

Optimierung der Herstellung einer halbfesten Tretinoin-Zubereitung zur Applikation auf die Mundschleimhaut



E. Huber, M. Timmermann, U. Lössch, R. Loosli, A. Reichert, R. Werner, S. Deuster
Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel

Ausgangslage

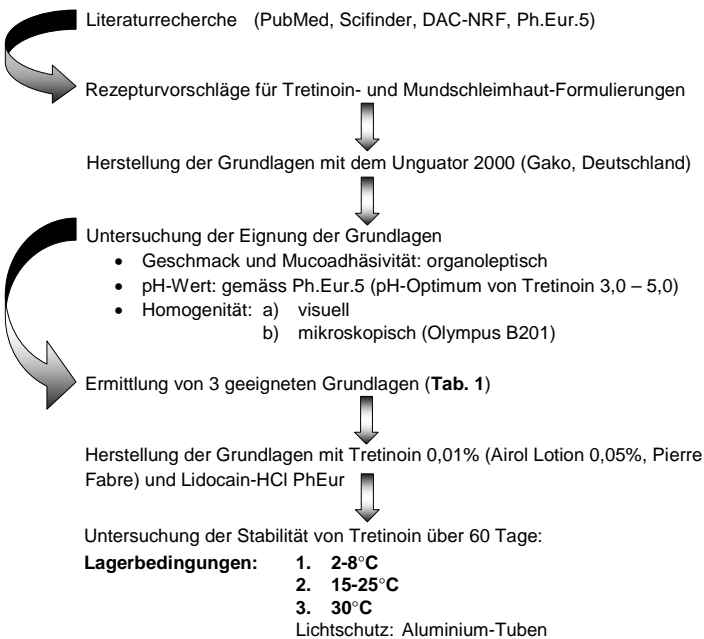
Tretinoin wird zur Behandlung von *Lichen ruber mucosae* und *Hyperkeratosen* der Mundschleimhaut eingesetzt. Da im Handel keine tretinoinhaltigen Fertigarzneimittel zur Applikation auf die Mundschleimhaut erhältlich sind, wird von der Spital-Pharmazie (SPH) ein mucoadhäsives Oleogel auf Basis von raffiniertem Erdnussöl mit hochdisperssem Siliciumdioxid (SiO_2) als Gerüstbildner hergestellt. Weitere Komponenten des Gels sind Lidocain zur Schmerzstillung sowie Saccharin-Natrium und süßes Orangenschalenöl zur Maskierung des unangenehmen Geschmacks.

Auf Grund der Licht-, Wärme- und Oxidationsempfindlichkeit des Tretinoin weist das

Gel nur eine ungenügende Stabilität auf. Eine maximale Haltbarkeit des Gels von 5 Monaten resultiert nur bei Tiefkühlagerung ($\leq -15^\circ\text{C}$). Nach Entnahme des Gels aus dem Tiefkühler ist eine Lagerung von 2 Monaten bei $2-8^\circ\text{C}$ möglich, sofern die maximale Haltbarkeitsfrist noch nicht erreicht wurde.

Die Handhabung bei unterschiedlichen Lagertemperaturen ist sowohl für die SPH, als auch für Pflegestationen und Patienten unpraktisch. Ziel war es, eine stabilere Tretinoin-Formulierung mit einer Haltbarkeit von mindestens 6 Monaten bei $2-8^\circ\text{C}$ zu finden.

Material und Methoden



Formulierung	Bezeichnung	Inhaltsstoff	Funktion
Formulierung 1 (Oleogel):	raffiniertes Erdnussöl	PhEur	Gelgrundlage
	hochdisperses SiO_2	PhEur	Gerüstbildner
	Butylhydroxytoluol (BHT)		Antioxidans
Formulierung 2 (Haftpaste):	hydrophobes Basisgel	DAC	Grundlage
	Methylhydroxypropylcellulose	PhEur	Quellmittel
	BHT		Antioxidans
Formulierung 3 (Hydrogel):	Gereinigtes Wasser		
	Carbopol 974p		Gerüstbildner
	NaOH 1M		
	Kaliumsorbat	PhEur	Konservierung
	Citronensäure Monohydrat	PhEur	pH-Einstellung
	BHT		Antioxidans

Analytik	
Quantifizierung des Tretinoin mittels HPLC:	
HPLC-Bedingungen:Gerät:	LaChrome, Merck HITACHI
Säule:	C18
Detektion:	DAD 356nm
Injektionsvolumen:	10µl
Mobile Phase:	Essigsäure/Methanol/Wasser
Flussrate:	0,8ml/min

Ergebnisse

- In der **Formulierung 1** war der Wirkstoff Tretinoin bei Lagertemperaturen von $2-8^\circ\text{C}$ (**Abb. 1**), $15-25^\circ\text{C}$ (**Abb. 2**) und 30°C (**Abb. 3**) stabil. Der Tretinoingehalt lag über den gesamten Untersuchungszeitraum bei $100 \pm 3\%$ des Ausgangsgehaltes.
- Bei der **Formulierung 2** sank der Tretinoingehalt bei allen Lagertemperaturen deutlich ab (**Abb. 1, 2, 3**). Bereits nach 36 Tagen war der Gehalt bei $2-8^\circ\text{C}$ um

35% gesunken (**Abb. 1**). Die Stabilitätsuntersuchung wurde daraufhin abgebrochen.

- In **Formulierung 3** war Tretinoin bei einer Lagerung im Kühlschrank bei $2-8^\circ\text{C}$ stabil (**Abb. 1**). Eine Lagerung bei höheren Temperaturen bewirkte eine deutliche Abnahme des Tretinoin von 21% bei $15-25^\circ\text{C}$ (**Abb. 2**) und 46% bei 30°C (**Abb. 3**).

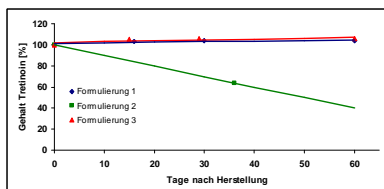


Abb. 1 Lagerung bei $2-8^\circ\text{C}$

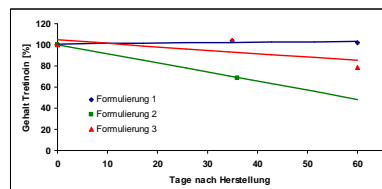


Abb. 2 Lagerung bei $15-25^\circ\text{C}$

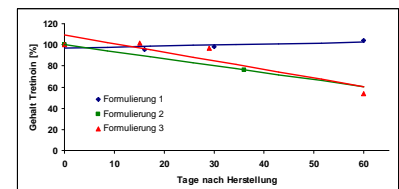


Abb. 3 Lagerung bei 30°C

Konklusionen

- Die Quantifizierung des Tretinoingehaltes in den unterschiedlichen Formulierungen über 60 Tage ergab erste Informationen über dessen Stabilität.
- Die bisherige Formulierung auf der Basis von raffiniertem Erdnussöl und hochdisperssem SiO_2 konnte durch den Zusatz des Antioxidans BHT stabilisiert (Formulierung 1).
- Die Haftpaste aus hydrophobem Basisgel DAC mit 20% Methylhydroxypropylcellulose und BHT (Formulierung 2) ist als Grundlage nicht geeignet.

- Das Hydrogel mit Carbopol 974p als Gerüstbildner (Formulierung 3) erfüllte für die Lagertemperatur von $2-8^\circ\text{C}$ die Stabilitätsanforderung. Eine Lagerung bei Raumtemperatur ist nicht möglich.

➔ Für die Ermittlung der angestrebten Stabilität von 6 Monaten wird der Tretinoingehalt in den Formulierungen 1 und 3 bei der Lagertemperatur $2-8^\circ\text{C}$ an 3 Testchargen weiter untersucht.

Korrespondenzadresse:

Dr. Meike Timmermann
Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie
Spitalstrasse 26
CH-4031 Basel
mtimmermann@uhbs.ch