

Qualität von dermalen Präparatemonographien der Schweizerischen Pharmakopöe – Aktuelle Entwicklung

Bruno Gander, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften



Interessenskonflikte mit Bezug auf den Inhalt des Vortrags

- Finanzielle oder Eigentümerinteressen:
 - Keine
- Tätigkeiten für die pharmazeutische Industrie und andere Firmen des Gesundheitssystems:
 - Keine
- Sonstige Mitgliedschaften:
 - Mitglied von pharmaSuisse, GSIA, APV, CRS (Controlled Release Society, Pharm. Gesellschaft Zürich)

Inhalt



- Bedeutung von Salbengrundlagen
- «*Lege artis*» Qualitätsanforderungen an Präparatemonographien
- «*Lege artis*» Nomenklatur
- «*Lege artis*» Herstellung
- «*Lege artis*» Prüfungen
- «*Lege artis*» Lagerung
- Bedarf / Revisionsbedarf

*«Schmierer und salben hilft allenthalben,
hilft's nicht beim Mädchen, hilft's doch beim Rädchen»*

Grundlage beeinflusst die Wirkung

Art der Grundlage	Hydro-/Lipophilie		Wirkung der Grundlage auf die Haut					Zustand der Dermatose	
	Wassergehalt	Fettgehalt	Wirkstoffpenetration	Anti-exsudativ	Aus-trocknend	Kühlend	Hydratisierend		Mazerierend
Feuchter Umschlag	High	Low	High	Low	Low	High	Low	Low	Akut nässend
Flüssigkeit	High	Low	High	Low	Low	High	Low	Low	Akut
Schüttelmixtu	High	Low	High	Low	Low	High	Low	Low	Subakut
OW-Emulsion	High	Low	High	Low	Low	High	Low	Low	Subchronisch
WO-Emulsion	High	Low	High	Low	Low	High	Low	Low	Subchronisch
Paste	High	Low	High	Low	Low	High	Low	Low	Subchronisch
Fettsalbe	Low	High	Low	High	High	Low	High	High	Chronisch
Lipogel	Low	High	Low	High	High	Low	High	High	Chronisch
Kohlenwasserstoff Gel	Low	High	Low	High	High	Low	High	High	Chronisch hyperkeratotisch

R. Daniels und U. Knie, JDDG, 5(5) 367-383 (2007);

Nach: R. Niedner, Grundprinzipien in der dermatologischen Therapie. In: Niedner, Ziegenmeyer (Eds) Dermatika. Stuttgart: WVG, 1992; 37-52.

«Schmierens und salben hilft allenthalben, hilft's nicht beim Mädchen, hilft's doch beim Rädchen»

Grundlage besitzt Eigenwirkung

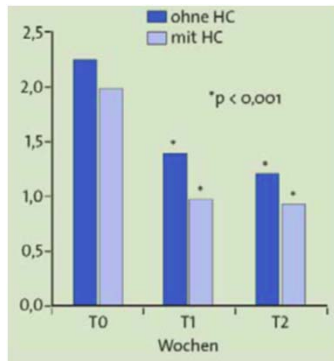


Abb. 1. Wasser-in-Öl(WO)-Emulsion mit und ohne Hydrokortison (HC) bei Neurodermitis – Scoring durch Arzt.

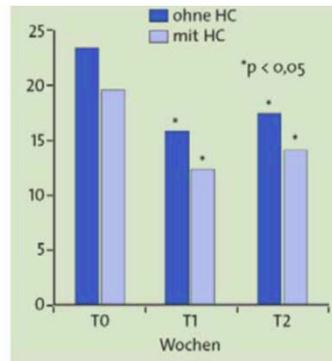


Abb. 2. WO-Emulsion mit und ohne HC bei Neurodermitis – Transepidermaler Wasserverlust (TEWL).

Gehring W, Vehikel: Überraschungen aus dem Labor; Hautnah Dermatologie 3: 155 (2003)

Weshalb Präparate-monographien?

- ❖ Herstellung nach *Formula officinalis* - zulassungsbefreit
- ❖ Qualität dank «*lege artis*» Herstellung und Prüfung
- ❖ «*Lege artis*»? → «Stand Wissenschaft und Technik»
- ❖ «*Lege artis*» Herstellung ?
- ❖ «*Lege artis*» Prüfungen auf Identität, Reinheit, Gehalt, Funktionalität ?
- ❖ «*Lege artis*» Lagerung ?

Halbfeste, dermale Präparatemonographien

Ph. Helv. 11 (2012)

Grundlagen: 10

Lanolinum
Macrogoli unguentum
Unguentum cetylicum
Ung. cetylicum cum aqua
Ung. hydrophilicum anionicum
Ung. hydrophilicum non ionogenicum
Ung. leniens
Ung. ophthalmicum emulsificans
Ung. ophthalmicum simplex
Ung. stearanicum
(Ung. Refrigerans, Ph.Helv. VI)

Arzneistoffhaltige Präparate: 11

Camphorae unguentum
Gelatina zinci dura
Kaolini pasta glycerolata
Linimentum gaultheriae comp.
Linimentum salicylatum comp.
Linimentum saponato-camphoratum liquidum
Linimentum terebinthinae comp.
Unguentum salicylicum comp.
Zinci pasta 25%
Zinci pasta mollis
Zinci unguentum

Ph. Helv. VI (1972)

Arzneistoffhaltige Präparate (zusätzlich zu jenen in Ph. Helv. 11): 23

Gelatina zinci molla
Pasta boli glycerolata
Pasta zinci 25% cum acido salicylico 2%
Ung. acidi borici
Ung. broncho-resorbens
Ung. cantharidis ad usum vet.
Ung. capsici comp.
Ung. hydrargi chlorati amidati 10%
Ung. hydrargi oxidati flavi 5%
Ung. hydrocortisoni acetylati 1%
Ung. kalii iodati 10%
Ung. plombi stearinici
Ung. resinosum
Ung. salicylatum comp.
Ung. undecylenicum

Halbfeste, dermale Präparatemonographien (Ph.Helv. 11)

Grundlagen

Lanolinum
Macrogoli unguentum
Unguentum cetylicum
Ung. cetylicum cum aqua
Ung. hydrophilicum anionicum
Ung. hydrophilicum non ionogenicum
Ung. leniens
Ung. ophthalmicum emulsificans
Ung. ophthalmicum simplex
Ung. stearanicum

Arzneistoffhaltige Präparate

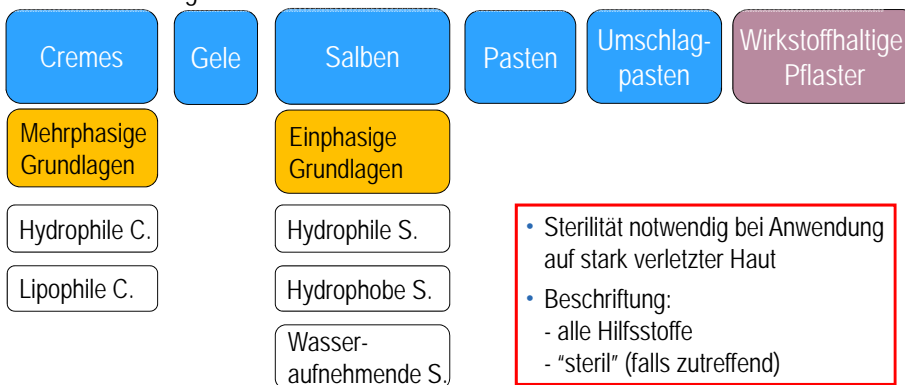
Camphorae unguentum	Linimentum terebinthinae comp.
Gelatina zinci dura	Unguentum salicylicum comp.
Kaolini pasta glycerolata	Zinci pasta 25%
Linimentum gaultheriae comp.	Zinci pasta mollis
Linimentum salicylatum comp.	Zinci unguentum
Linimentum saponato-camphoratum liq.	

- ❖ «*Lege artis*» Nomenklatur?
- ❖ «*Lege artis*» Herstellung
- ❖ «*Lege artis*» Prüfungen?
- ❖ «*Lege artis*» Lagerung?
- ❖ Bedarf?

«*Lege artis*» Nomenklatur

Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung (Ph.Eur.)

- sind bestimmt zur lokalen oder transdermalen Wirkstofffreisetzung
- können erweichende oder schützende Wirkung auf die Haut ausüben
- haben homogenes Aussehen



«*Lege artis*» Nomenklatur

Beispiel

11.0/CH 147	
Lanolin	
Lanolinum	
Herstellung	
Wollwachs	70 g
Wasser, Gereinigtes	20 g
Olivennöl, Natives	10 g
Das Wollwachs wird auf dem Wasserbad im nativen Olivennöl geschmolzen. Nach dem Einarbeiten des gereinigten Wassers wird die Mischung kaltgerührt und nach einigen Stunden nochmals durchgemischt.	
Eigenschaften	
Gelblich weiße, geschmeidige Salbe von schwachem, charakteristischem Geruch	
Prüfung auf Identität	
A. 0,4 g Lanolin werden in einem Reagenzglas mit 5 ml Chloroform R gerührt. Die Lösung ist trüb. Nach Zusatz von 0,5 g wasserfreiem Natriumsulfat R wird geschüttelt, wobei die Lösung klar wird.	
B. Wird die bei der Prüfung auf Identität A erhaltene abge-gossene, klare Lösung mit 1 ml Acetanhydrid R und 0,1 ml Schwefelsäure R versetzt, entsteht eine grüne Färbung.	
C. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nach «Identifizierung fester Öle durch Dünnschichtchromatographie» (2.3.2) unter folgenden Bedingungen: Untersuchungslösung: 0,5 g Lanolin werden mit 10 ml Chloroform R zu einer trüben Lösung gerührt. Nach Zusatz von 2 g wasserfreiem Natriumsulfat R wird geschüttelt. Die klare Flüssigkeit wird als Untersuchungslösung verwendet. Referenzlösung a: 1 Tropfen Olivennöl R wird in Chloroform R zu 4 ml gelöst. Referenzlösung b: 0,5 g Wollwachs RV werden in Chloroform R zu 10 ml gelöst. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung sind Flecke erkennbar, die denjenigen im Chromatogramm der Referenzlösung a entsprechen. Diese Flecke fehlen im Chromatogramm der Referenzlösung b.	
Prüfung auf Reinheit	
Säurezahl (2.5.1): höchstens 1,0, mit 5,00 g Lanolin, in 25 ml der vorgeschriebenen Lösungsmittelmischung dispergiert, bestimmt	
Peroxidzahl (2.5.5): höchstens 20	
Trocknungsverlust : 18,0 bis 22,0 Prozent 20,00 g Lanolin werden in einer geeigneten, zusammen mit einem Glasstab tarierten Schale auf dem Wasserbad unter ständigem Rühren bis zur Massekonstanz erhitzt.	
Sulfatfätsche (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 2,0 g Lanolin bestimmt Das Erhitzen auf dem Wasserbad mit 2 ml verdünnter Schwefelsäure R entfällt.	
Lagerung Vor Licht geschützt	

Nomenklatur

- ❖ Tradition: Lanolin
- ❖ *Lege artis*: Lipophile Creme; W/O-Creme
- ❖ *Lege tradartis*: Lipophile Creme Lanolin

«*Lege artis*» Nomenklatur

Beispiel

11.0/CH 280

Nichtionogene hydrophile Salbe
Unguentum hydrophilicum non ionogenicum

Herstellung

Cetylalkohol	10,0 g
Erdnussöl, Hydriertes	20,0 g
Polysorbat 60	5,0 g
Propylenglycol	20,0 g
Wasser, Gereinigtes	zu 100,0 g

Das Polysorbat 60 wird unter Erhitzen bei 80 °C in der Mischung von Propylenglycol und gereinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird portionenweise und unter ständigem Rühren (Rührwerk) der auf 80 °C erhitzten Mischung von Cetylalkohol und hydriertem Erdnussöl zugesetzt; anschließend wird die Mischung kaltgerührt und das verdünnete Wasser ersetzt.

Eigenschaften

Weisse bis fast weisse, fast geruchlose Salbe

Prüfung auf Identität

A. Der bei der «Prüfung auf Identität, C» erhaltene Destillationsrückstand wird mit 50 ml Ethanol 96% R unter Erwärmen auf dem Wasserbad und leichtem Umrühren verflüssigt und weiter erwärmt, bis sich 2 Phasen gebildet haben. Nach 1 h langem Stehen wird die obere, trübe Lösung dekantiert und filtriert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbad vom Ethanol befreit. 1 g Rückstand wird in einem Reagenzglas, das mit einem durchbohrten Stopfen und einem gezogenen Auslassrohr versehen ist, mit 0,5 ml Schwefelsäure R erhitzt, bis sich weisse Dämpfe entwickeln. Werden die Dämpfe durch das Auslassrohr in 1 ml Quecksilberjodid-Lösung R geleitet, entzieht ein reichlicher, weisser, kristalliner Niederschlag.

B. Der bei der «Prüfung auf Identität, A» erhaltene Rückstand wird 2-mal mit je 10 ml Ethanol 96% R gewaschen und mit 50 ml ethanischer Kaliumhydroxid-Lösung (0,5 mol l⁻¹) 30 min lang zum Rückfluss erhitzt. Die versetzte Lösung wird auf dem Wasserbad bis auf 10 ml eingedampft und mit 100 ml Wasser R verdünnt. Die Lösung bleibt klar. Nach Zusatz von 20 ml verdünnter Salzsäure R fällt ein reichlicher, weisser Niederschlag aus, der sich unter Schütteln in 50 ml Ether R vollständig löst.

C. 20 g Salbe werden nach Zusatz von 0,15 ml Silicon-Antischaum-Emulsion RV und einigen Siedesteinen in einem 100-ml-Destillierkoben erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Wassers wird der Destillierkoben vollständig in ein Obad eingetaucht, dessen Temperatur langsam auf 210 °C gesteigert wird. Die übergehenden Anteile werden aufgefangen, wobei die gegen Ende der Destillation im Destillierrohr teilweise erstarrte Masse durch Erwärmen mit der Flamme verflüssigt wird. Das Destillat wird mit 10 ml Wasser R kräftig geschüttelt und anschließend scharf abgerührt. Das Filtrat wird in einer Porzellschale auf dem Wasserbad bis auf etwa 0,3 g eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Pyridin R gelöst. Die Lösung wird mit 2 g fein pulverisiertem Nitrobenzylchlorid R versetzt, 1 min lang zum Sieden erhitzt und unter Schütteln in 15 ml kaltes Wasser R gegossen. Der Niederschlag, der sich gebildet hat, wird auf einem Papierfilter gesammelt, mit 20 ml einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat R sowie mit kaltem Wasser R gewaschen und anschließend getrocknet. Der Niederschlag wird in siedendem Ethanol 80% R gelöst und die helle Lösung filtriert. Beim Einkühlen bilden sich Kristalle, die bei 100 bis 105 °C getrocknet werden. Die Schmelztemperatur (2.2.14) der Kristalle liegt zwischen 123 und 128 °C.

Prüfung auf Reinheit

Wasser (2.5.12): 42,0 bis 48,0 Prozent, mit 0,120 g Salbe nach der Karl-Fischer-Methode bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Salbe bestimmt

Lagerung

Dicht verschlossen

Nomenklatur

❖ *Lege artis*: Nichtionogene hydrophile Creme

«*Lege artis*» Herstellung – Eignung für Kleinbetrieb?

11.0/CH 147

Lanolin
Lanolinum

Herstellung

Wollwachs	70 g
Wasser, Gereinigtes	20 g
Olivénöl, Natives	10 g

Das Wollwachs wird auf dem Wasserbad im nativen Olivénöl geschmolzen. Nach dem Einarbeiten des gereinigten Wassers wird die Mischung kaltgerührt und nach einigen Stunden nochmals durchgemischt.

Eigenschaften

Gelblich weisse, geschmeidige Salbe von schwachem, charakteristischem Geruch

Lanolin, DAB	Cera lanæ cum Aqua composita, OAB	Wasserhaltiges Wollwachs; Ph.Eur.	
Wollwachs	65	Wollwachs	70
Wasser	20	Wasser	20
Paraffin subliq.	15	Paraffin perliq.	10

Komponenten 1 und 3 auf 60 ° C erwärmen; W frisch aufkochen, auf 60 ° C abkühlen, einarbeiten, kalt-rühren; nach 24h nochmals durchrühren

Komp. 1 schmelzen und mit Komp. 3 und 2 so lange verrühren, bis sich vollständig homogene Masse bildet. Nach einigen Stunden nochmals durchrühren

Komponente 1 schmelzen; W portionenweise unter Rühren einarbeiten. Geeignetes Antioxidans kann zugesetzt werden

Kritische Parameter

- **Schmelztemperatur:** 60 ° C; Wassertemperatur: 20 ° C
- **Gerät und Randzonen im Gefäß:** Mörser-Pistill/Schwingbesen; Prozessanlage
- **W-Zugabe:** in kleinen Portionen, v.a. bei manueller Herstellung
- **Kaltrühren:** Dauer/Temperatur; Intervall bis zum Nachrühren mind. 3 h(?)
- **Antioxidans?**

«Lege artis» Herstellung – Eignung für Kleinbetrieb?

11.0/CH 280

Nichtionogene hydrophile Salbe

Unguentum hydrophilicum non ionogenicum

Herstellung

Cetylalkohol 10,0 g
 Erdnussöl, Hydriertes 20,0 g
 Polysorbat 60 5,0 g
 Propylenglycol 20,0 g
 Wasser, Gereinigtes zu 100,0 g

Das Polysorbat 60 wird unter Erhitzen bei 80 °C in der Mischung von Propylenglycol und gereinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird portionenweise und unter ständigem Rühren (Rührwerk) der auf 80 °C erhitzten Mischung von Cetylalkohol und hydriertem Erdnussöl zugesetzt; anschließend wird die Mischung kalträherührt und das verdunstete Wasser ersetzt.

Nichtionische hydrophile Creme, DAB		Basiscreme, B020, DAC/NRF	
Cetylstearylalkohol	10	Cetylalkohol	6
Vaselin, weiss	25	MCT	7.5
Polysorbat 60	5	Vaselin, weiss	25.5
Glycerol 85%	10	Glycerol-monostearat 60	4
		Macrogol-20-glycerolmonostearat	7
		Propylenglycol	10
Wasser	50	Wasser	40

Wasser vorgängig frisch aufkochen; Komponenten 1-3 sowie 4-6 separat auf ca. 70° C erwärmen; W portionenweise in O einarbeiten; kalträherühren; verdampftes Wasser ersetzen; Creme kann mit 0.1% Sorbinsäure oder Paraben konserviert werden.

Komponenten 1-4 sowie 5-7 separat auf 60 ° C erwärmen; W in O ein-emulgieren, kalträherühren; verdunstetes Wasser ersetzen; durch Dreiwalzenstuhl homogenisieren.

Kritische Parameter:

- Temperatur der O- und W-Phasen: 80/70/60° C?
- **Gerät und Randzonen im Gefäss:** Mörser-Pistill/Schwingbesen; Prozessanlage
- **W-Zugabe:** in «Portionen», v.a. bei manueller Herstellung
- **Kalträherühren:** Dauer / Temperatur?
- **Konservierung?**

«Lege artis» Prüfungen – Eignung für Kleinbetrieb?

Lanolin (Ph.Helv. 11/CH 147)

Wollwachs
Wasser, Gereinigtes
Olivenöl, Natives

IDENTITÄT	
A	in Chloroform trüb, nach Zusatz von Natriumsulfat klar
B	Lösung A + Acetanhydrid + Schwefelsäure ==> grün
C	DC-Vergleich mit Wollwachs & Olivenöl

Reaktion nach Liebermann-Burchard auf **Sterine**, nach Bindung des Wassers and Na_2SO_4 (Prüfung A); DAB, ÖAB und Ph.Eur. (Wasserhaltiges Wollwachs) führen Reaktion ohne Trocknungsschritt (Prüfung A) durch.

ÖAB: zusätzliche Identitätsprüfung: Wasserzahl (= Wasseraufnahmevermögen)

Ph.Eur, Prüfung C: Wollwachs in DCM lösen + H_2SO_4 → rote Färbung, untere Phase intensiv fluoreszierend grün

«Lege artis» Prüfungen – Eignung für Kleinbetrieb?

Wollwachs Wasser, Gereinigtes Olivenöl, Natives						
Bezeichnung	Lanolin CH 147 Ph.Helv.	Lanolin, DAB	Cera lanæ cum Aqua composita, Zusammengesetztes wasserhaltiges Wollwachs, ÖAB	Wasserhaltiges Wollwachs, Adeps lanæ cum aqua; Ph.Eur.	Olivenöl Ph.Eur.	Wollwachs PhEur
REINHEIT						
Säurezahl (2.5.1)	max. 1.0			max. 0.8	max. 2.0	1.0
Saueralkalisch reagierende Substanzen (2.4.19)		Grenzprüfung mit Bromthymolblau	Grenzprüfung mit Bromthymolbläufärbung	Grenzprüfung mit Bromthymolblau		gegen Phenolphthalein
Seife		Grenzprüfung: Trübung v. wässr. Extrakt 58-69		67-79		80-105
Verseifungszahl (2.5.6)						
Peroxidzahl (2.5.5)	max. 20	max. 15	max. 15	max. 15	max. 20.0	20
Tropfpunkt unverseifbare Anteile				38-44 °C	max. 1.5%	
Wassergehalt (2.2.32)	18-22% (via Verdampfen)	18-21% (KF)	18-21% (via Verdampfen)	Gehalt an Wollwachs: 72.5-77.5%		0.50%
Sulfatase (2.4.14)	max. 0.1%			max. 0.1%		0.15%
Ammoniumsalz fremde, leicht oxidierbare Stoffe		Farbreaktion mit H ₂ SO ₄ und KMnO ₄	Grenzprüfung mit Läckmuspapier Farbreaktion mit H ₂ SO ₄ und KMnO ₄	Farbreaktion mit H ₂ SO ₄ und KMnO ₄ 115 ppm; Trübung - Vergleichslösung		
Chlorid		Grenzprüfung (100 ppm)	Grenzprüfung			
Glycerin und anorganische Stoffe			Grenzprüfung mit Rückstand von Filtrat			
wasserlösliche (oxidierbare) Substanzen		max. 0.1% (Verdampfung)		max. 1%; Trennung auf Al ₂ O ₃ - Säule und Rückstand von Eluat bestimmen		Farbreaktion mit H ₂ SO ₄ und KMnO ₄ max. 1%; Trennung auf Al ₂ O ₃ -Säule und Rückstand von Eluat bestimmen
Paraffine						

«Lege artis» Funktionalitätsprüfungen und Lagerung?

Bezeichnung	Lanolin CH 147 Ph.Helv.	Lanolin, DAB	Cera lanæ cum Aqua composita, Zusammengesetztes wasserhaltiges Wollwachs, ÖAB	Wasserhaltiges Wollwachs, Adeps lanæ cum aqua; Ph.Eur.	Olivenöl Ph. Eur.	Wollwachs PhEur
UV-absorption (2.2.28)					max. 0.2, bei 270 nm: OD ₂₇₀ /OD ₂₉₅ > 8	
Fettsäurezusammen- setzung (2.4.22)					GC	
Sterole					GC	
Sesamöl					Filtrat + H ₂ SO ₄ => keine bläulich grüne Färbung	
Gehalt an Wollwachs				72.5-77.5% (via Verdampfen v. Wasser)		
FUNKTIONALITÄT						
Wasseraufnahme- vermögen		15g Lanolin + 17g Wasser: keine Phasentrennung		10 g + 20 ml Wasser: keine Phasentrennung		min. 20 g in 10 g
Wasserzahl			150 (=150g Wasser/100 Saibe)			
Lagerung	vor Licht geschützt	vor Licht geschützt	vor Licht geschützt. In gut verschließbarem Gefäss, in Mengen > 500g an kühlem Ort	bei max 25 °C	vor Licht geschützt, in möglichst vollständig gefülltem Behälter, bei max 25 °C	bei max 25 °C

Lanolin, Ph.Helv. 11

Kommentar Ph.Helv. VI

- **Olivenölzusatz** macht Salbe wesentlich geschmeidiger
- **Wasseraufnahmevermögen**: 50%
- Herstellung: es ist wichtig, **vollständig kaltzurühren** und **nach einigen Stunden** nochmals durchzuarbeiten
- Sinnesprüfung: hier wäre eine Limitierung des **Wassertröpfchendurchmesser** auf max. 10 µm angezeigt
- **Antimikrobielle Behandlung**: Autoklavierung führt zu Phasentrennung
- **Lagerung**:
 - Wasser verdunstet mit der Zeit; beschleunigt Verseifung und Ranzigwerden des Öles → Frischbereitung ist angezeigt
 - Durch Zusatz von Antioxydantien kann Haltbarkeit erhöht werden (*cave* Allergien!)

«*Lege artis*» Prüfungen – Eignung für Kleinbetrieb?

Nichtionogene hydrophile Salbe

Cetylalkohol
Erdnussöl, Hydriertes
Polysorbat 60
Propylenglycol
Wasser, Gereinigtes

Aufwändig!

C. Destillation; 210° C; Flamme, abnutschen, eindampfen, in Pyridin lösen, derivatisieren mit Nitrobenzoylchlorid, siedend waschen, trocknen, filtrieren von heisser Ethanollösung (**Propylenglycol**)

A. 1 h stehen lassen, dekantieren, eindampfen, RG mit Stopfen und Auslassrohr, mit Schwefelsäure erhitzen, Dämpfe in Hg(II)-chlorid-Lösung (**Polysorbat**).

B. 30 min Rückfluss, eindampfen (**verseifte Fettsäuren und Abwesenheit von nicht verseifbaren Grundmassen**)

Prüfung auf Identität

- A. Der bei der «Prüfung auf Identität, C» erhaltene Destillationsrückstand wird mit 50 ml Ethanol 96% R unter Erwärmen auf dem Wasserbad und leichtem Umrühren verflüssigt und weiter erwärmt, bis sich 2 Phasen gebildet haben. Nach 1 h langem Stehen wird die obere, trübe Lösung dekantiert und filtriert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbad vom Ethanol befreit. 1 g Rückstand wird in einem Reagenzglas, das mit einem durchbohrten Stopfen und einem gebogenen Auslassrohr versehen ist, mit 0,5 ml Schwefelsäure R erhitzt, bis sich weisse Dämpfe entwickeln. Werden die Dämpfe durch das Auslassrohr in 1 ml Quecksilber(II)-chlorid-Lösung R geleitet, entsteht ein reichlicher, weisser, kristalliner Niederschlag.
- B. Der bei der «Prüfung auf Identität, A» erhaltene Rückstand wird 2-mal mit je 10 ml Ethanol 96% R gewaschen und mit 50 ml ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung (0,5 mol·l⁻¹) 30 min lang zum Rückfluss erhitzt. Die verseifte Lösung wird auf dem Wasserbad bis auf 10 ml eingedampft und mit 100 ml Wasser R verdünnt. Die Lösung bleibt klar. Nach Zusatz von 20 ml verdünnter Salzsäure R fällt ein reichlicher, weisser Niederschlag aus, der sich unter Schütteln in 50 ml Ether R vollständig löst.
- C. 20 g Salbe werden nach Zusatz von 0,15 ml Silicon-Antischaum-Emulsion RN und einigen Siedesteinchen in einem 100-ml-Destillierkolben erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Wassers wird der Destillierkolben vollständig in ein Ölbad eingetaucht, dessen Temperatur langsam auf 210 °C gesteigert wird. Die übergehenden Anteile werden aufgefangen, wobei die gegen Ende der Destillation im Destillierrohr teilweise erstarrende Masse durch Erwärmen mit der Flamme verflüssigt wird. Das Destillat wird mit 10 ml Wasser R kräftig geschüttelt und anschließend scharf abgenutscht. Das Filtrat wird in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad bis auf etwa 0,3 g eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Pyridin R gelöst. Die Lösung wird mit 2 g fein pulverisiertem Nitrobenzoylchlorid R versetzt, 1 min lang zum Sieden erhitzt und unter Schütteln in 15 ml kaltes Wasser R gegossen. Der Niederschlag, der sich gebildet hat, wird auf einem Papierfilter gesammelt, mit 20 ml einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat R sowie mit kaltem Wasser R gewaschen und anschließend getrocknet. Der Niederschlag wird in siedendem Ethanol 80% R gelöst und die heisse Lösung filtriert. Beim Erkalten bilden sich Kristalle, die bei 100 bis 105 °C getrocknet werden. Die Schmelztemperatur (2.2.14) der Kristalle liegt zwischen 123 und 128 °C.

«Lege artis» Prüfungen – Eignung für Kleinbetrieb?

Nichtionogene hydrophile Salbe

Cetylkohol
Erdnussöl, Hydriertes
Polysorbat 60
Propylenglycol
Wasser, Gereinigtes

Identität – einfacher gemäss DAB und DAC/NRF

- Farbreaktion mit Co(II)-nitrat und Ammoniumthiocyanat auf wassermischbare organische Lösungsmittel wie **Propylenglycol** oder **Ethylenglycol** (Vogel-Reaktion; unspezifisch).
- Test auf **Propylenglycol** → Oxidation zu Acrolein → Dämpfe schwärzen eines mit Nessler Reagenz gefärbtes Filterpapier
- DC auf **Fettkomponenten** und **Emulgatoren**

«Lege artis» Prüfungen – Eignung für Kleinbetrieb?

Cetylkohol 10,0 g
Erdnussöl, Hydriertes 20,0 g
Polysorbat 60 5,0 g
Propylenglycol 20,0 g
Wasser, Gereinigtes zu 100,0 g

Bezeichnung	Nichtionogene hydrophile Salbe CH 280 Ph.Helv.	Nichtionische hydrophile Creme SR, C286, DAC/NRF	Nichtionische hydrophile Creme, DAB	Basiscreme, B-020, DAC/NRF	Erdnussöl, hydriert PhEur	Cetylkohol PhEur
REINHEIT						
Wasser (2.5.12)	42-48%	61 - 67%	47 - 52%	38-42%		
Sulfatasche (2.4.14)	0.10%		max. 0.1%			
Schmelztemp. (2.2.14)						46-52 °C
Sauer reagierende Substanzen		pH 4.0 - 5.0	gegen Phenolphthalein		(2.4.19)	
Säurezahl (2.5.1)					0.5 (2.5.1)	1
Iodzahl (2.5.4)						2
Verseifungszahl (2.5.6)		20 - 27	2.2 - 3.2	30-42		2
Peroxidzahl					5 (2.5.5, A)	
Unverseifbare Anteile (2.5.7)			32 - 40%	25-35	1% (2.5.7)	
Hydroxyzahl 2.5.3)						218-238
Tropfpunkt					32-43 °C (2.2.17)	
Fettsäurezusammensetzung					GC (2.4.22, A)	
Sorbinsäure		HPLC: 0.08 - 0.12%				GC

«*Lege artis*» Funktionalitätsprüfungen und Lagerung?

	Nichtionogene hydrophile Salbe CH 280 Ph.Helv.	Nichtionische hydrophile Creme SR, C286, DAC/NRF	Nichtionische hydrophile Creme, DAB	Basiscreme, B-020, DAC/NRF	Erdnussöl, hydriert PhEur	Cetylalkohol PhEur
Bezeichnung						
GEHALT						
FUNKTIONALITÄT						
Lagerung	dicht verschlossen	dicht verschlossen, vor Licht geschützt	vor Licht geschützt	dicht verschlossen, vor Licht geschützt	vor Licht geschützt	

Unguentum hydrophilicum I (nichtionogen) Ph.Helv. VI

Kommentar Ph.Helv. VI

- Abwaschbare O/W-Salbengrundmasse
- **Konservierung:** äussere wäss. Phase muss mit Parabenen konserviert werden → Nachweis mittels DC

Qualität von dermalen Präparate-monographien der Schweizerischen Pharmakopöe – Aktuelle Entwicklung

Revisionsbedarf für *lege artis*

- Herstellung?
- Prüfungen?
- Funktionalität?
- Lagerung?

Rückmeldungen

Rund 150 Antworten erhalten

- Offizinapotheker
- Spitalapotheker
- Drogisten
- Industrie



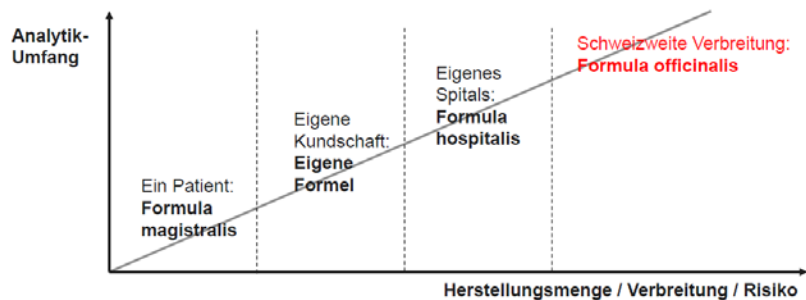
P. Scognamiglio,
Abt. Pharm., Swissmedic

Kategorisierung der Antworten

- Häufig verwendet ⇒ Kandidaten für Revisionsprogramm (1. Priorität)
- Mittlere Verwendung ⇒ Kandidaten für Revisionsprogramm (2. Priorität)
- Kaum gebraucht ⇒ Kandidaten für Streichung

Qualität von dermalen Präparate-monographien der Schweizerischen Pharmakopöe – Aktuelle Entwicklung

Präparate-monographien sind Werkzeuge zur Sicherstellung und Überprüfung der Qualität der hergestellten Arzneimittel
Enthalten nebst Zusammensetzung und Herstellenweisung auch Prüfvorschriften ⇒ Die Erarbeitung macht dort Sinn, wo die Qualität auch tatsächlich analytisch überprüft wird



P. Scognamiglio,
Abt. Pharm., Swissmedic

Revisionsbedarf von Ph.Helv. Präparatemonographien

Priorität 1

- Tonerde-Lösung, Essig-weinsaure (CH 15)
- Camphergeist (CH 52)
- **Lanolin (CH147)**
- Zuckersirup (CH 246)
- Zinkoxidpaste 25%; Zinkpaste (CH 295)

Priorität 2

- Kaolin-Paste (CH 146)
- Wintergrün-Liniment (CH 158)
- Salicyl-Liniment, comp. (CH159)
- Terpentin-Liniment, comp. (CH 161)
- Macrogolsalbe (CH 164)
- Magnesiumcitrat-Brausegranulat (CH 166)
- Paraffinöl-Emulsion (CH 212)
- Kaliseife (CH 242)
- Kupferzink-Lösung (CH 247)

Revisionsbedarf für *lege artis*

- Herstellung?
- Prüfungen?
- Funktionalität?
- Lagerung?

- Cetylsalbe (CH 277)
- Cetylsalbe, wasserhaltig (CH 278)
- Anionenaktive hydrophile Salbe (CH 279)
- **Nichtionogene hydrophile Salbe (CH 280)**
- Augensalbe, emulgierende (CH 282)
- Augensalbe, einfache (CH 283)
- Salicylsalbe, comp. (CH 285)
- Stearatsalbe (CH 286)

P. Scognamiglio, Abt. Pharm., Swissmedic

Take-home messages

«*Lege artis*» Nomenklatur

Gemäss Systematik der *Pharmacopoea Europea*



<http://www.gibbons.de/main3/03/cartoons2.html>

«Lege artis» Herstellung von halbfesten Dermatika

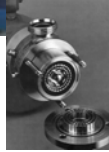
Rezepturmässig
– Kritische Parameter?



Defekturemässig
– Kritische Parameter?



JANKE & KUNDEL



www.symex.de/index.htm



<http://stephan-machinery.com/ww-en/machines/universal-machines-standard/>

«Lege artis» Herstellung von halbfesten Dermatika

Defekturemässig – Kritische Parameter?



JANKE & KUNDEL



www.symex.de/index.htm



Rotor-Stator



<http://stephan-machinery.com/ww-en/machines/universal-machines-standard/>

«*Lege artis*» Prüfungen (Identität, Reinheit, Funktionalität)

1. **Aufarbeitung:** Flüssig-/Festphasentrennung der Komponenten
2. **Identität**
 - DC (HPLC, GC; NIR)
 - Farbreaktionen
 - lösliche/unlösliche Anteile nach Aufarbeitung
3. **Reinheit**
 - DC (HPLC, GC)
 - Fettkennzahlen (POZ, VZ, SZ);
 - pH
 - Verdampfungsrückstand oder Karl-Fischer;
 - lösliche/unlösliche Anteile nach Aufarbeitung
4. **Qualitäts-/Funktionalitätstests**
 - Wasseraufnahmevermögen; Abwaschbarkeitstest
 - Rheologische Messungen (Extensiometrie)
 - Partikelgrößenanalyse (mikroskopisch, Lichtstreuung; Tröpfchen oder suspendierte Partikel)
5. **Wirkstoffgehalt (ev. Dissolution)**
6. **Ev. Sterilität**

«*Schmierer und salben hilft allenthalben,*

*.... und tut es nichts zu Krankheits Linderung und Heil,
bleibt's Galenikers Freud und Stolz alleweil»*



<https://de.fotolia.com/id/107355327>