

- 4) Um Wirkstoffverluste in der Fantaschale zu vermeiden, wird die Verreibung aus dem vorausgehenden Arbeitsschritt abermals im Verhältnis 1+2 mit Benevi Neutral Kopf-Lotion verdünnt und homogen verrieben.
- 5) Die Betamethasonvalerat-Verreibung wird zusammen mit der übrigen Benevi Neutral Kopf-Lotion und der vorgeschriebenen Menge Citronensäure 0,5 %-Natriumcitrat 0,5%-Lösung im Sandwich-Verfahren in die Spenderdose eingefüllt bzw. eingewogen, wobei die Betamethasonvalerat-Verreibung als mittlere Schicht platziert und die Citronensäure 0,5 %-Natriumcitrat 0,5%-Lösung zum Schluss zugefügt wird.
- 6) Im automatischen Rührsystem mit geeigneten Mischparametern homogenisieren. Hierbei sind die gerätespezifischen Angaben der Hersteller zu beachten. (Empfohlene Mischparameter für eine Ansatzmenge von 40 Gramm: 800 U/min für 04:30 Min.)

Inprozesskontrollen, soweit durchführbar:

- 1) Die frisch hergestellte Citronensäure 0,5 %-Natriumcitrat 0,5%-Lösung muss klar und farblos aussehen.
- 2) Die Wägeunterlage wird rückgewogen. Der angezeigte Wert darf nicht höher sein als 1,0 % der Wirkstoffmasse.
- 3) Die Betamethasonvalerat-Verreibung muss homogen und gleichmäßig beschaffen sein. Nach dem Anreiben dürfen beim Verstreichen an der Schalenwand keine Agglomerate zu erkennen sein. Andernfalls muss weiter verrieben werden.
- 4) Beim Überführen der Betamethasonvalerat-Verreibung in die Spenderdose bleibt keine Verreibung in der Fantaschale zurück.
- 5) Die Spenderdose mit der fertigen Suspension wird geöffnet. Am Mischwerkzeug dürfen keine Agglomerate zu erkennen sein.
- 6) Die fertige Suspension muss weiß und homogen aussehen.

Sollergebnis der organoleptischen Prüfung des Endprodukts:

Homogene, weiße Suspension, frei von Agglomeraten.

Kennzeichnung (Etikett):

Das anzufertigende Rezepturarzneimittel ist gemäß § 14 ApBetrO zu kennzeichnen.

Entsorgungshinweise/Sonstige Hinweise:

Sonstige: Verschreibungspflichtig!

Laufzeit: 12 Wochen

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Wochen

Art der Anwendung/Gebrauchsanweisung:

... -mal täglich auf ... auftragen.

Aufbewahrungshinweise:

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Warnhinweise/Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Vor Gebrauch schütteln.

Das Rezepturarzneimittel ist gemäß obiger Anweisung herzustellen und vor der Abgabe durch einen Apotheker organoleptisch prüfen und freigeben zu lassen.

Die Herstellung ist auf einem gesonderten Herstellungsprotokoll zu dokumentieren.

Datum

Unterschrift verantwortliche/r Apotheker/in

Ergebnisse der Laboruntersuchungen:

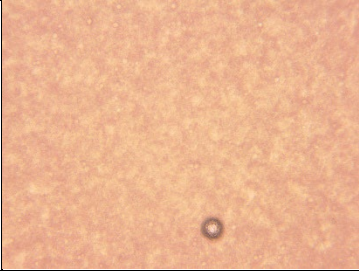


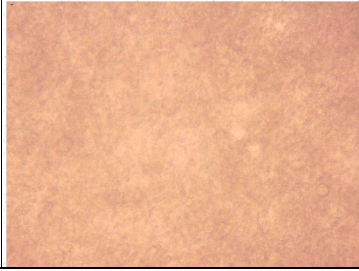
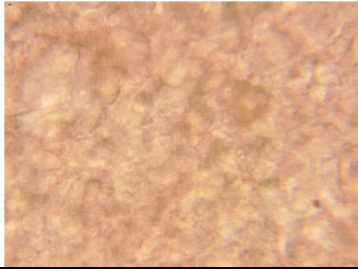
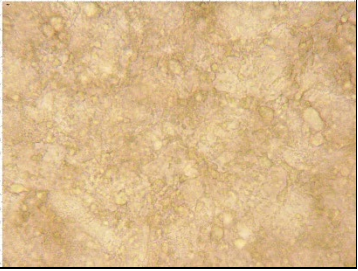
Organoleptik:

Prüfkriterium	0 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
Geruch	Leicht herb	Leicht herb	Leicht herb
Abwaschbarkeit	Gut	Gut	Gut
Farbe	Cremerfarben	Cremerfarben	Cremerfarben
Oberfläche	Glänzend, muschelrig	Glänzend, muschelrig	Glänzend, muschelrig
Textur	Dünnflüssig, weich, leicht streichfähig, frei von Luftbläschen	Dünnflüssig, weich, leicht streichfähig, frei von Luftbläschen	Dünnflüssig, weich, leicht streichfähig, frei von Luftbläschen
Auftrageverhalten	Nicht aufliegend; rückfettend; leicht weisselnd; weder kühlend, noch wärmend; leicht klebrig; mittlere Einziehgeschwindigkeit; gut spreitend	Nicht aufliegend; rückfettend; leicht weisselnd; weder kühlend, noch wärmend; leicht klebrig; mittlere Einziehgeschwindigkeit; gut spreitend	Nicht aufliegend; rückfettend; leicht weisselnd; weder kühlend, noch wärmend; leicht klebrig; mittlere Einziehgeschwindigkeit; gut spreitend

Messwerte:

Prüfkriterium	0 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
Leitfähigkeit	340 $\mu\text{S}/\text{cm}$	332 $\mu\text{S}/\text{cm}$	302 $\mu\text{S}/\text{cm}$
pH-Wert (MW \pm SD)	4,74 \pm 0,032	4,74 \pm 0,006	4,97 \pm 0,010
Spreitbarkeit (MW \pm SD)			
- Ohne Zusatzbelastung	1938 $\text{mm}^2 \pm 60 \text{mm}^2$	1785 $\text{mm}^2 \pm 22 \text{mm}^2$	1626 $\text{mm}^2 \pm 36 \text{mm}^2$
- 200g Zusatzbelastung	3021 $\text{mm}^2 \pm 170 \text{mm}^2$	3035 $\text{mm}^2 \pm 28 \text{mm}^2$	2749 $\text{mm}^2 \pm 27 \text{mm}^2$

Mikroskopische Aufnahmen:

Vergrößerung	0 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
10-fach			
100-fach			

Fazit:

Die mit gewisser Schwankungsbreite nahezu gleichbleibende Leitfähigkeit zeigt, dass sich weder Dissoziationsgleichgewichte verschieben, noch relevante Umverteilungsvorgänge zwischen hydrophiler und lipophiler Phase stattfinden. Wie die durchgeführten pH-Messungen ergaben, hält der zugefügte Citrat-Puffer den pH-Wert der Zubereitung über 12 Wochen stabil im rezeptierbaren pH-Bereich von Betamethasonvalerat (vgl. Ausführungen zur pH-Korrektur s.o.). Die Spreitbarkeit der Zubereitung schwankt leicht, zeigt jedoch über die gesamte Lagerungszeit keine signifikante Veränderung. Tendenziell sinkt die Spreitbarkeit leicht, was auf eine geringfügige Zunahme der Viskosität hindeutet. Die Größenordnung der gemessenen Spreitbarkeitsabnahme könnte auf geringfügige Wasserverluste zurückzuführen sein, da Drehdosierkruken nicht vollständig wasserdampfundurchlässig sind und sich Wasser eher verflüchtigt als die enthaltenen Lipidkomponenten. Dies wurde nicht näher untersucht, was jedoch auch entbehrlich erscheint, da die Veränderungen gering sind und zwar gemessen werden können, die Haptik und das Auftrageverhalten für den Anwender jedoch nicht merklich verändern. Von einer Beeinträchtigung der Adhärenz ist demnach nicht auszugehen. Die mikroskopische Analyse zeigt, dass sich die anfänglich sehr feine Struktur der Zubereitung in den ersten acht Wochen der Lagerungszeit merklich vergrößert. Es ist eine geringfügige Koaleszenz zu beobachten, die jedoch nach acht Wochen bereits zum Erliegen gekommen ist und zwischen der achten und der zwölften Woche erkennbar nicht mehr fortschreitet. Eine Koaleszenz in diesem Ausmaß ist typisch für Zubereitungen, die im automatischen Rührsystem hergestellt wurden, da die Tröpfchen der inneren Phase durch den hohen Energieeintrag vergleichsweise stark zerteilt und im Laufe der nächsten Tage und Wochen in einen thermodynamisch betrachtet kinetisch stabilen Zustand übergehen. Im Zuge dessen stellt sich eine geringfügig größere Teilchengröße ein, die jedoch makroskopisch nicht wahrnehmbar ist und erfahrungsgemäß kein Indiz für einen sich abzeichnenden Emulsionsbruch darstellt, der auch über den gesamten Prüfzeitraum nicht eingetreten ist.

Zieht man alle Einzelergebnisse der durchgeführten Untersuchungen in Betracht, erweist sich die untersuchte Rezeptur nach Zubereitung gemäß der vorausgehenden Herstellungsanweisung über zwölf Wochen als galenisch stabil. Eine Anfertigung im Rahmen der offizinellen Rezepturherstellung erscheint daher problemlos möglich. Wirkstoffgehalte am Ende der Lagerungszeit wurden jedoch vereinbarungsgemäß nicht bestimmt.