

Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Deutschland

Topische Verfügbarkeit von Hydrocortisonacetat aus handelsüblichen halbfesten Formulierungen

R. H. H. NEUBERT, A. PÖTZSCH

Eingegangen am 12. Dezember 2003, angenommen am 14. Januar 2004

*Prof. Dr. R. H. H. Neubert, Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Wolfgang-Langenbeck-Str. 4, D-06120 Halle/Saale, Germany
neubert@pharmazie.uni-halle.de*

Pharmazie 59: 472–474 (2004)

In der vorliegenden Studie wurde die Freisetzung des Hydrocortisonacetats (HC-acetat) aus drei rezeptfreien halbfesten Präparaten (Ebenol[®]-Salbe, Soventol[®] HC Creme und Fenistil[®] Hydrocortison Salbe) auf Basis unterschiedlicher Salbengrundlagen mithilfe eines in der Literatur beschriebenen Mehrschichtmembranmodells untersucht. Die Formulierungen differieren deutlich hinsichtlich des Ausmaßes und der Geschwindigkeit der Freigabe, d. h. der topischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs. Während die Soventol[®] HC Creme relativ schnell das höchste Ausmaß der Liberation erreicht hat, zeigt die Fenistil[®] Hydrocortison Salbe eine verzögerte Freisetzung. Die Liberation des HC-acetats der Ebenol[®]-Salbe liegt zwischen den beiden anderen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Soventol[®] HC Creme eine kürzere mittlere Liberationszeit (MDT) sowie eine größere topische Verfügbarkeit des HC-acetats aufweist als die beiden anderen Formulierungen.

Liberation of hydrocortisone acetate from different commercial formulations

In this article the release of hydrocortisone acetate (HC-acetate) from three commercial semisolid formulations (Ebenol[®]-ointment, Soventol[®] HC cream and Fenistil[®] hydrocortisone ointment) was measured by means of a multilayer membrane system (MLMS) described in the literature. The formulations are different regarding rate and extent of the release of HC-acetate. The release of HC-acetate from the Soventol[®] HC cream is very fast and results in high topical availability. In contrast, HC-acetate shows a sustained release from the Fenistil[®] hydrocortisone ointment. The release of HC-acetate from the Ebenol[®]-ointment is between that of the Soventol[®] HC cream and that of the Fenistil[®]-ointment. In summary, HC-acetate shows a shorter mean liberation time (MDT) and a higher topical availability from Soventol[®] HC cream in comparison to the other formulations studied.

1. Einleitung

Die pharmazeutische Verfügbarkeit von Arzneistoffen ist ein wichtiger Qualitätsparameter der Arzneiform. Während für feste Arzneiformen bereits standardisierte Methoden (Rührblattapparat, Drehkörbchenmethode und Durchflusszelle) existieren, die Eingang in die Arzneibücher gefunden haben, stehen solche Methoden für halbfeste Arzneiformen noch nicht zur Verfügung. Die topische Verfügbarkeit ist jedoch eine wichtige Voraussetzung für eine ausreichende Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes.

Für die Bestimmung der topischen Verfügbarkeit von Arzneistoffen aus halbfesten Formulierungen wurde aber eine Reihe von Modellmethoden entwickelt, die in der Literatur beschrieben wurden (Neubert und Wohlrab 1990; Rege et al. 1998). In den letzten Jahren wurde zu diesem Zweck ein Mehrschichtmembranmodell (MSMM) beschrieben, das intensiv zur Bestimmung der Freisetzung von Arzneistoffen aus halbfesten Formulierungen eingesetzt wurde

(Bendas et al. 1993, 1995; Neubert et al. 1991, 1993, 1995; Matschiner et al. 1995; Schendzielorz et al. 1999). Ziel dieser Untersuchungen war es, die topische Verfügbarkeit des Wirkstoffes Hydrocortisonacetat (HC-acetat) aus den halbfesten Formulierungen Ebenol[®]-Salbe, Soventol[®] HC Creme und Fenistil[®] Hydrocortison Salbe mit dem MSMM zu ermitteln. Bei diesen Formulierungen handelt es sich um handelsübliche rezeptfreie topische Glucocorticoid-Zubereitungen.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die freigesetzte Gesamtmenge des HC-acetates aus der Ebenol[®]-Salbe steigt von 16,4 % nach 30 min auf 20,4 % nach 60 min und zeigt mit 53,7 % nach 300 min eine Gleichverteilung in den einzelnen Membranen (Abb.1). Die freigesetzte Menge des HC-acetates aus der Soventol[®] HC Creme steigt von 51,8 % nach 30 min leicht auf

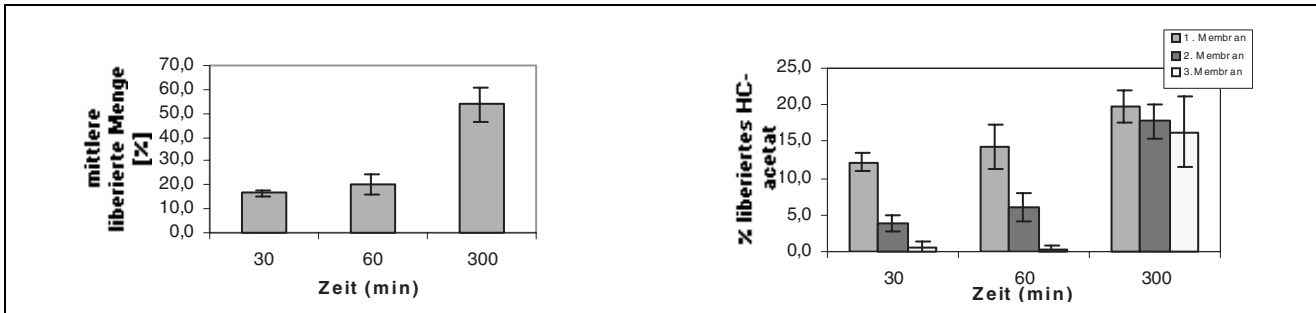


Abb. 1: Freisetzung des Hydrocortisonacetates aus der Ebenol®-Salbe. Gesamtfreisetzung (links), Wirkstoffverteilung in den Membranen (rechts)

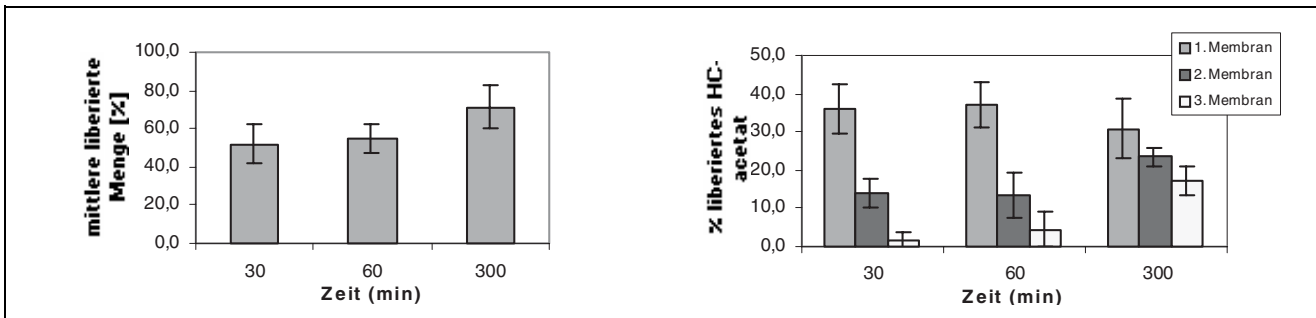


Abb. 2: Freisetzung des Hydrocortisonacetats aus der Soventol® HC Creme. Gesamtfreisetzung (links), Wirkstoffverteilung in den Membranen (rechts)

54,9 % nach 60 min und erreicht nach 300 min mit 71,3 % ein Maximum. Eine zunehmende Gleichverteilung des Wirkstoffes in den einzelnen Membranen tritt ein (Abb. 2).

Die freigesetzte Menge des HC-acetates aus der Fenistil® Hydrocortison Salbe steigt von 0,9 % nach 30 min auf 17,5 % nach 60 min und zeigt nach 300 min mit 31,5 % ebenfalls die Tendenz zur Gleichverteilung in den einzelnen Membranen (Abb. 3).

Um die Freisetzungsergebnisse der untersuchten halbfesten HC-acetat-Zubereitungen vergleichbar zu machen, wurde die AUC bestimmt, welche ein quantitativer Parameter für den penetrierten Anteil eines gegebenen Stoffes, d. h. für topische Arzneistoffverfügbarkeit ist. Als weiterer Parameter wurde die ABC ermittelt. Sie gibt die in der Formulierung zurückbleibende Menge des HC-acetates an, d. h. je kleiner die ABC, desto besser liberiert das HC-acetat aus der Formulierung. Außerdem wurde die mittlere Liberationszeit (MDT) berechnet. Die AUC- bzw. ABC- als auch die MDT-Werte sind in der Tabelle zusammengefasst.

Wie die MDT-Werte in der Tabelle zeigen, wird HC-acetat aus der Soventol® HC Creme mit signifikant höherer Geschwindigkeit freigesetzt. Bereits nach 30 min werden hier Liberationswerte von ca. 50 % der verfügbaren Arzneistoffmenge erreicht, die auf ca. 70 % nach 300 min ansteigen.

Im Vergleich dazu werden aus Ebenol®-Salbe ca. 15 % nach 30 min an penetriertem Arzneistoff gefunden, ca. 50 % nach 300 min. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes ist aus der Fenistil® Hydrocortison Salbe am geringsten (siehe MDT-Werte in der Tabelle). Die gleiche Tendenz zeigt die topische Verfügbarkeit des HC-acetats aus den untersuchten halbfesten Zubereitungen. Die Gegenüberstellung der berechneten AUC- und ABC-Werte zeigt, dass die topische Verfügbarkeit des HC-acetates in der Reihenfolge Fenistil® Hydrocortison Salbe < Ebenol®-Salbe < Soventol® HC Creme zunimmt. Daraus folgt, dass das Bestreben des HC-acetats aus der Formulierung in einen lipophilen Akzeptor, der die lipophilen Strukturen des Stratum corneum nachbildet, zu penetrieren, im Fall der Soventol® HC Creme am ausgeprägtesten ist.

Tabelle: AUC-, ABC- und MDT-Werte des Hydrocortisonacetats bei Untersuchung der genannten Formulierungen

Formulierung	AUC ± SD (% · min)	ABC ± SD (% · min)	MDT = ABC/M ₀ (min)
Ebenol®-Salbe	9627 ± 517	20373 ± 517	385 ± 55
Soventol® HC Creme	17526 ± 1856	12473 ± 1856	180 ± 49
Fenistil®-Salbe	6169 ± 1231	23830 ± 1231	804 ± 271

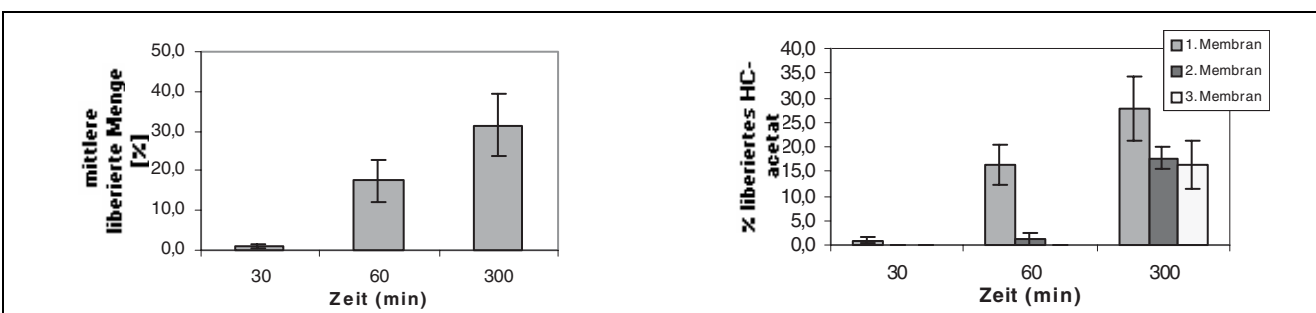


Abb. 3: Freisetzung des Hydrocortisonacetats aus Fenistil® Hydrocortison Salbe. Gesamtfreisetzung (links), Wirkstoffverteilung in den Membranen (rechts)

3. Experimenteller Teil

3.1. Materialien

Acetonitril wurde von der Firma Mallinckrodt Baker BV, Deventer, Niederlande, Ethanol von der Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, Offenbach, Deutschland, Ether von der Firma Kraemer & Martin, Sankt Augustin, Deutschland, und Dodecanol wurde von der Firma Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland, bezogen. Hydrocortisonacetat und Collodiumlösung, 4%ig (DAC 99) wurden von der Firma Caelo, Hilden, Deutschland bezogen.

3.2. Analytik

Die Analyse des Hydrocortisonacetats in den einzelnen Membranen des MSMM erfolgte mittels einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Eschborn, Deutschland), die mit der Pumpe Delta 600, einem Säulenofen, dem Autosampler 717 plus und dem PAD 2996 ausgestattet war. Als stationäre Phase wurde eine Nucleosil 100-Säule C 18, 120 × 4 mm, 5 µm der Firma Knauer, Berlin, Deutschland, eingesetzt. Als mobile Phase wurde ein Gemisch von Acetonitril-Wasser (40:60 V/V) verwendet. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 244 nm (Retentionszeit $t_R = 5,6$ min), einem Fluss von 1,0 ml/min, einer Temperatur von 30 °C und einer Gesamtlaufzeit von 10 Minuten unter isokratischen Konditionen.

3.3. Verwendete Formulierungen

Ebenol[®]-Salbe, Soventol[®] HC Creme und Fenistil[®] Hydrocortison Salbe enthalten jeweils 0,25% Hydrocortisonacetat.

3.4. Freisetzungsuntersuchungen

Als Freisetzungsmodell wurde das Mehrschichtmembranmodell (MSMM) eingesetzt (Bendas et al. 1993, 1995; Neubert et al. 1991, 1993, 1995; Matschiner et al. 1995; Schendzielorz et al. 1999), wobei jede Zelle drei Dodecanolmembranen enthielt. Die Herstellung der Membranen erfolgte aus einer Mischung von 4,0 g Dodecanol, 96,0 g Ether-Ethanol-Gemisch (8,5:1,5 V/V) und 100,0 g Collodiumlösung 4%ig (DAC 1997). Die Dodecanol-Collodium-Membranen wurden mit Hilfe eines Filmziehgerätes mit verstellbarem Spalt auf einer Glasplatte hergestellt (Mechanische Werkstatt des Fachbereiches Pharmazie der Martin-Luther-Universität).

Nach der Versuchszeit bei 32 °C wurde die erste Membran vom Salbenrückstand befreit, die einzelnen Membranen getrennt und anschließend der Wirkstoff aus den Membranen extrahiert. Dies erfolgte jeweils mit 2,0 ml Methanol/Wasser (80/20 V/V) nach 10 minütiger Behandlung in einem auf 40 °C temperierten Ultraschallbad. Nach Filtration der Proben wurde der Wirkstoffgehalt mit HPLC (siehe Abschnitt 3.2.) bestimmt. Es wurden jeweils fünf Parallelbestimmungen durchgeführt.

Zur Charakterisierung der topischen Verfügbarkeit wurden die Flächen zwischen (ABC) und unter (AUC) der Kurve – freigesetzte Menge gegen die Zeit bestimmt und daraus die mittlere Auflösungszeit (MDT) berechnet.

Literatur

- Bendas B, Schmalfuß U, Neubert RHH (1995) Influence of propylene glycol as cosolvent on mechanisms of drug transport from hydrogels. *Int J Pharm* 116: 19–30.
- Bendas B, Göpferich A, Lee G, Neubert RHH (1993) Study of *in vitro* penetration of betamethasone-17-valerate from solution type gels into the multilayer membrane system. *Pharmazie* 48: 199–201.
- Matschiner S, Neubert RHH, Wohlrab W (1995) Optimization of topical erythromycin formulations by ion pairing. *Skin Pharmacol* 8: 319–325.
- Neubert RHH, Wohlrab W (1990) *In vitro* methods for the biopharmaceutical evaluation of topical formulations. *Acta Pharm Techn* 36: 197–206.
- Neubert RHH, Bendas B, Wohlrab W (1991) Use of a multilayer membrane system and excised human skin for studying topical availability of glucocorticoids. *Europ J Pharm Biopharm* 38: 11–16.
- Neubert RHH, Winter K, Bendas B (1993) Bestimmung der Arzneistoffverfügbarkeit aus kommerziellen, topischen Zubereitungen mit dem Mehrschichtmembranmodell. *Pharmazie* 48: 54–56.
- Neubert RHH, Wohlrab W, Bendas C (1995) Modelling of drug penetration into human skin using a multilayer membrane system. *Skin Pharmacol* 8: 119–129.
- Rege PR, Vilivalam VD, Collins CC (1998) Development in release testing of topical dosage forms: use of the Enhancer callTM with automated sampling. *J Pharm Biomed Anal* 17: 1225.
- Schendzielorz A, Hanh BD, Neubert RHH, Wartewig S (1999) Penetration studies of clotrimazole from semisolid formulations using step-scan F-IR photoacoustic spectroscopy. *Pharm Res* 16: 42–45.