rezepturbeispiel (optimiert)

Betamethason-17-valerat	0,05 g
Sol. acid. citric. 0,5 %	
Sol. natr. citric. 0,5 %	aa 1,25 g
Eucerinum® cum aqua	ad 50,0 g

Des Weiteren wird die Salicylsäure aus der Rezeptur herausgenommen und ebenfalls in einer Extra-Zubereitung angeboten. Wenn der Verordner auf dem keratoplastischen Effekt der Salicylsäure in Kombination mit Clotrimazol bestehen sollte, kann man ihm den Vorschlag machen, die Salicylsäure gegen Harnstoff auszutauschen. Da Urea in wasserhaltigen Medien eine Zersetzung in seine Ausgangsstoffe erleidet, muss er durch geeignete Maßnahmen davor geschützt werden.

Der in verschiedenen NRF-Vorschriften hierzu benutzte Lactatpuffer scheidet von vorneherein aus, da im sauren Milieu Clotrimazol eine Zersetzung erfährt. Als Alternative kommt die Phosphat-Pufferlösung pH 6,0 R aus der Ph. Eur. in Frage.

Rezepturbeispiel (optimiert)

Clotrimazol	0,5 g
Urea pura	1,0 g
Phosphat-Puffer-Lsg. pH 6 R	2,5 g
Eucerinum® cum aqua	ad 50,0 g

Zunächst wird Clotrimazol mit wenig Paraffinum liquidum angerieben und dann in die Grundlage eingearbeitet. Der Harnstoff wird in dem Phosphat-Puffer kalt gelöst und anschließend in kleinsten Portionen in die Mischung aus Clotrimazol und Eucerinum® cum aqua eingearbeitet. Die Aufbrauchsfrist sollte auf 4 Wochen beschränkt werden, da Eucerin® cum aqua nicht konserviert ist. Eine Nachkonservierung wäre mit Propylenglycol möglich.

Dem Kunden muss gesagt werden, dass die getrennten Zubereitungen nicht gleichzeitig, sondern in einem großen zeitlichen Abstand aufgetragen werden.

Antwort zu Aufgabe 2

Analyse: Die Stabilitätsoptima der beiden Wirkstoffe liegen weit auseinander:

- Vitamin-A-Säure pH 5,
- Erythromycin pH 8,5.

Beim Stabilitätsoptimum von Erythromycin pH 8,5 verliert die Vitamin-A-Säure automatisch einen großen Teil ihrer Wirkung.

Lösung: Beide Wirkstoffe müssen in getrennten Zubereitungen angeboten werden. Nur so können die unterschiedlichen Stabilitätsoptima sachgerecht eingestellt werden.

