

HYDROCORTISONBUTYRAT IN ZINKOXID-CREMES

# Bei Raumtemperatur nicht stabil

Von Mona Abdel-Tawab, Michael Hörnig, Astrid Kaunzinger, Iska Krüger, Holger Latsch und Holger Reimann / Das ZL untersuchte in Zusammenarbeit mit dem Laboratorium des Deutschen Arzneimittel-Codex/Neuen Rezeptur Formulariums (DAC/NRF) Hydrocortisonbutyrat hinsichtlich seiner Stabilität in Zinkoxid-haltigen Zubereitungen. Für das Glucocorticoid reicht die Stabilität in den beiden ausgewählten Grundlagen bei Raumtemperatur für die Apothekenrezeptur nicht aus.

Neben Prednicarbat zählt auch Hydrocortisonbutyrat zu den mittelstark wirksamen topischen Glucocorticoiden (1). Wie andere in C-17-Position veresterte Glucocorticoide weist es eine hohe Rezeptoraffinität auf und ist deutlich stärker wirksam als die C-17,21-Alkoholform des Hydrocortisons. Demgegenüber dürfte das isomere Hydrocortison-21-butytrat praktisch keine Bindung an den Glucocorticoidrezeptor zeigen und könnte allenfalls als topisch schwächer wirksames Prodrug fungieren (1). Hydrocortisonbutyrat wird aufgrund seiner antiphlogistischen und vasokonstriktorischen Eigenschaften zur Behandlung von Dermatosen und Ekzemen bis zu einer Konzentration von 0,1 Prozent in Form von Cremes, Salben und Emulsionen

FÜR SIE UNTERSUCHT ZL

eingesetzt. Wie alle neueren Glucocorticoide mit dem Therapeutischen Index (TIX)  $\geq 2$ , zeichnet sich Hydrocortisonbutyrat durch sein besonders günstiges Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung aus (1, 2). Allerdings

ist diese Zuordnung angezweifelt worden (3). Bei Kombination mit Zinkoxid in Rezepturverordnungen stellt dessen basische Reaktion die Stabilität des Hydrocortisonbutyrats infrage (4). Vor diesem Hintergrund wurden analog der in der PZ 36/2014 erschienenen Stabilitätsuntersuchung zu Rezepturzneimitteln mit Prednicarbat eine hydrophile und eine lipophile Zinkoxid-haltige Cremegrundlage ausgewählt (5). In beiden Cremes sind als weiterer pH-aktiver Bestandteil neben dem basisch reagierenden Zinkoxid ge-

ringe Mengen Citronensäure vorhanden. Im Falle des Hydrophilen Zinkoxid-Liniments 25 % SR stellen sie einen Bestandteil der enthaltenen Nicht-ionischen hydrophilen Creme SR DAC dar, sodass etwa pH 8 resultiert. Im Falle der Weichen Zinkpaste DRF ist Citronensäure eine Komponente im enthaltenen Antioxidanz, Oxynex® 2004. Mit dem potenziometrischen Verfahren wird etwa pH 6 gemessen. Allerdings lässt sich der pH-Wert direkt in den Cremes nicht sicher bestimmen, dies gilt besonders für die lipophile Creme.

## Methodik

Die Prüfmuster mit jeweils 0,1-prozentiger Hydrocortisonbutyrat-Konzentration in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25 % SR (PKH-Ch.-Bez.: 14A020913; im Folgenden bezeichnet als Hydrophile Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid) und in Weicher Zinkpaste DRF (Caelo-Ch.-Bez.: 13198102; im Folgenden bezeichnet als Lipophile Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid) wurden im Laboratorium des NRF mittels Fantaschale und Pistill jeweils in 900-Gramm-Ansätzen hergestellt. Für die Herstellung der hydrophilen Creme wurde der mikrofein gepulverte Wirkstoff (Fagron-Ch.-Bez.: 13A02-NO3) direkt mit Grundlage angerieben. Für die Herstellung der lipophilen Creme wurde er mit Dickflüssigem Paraffin als Anreibemittel nach dem im DAC/NRF-Text I.6.3.2 angegebenen allgemeinen dreistufigen Schema für Suspensionszubereitungen verarbeitet. Jeweils 10 g der Zubereitungen wurden in sechs Aluminiumtuben und drei TopiTec®-beziehungsweise drei Unguator®-Spenderdosen abgefüllt, sodass dem ZL pro Prüfzeitpunkt insgesamt zwölf Muster zur analytischen Prüfung vorlagen. Die Packungen wurden erst wieder zum Zeitpunkt der Prüfung geöffnet.

Die homogene Verteilung des Wirkstoffes wurde direkt nach der Herstellung (Zeitpunkt  $t_0$ ) anhand von sechs Proben von unterschiedlichen Stellen der Fantaschale (zwei oben, zwei in der Mitte und zwei unten) belegt. Als Homogenitätskriterium diente die maximal 5-prozentige Abweichung vom gemeinsamen Mittelwert.

Nach Einlagerung gemäß ICH-Guideline Stability testing of new drug substances and products bei  $25 \pm 2$  °C und  $60 \pm 5$  Prozent relativer Feuchte (6) sowie bei  $2$  bis  $8$  °C im Kühlschrank erfolgte die Bestimmung des Wirkstoff-



Foto: DAC/NRF

Wirkstoffgehalt n = 6	Startzeitpunkt		Nach 4 Wochen bei 25 °C / 60 % r.F.		Nach 3 Monaten bei 25 °C / 60 % r.F.		Nach 3 Monaten bei 2 – 8 °C	
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk
<b>Aluminiumtube</b>	84,1 %	0,4	21,7 %	2,1	0,0 %	0,0	31,8 %	1,8
<b>TOPITEC-Kruke</b>	84,1 %	0,4	15,4 %	33,1	0,0 %	0,0	4,3 %	155,4
<b>UNGUATOR-Kruke</b>	84,1 %	0,4	0,0 %	0,0	0,0 %	0,0	0,0 %	0,0

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

Wirkstoffgehalt n= 6	Startzeitpunkt		Nach 4 Wochen bei 25 °C/ 60 % r.F.		Nach 3 Monaten bei 25 °C/ 60 % r.F.		Nach 3 Monaten bei 2 – 8 °C	
	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk	MW	Vk
Aluminiumtube	93,8 %	0,4	73,9 %	0,3	35,5 %	1,1	89,9 %	0,5
TOPITEC-Kruke	93,8 %	0,4	74,8 %	1,2	35,8 %	2,4	90,6 %	0,6
UNGUATOR-Kruke	93,8 %	0,4	74,0 %	0,6	39,1 %	1,1	90,9 %	0,6

Tabelle 2: Stabilität der lipophilen Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die deklarierte Konzentration. Vk steht für Variationskoeffizient, MW für Mittelwert.

Hydrocortisonbutyrat 0,1% in Hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25%:	Keine Stabilität gewährleistet
Hydrocortisonbutyrat 0,1% in Weicher Zinkpaste DRF	3 Monate bei Lagerung im Kühlschrank (2 bis 8 °C)

Tabelle 3: Haltbarkeitsfristen (Vorschläge für die Verbrauchsfrist)

gehalten nach zwei und vier Wochen sowie nach drei Monaten. Die Stabilität der Rezepturarztmittel wurde als ausreichend angesehen, wenn zum jeweiligen Prüfzeitpunkt der Wirkstoffgehalt zwischen 90 und 110 Prozent des deklarierten Wertes lag.

Die analytische Untersuchung erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik bei 245 nm, wobei zur chromatographischen Abtrennung des Wirkstoffes von der Grundlage eine RP-sphärische C18-Säule als stationäre Phase und eine aus dem Wasser-Methanol-Gemisch (1:3) unter Zusatz von 0,2 Prozent Ameisensäure bestehende mobile Phase verwendet wurde. Die Proben der hydrophilen Creme wurden mithilfe von 2-Propanol, die der lipophilen Creme mit einem Methanol-THF-Gemisch (1:1) bei 50 °C extrahiert.

Schon bei der Entwicklung der analytischen Methode war die Instabilität des Wirkstoffs erkannt worden. So ist davon auszugehen, dass das Hydrocortison-17-butytrat im ersten Schritt zum Hydrocortison-21-butytrat isomerisiert und an-

schließend die Hydrolyse zum Hydrocortison und die Zersetzung zu weiteren Abbauprodukten erfolgt (7, 8).

### Ergebnisse

Bedingt durch die umfangreiche Herstellung konnte die analytische Untersu-

chung der hydrophilen Creme zum Prüfzeitpunkt  $t_0$  erst einen Tag nach der Herstellung durchgeführt werden. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde der weit unter der Spezifikationsuntergrenze von 90,0 Prozent liegende Durchschnittsgehalt von  $84,1 \pm 0,7$  Prozent ermittelt.

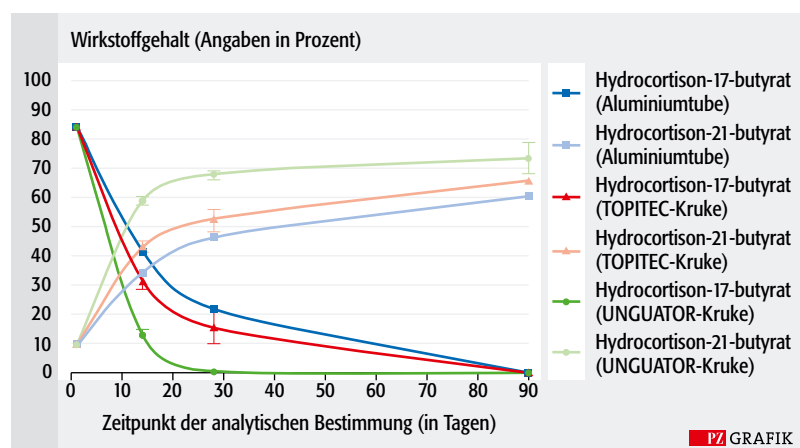


Abbildung: Zeitlicher Verlauf der auf molarer Basis normierten Mengen an Hydrocortison-17-butytrat und Hydrocortison-21-butytrat in Hydrophiler Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid bei Lagerung bei 25 °C und 60 Prozent r. F.

Unabhängig von der Art des Packmittels und den Lagerungsbedingungen konnte bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ein kontinuierlicher Abbau des Hydrocortisonbutyrat nachgewiesen werden. Die Abbildung zeigt einen beispielhaften zeitlichen Verlauf der auf molarer Basis normierten Mengen an Hydrocortison-17-butytrat und Hydrocortison-21-butytrat. Die Summe dieser Bestandteile liegt wegen weiterer Abbauprodukte nach drei Monaten unterhalb des zum Prüfzeitpunkt  $t_0$  ermittelten Wirkstoffgehalts.

Die analytische Untersuchung der Lipophilen Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid ergab zum Prüfzeitpunkt  $t_0$  im Mittel einen Wirkstoffgehalt von  $93,8 \pm 0,8$  Prozent des deklarierten Wertes. Wie bei der hydrophilen Creme erfolgte die Gehaltsbestimmung erst einen Tag nach der Herstellung, sodass auch hier eine Mindering des Wirkstoffgehaltes erwartet werden konnte. Diese war jedoch weniger stark ausgeprägt als bei der O/W-Zubereitung. Dennoch zeigte sich auch

bei der lipophilen Creme im Verlauf der Stabilitätsuntersuchungen ein starker Wirkstoffverlust (Tabelle 2).

So sinkt in der lipophilen Creme unabhängig von der Art des Packmittels die Konzentration an Hydrocortisonbutyrat im Verlauf des dreimonatigen Untersuchungszeitraumes auf 35 bis 40 Prozent des deklarierten Gehaltes. Im Vergleich zur hydrophilen Creme ist damit die Konzentrationsabnahme in der lipophilen Creme weniger stark ausgeprägt. Es ist unklar, ob dies auch mit dem geringeren Wassergehalt von nur rund 10 Prozent oder mit den unterschiedlichen pH-Werten zusammenhängt.

Bei Lagerung der Lipophilen Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,1 % mit Zinkoxid im Kühlschrank wurde nach drei Monaten in allen drei Packmitteln ein Wirkstoffgehalt von rund 90 Prozent nachgewiesen. Offensichtlich scheint die Kühlschranklagerung die Isomerisierungs- und Zersetzungsprozesse erheblich zu verzögern, sodass die Angabe der Verwendbarkeitsfrist von drei

Monaten bei Lagerung im Kühlschrank für diese Zubereitung vertretbar erscheint.

### Zusammenfassung

In der Regel sind an der C-17-Position veresterte Glucocorticoide wirksamer als an der C-21-Position veresterte Glucocorticoide. Letztere zeigen praktisch keine Bindung an den Glucocorticoid-Rezeptor, weshalb sie als Prodrug aufgefasst werden. Vor diesem Hintergrund sind sowohl für die Zinkoxid-haltige Hydrophile Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,25 % als auch für die Zinkoxid-haltige Lipophile Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,25 % über den untersuchten Zeitraum von drei Monaten weder die chemische Stabilität noch die volle therapeutische Wirksamkeit gegeben. Lediglich die Lipophile Hydrocortisonbutyrat-Creme 0,25 % mit Zinkoxid erweist sich bei Lagerung im Kühlschrank für drei Monate als stabil. /

Literatur bei Verfassern

## Literatur:

- 1) Högger, P., Rationaler Einsatz in der Dermatologie. Glucocorticoidhaltige Magistralrezepturen, Pharm. Unserer Zt. 39 (2010) 293–299.
- 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/II\\_glukokortikoide.pdf](http://www.derma.de/fileadmin/derma/pdfs/II_glukokortikoide.pdf). Lesedatum 17.11.2014.
- 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.
- 4) Gander, B., Kloeti, F., Stability of corticosteroids in zinc oxid-containing hydrophilic paste and lipophilic ointment, Eur. J. Pharm. Biopharm. 37 (1991) 64–68.
- 5) Abdel-Tawab, M., et al., Prednicarbat in Zinkoxid-haltigen Cremes, Pharm. Ztg. 159 (2014) 2800–2802.
- 6) 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](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf) oder [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000431.jsp&mid=WC0b01ac0580029593#Stability](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000431.jsp&mid=WC0b01ac0580029593#Stability). Lesedatum 17.11.2014.
- 7) Yip, Y. W., Li Wan Po, A., Irwin, W. J., Kinetics of decomposition and formulation of hydrocortisone butyrate in semi-aqueous and gel systems, J. Pharm. Sci. 72 (1983) 776–781.
- 8) Rabouan-Guyon, S. M., Fauvaud, C. M., Courtois, P. Y., Barthes, D. M., Hydrocortisone 17-butyrate degradation in the presence of micro-organisms, J. Clin. Pharm. Ther. 22 (1997) 53–59.