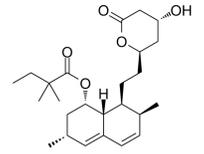


Untersuchungen zur Stabilität einer Simvastatincreme zur Therapie des CHILD Syndroms und der DSAP

Rainer Trittler, Hanna Hackstein, Rebecca Stürner, Maria Seemann, Martin J. Hug
Apotheke des Uniklinikums Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg



Hintergrund und Fragestellung

Die Hautsymptome der seltenen Erbkrankheit CHILD-Syndrom (Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects) können durch eine Creme mit Simvastatin und Cholesterol gelindert werden. Simvastatin inhibiert dabei die Bildung abnormaler Cholesterolzwischenprodukte, während das Cholesterol den daraus resultierenden Cholesterolmangel lindert. Auch bei der DSAP (Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis) wird die Salbe inzwischen erfolgreich angewendet. Das Fehlen eines Fertigarzneimittels macht die Eigenherstellung unerlässlich.

Ziel war daher Stabilitätsdaten für eine potentielle Defekture zu ermitteln.

Methoden

Es wurden vier Chargen der Simvastatincreme 2% (Salbengrundlage: Unguentum Cordes / Aqua conservans DAC 50/50) in der Apotheke hergestellt und bis zu 4 Monaten bei Raumtemperatur gelagert. Die Wirkstoffe wurden mittels HPLC/UV (Säule: Raptor Biphenyl 2.7µm, 100x2.1mm, Gradient mit 0,1% Ameisen-säure/Acetonitril) quantifiziert. Das Hydrolyseprodukt Tenvastatin wurde mittels LC-MS (Sciex qTrap 4000, EMS Mode) identifiziert und der Hydrolysegrad als %-Peakfläche bei 210nm ermittelt, da kein Tenvastatin zur Verfügung stand. Die Probenvorbereitung erfolgte durch Extraktion mittels Ethanol 96%, 20min Ultraschallbehandlung und nach 1h Filtration des Überstands durch einen Teflonfilter (Phenex PTFE Membrane 0,2 µm). Standardisierte Stresstests von Simvastatinlösungen wurden nach 3d Lagerung bei 22°C mit 0,001N HCl, 0,001N NaOH und 0,3% H₂O₂ zur Validierung der HPLC-Methode durchgeführt.

Ergebnisse

Die in der Apotheke hergestellte Simvastatincreme 2% kann mindestens 3 Monate bei Raumtemperatur ohne Wirksamkeitsverlust gelagert werden.

Unsere HPLC-Methode ermöglichte die simultane Bestimmung von Simvastatin, des Hydrolyseprodukts Tenvastatin und Cholesterol. Die standardisierte Extraktionsmethode war gut reproduzierbar (RSD bei jeweils 3 simultanen Extrakten minimal bei 2,9, maximal bei 5,9% [n=8]). Simvastatin war sowohl hydrolyse- als auch oxidationsempfindlich.

Trotz der leichten Gelbfärbung (Abb.1), die nach ca. 1 Monat beobachtet werden konnte, waren die Gehalte von Simvastatin und von Cholesterol nach 3 Monaten Lagerung bei 22°C immer >90%.

Der Anteil des Hydrolyseprodukts Tenvastatin war immer <2%



Abb.1: Gelbfärbung im Lauf der Lagerung bei 22°C nach 2 Monaten (1), nach einem Monat (2) und ohne Verfärbung sofort nach Herstellung (3)

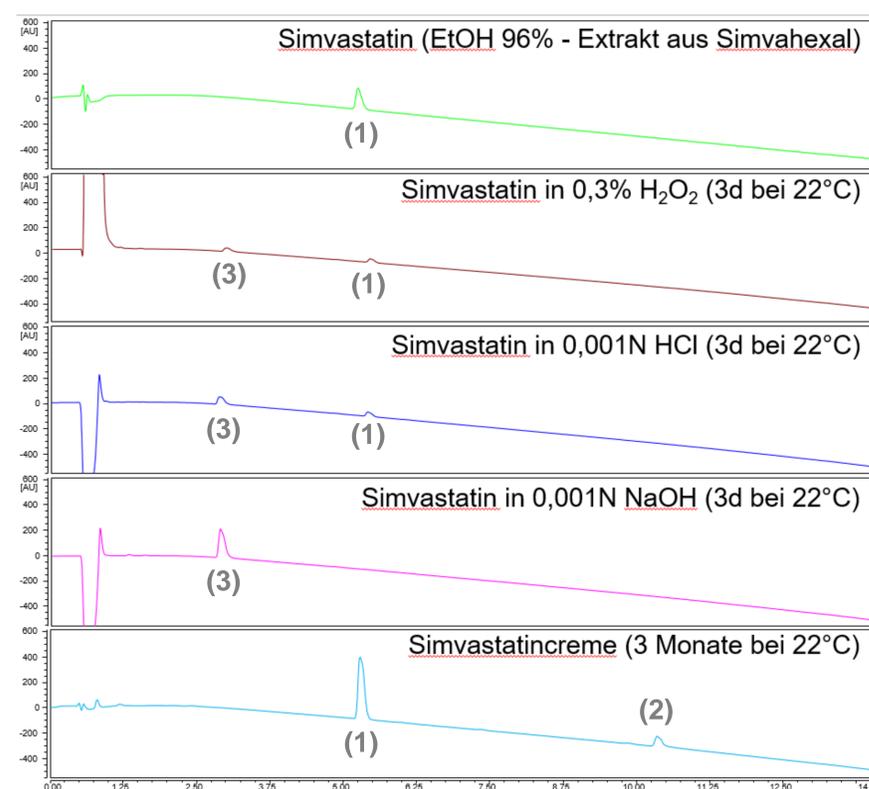


Abb.2: HPLC-Chromatogramme zur Hydrolyse von Simvastatin und von 3 Monate bei 22°C gelagerter Simvastatincreme 2%. Hier sind die identifizierten Signale von Simvastatin (1), Cholesterol (2) und Tenvastatin (3) dargestellt.

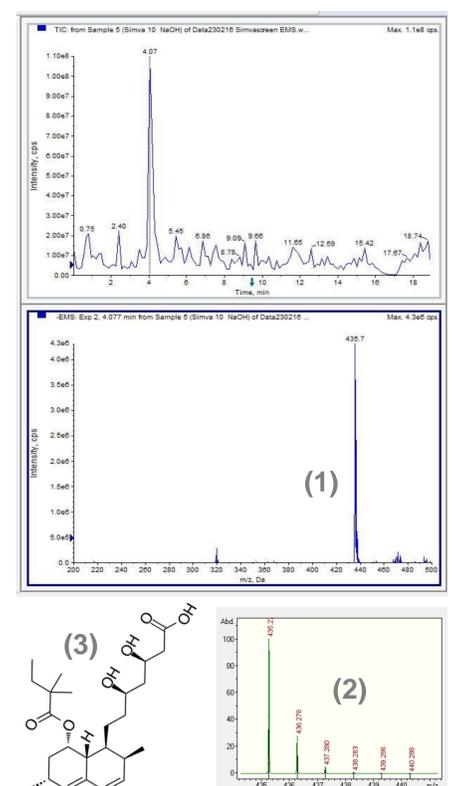


Abb.3: Massenspektrometrische Identifizierung von Tenvastatin im EMS-Mode (1), theor. Massenspektrum Tenvastatinanion (2), Strukturformel Tenvastatin (3)

Diskussion

Da wegen der großen Nachfrage der bisher rezepturmäßig hergestellten Simvastatincreme 2% eine Defektureherstellung sinnvoller ist, sind die Ergebnisse dieser Haltbarkeitsstudie ein wichtiger Schritt diese zu verwirklichen. Die Gelbfärbung ist möglicherweise eine Wechselwirkung mit der als Salbengrundlage verwendeten Unguentum Cordes. Und kann möglicherweise mit einer anderen Salbengrundlage vermieden werden.

Die Eigenherstellung ist derzeit alternativlos. Durch die Qualitätskontrolle ist die AMTS gewährleistet.