
Neues Rezeptur-Formularium

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

Pharmazeutisches Laboratorium • Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH

Carl-Mannich-Straße 20
65760 Eschborn

Postfach 5360
65728 Eschborn

Telefax: 06196/928-330
E-Mail: nrf@govi.de
www.dac-nrf.de

Nennung von Lieferanten und Warenzeichen entspricht Kenntnisstand bei Redaktion und schließt andere Bezugsquellen und Produkte nicht aus. Informationen werden ohne Rücksicht auf eventuellen Patentschutz angegeben. Trotz größter Sorgfalt bei der Erstellung der Texte können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus der Angabe von Arzneistoffen und Rezepturen darf nicht geschlossen werden, dass diese pharmazeutisch oder medizinisch unumstritten wären. Verlag und NRF-Redaktion können deshalb weder eine juristische Verantwortung noch eine Gewährleistung oder irgendeine Haftung übernehmen.

© 2006 GOVI

Stand: 27.11.2009

Rezepturhinweise:

Cyanocobalamin zur Anwendung auf der Haut

Relevante NRF-Monographien und -Texte:

- Allgemeine Hinweise I.2.1.1. Einwaagekorrektur
- Allgemeine Hinweise I.6. Dermatika – Zubereitungen zur kutanen Anwendung

Relevante Rezepturhinweise im Internet (www.dac-nrf.de):

- Cyanocobalamin zur Einnahme
 - Umstrittene Rezepturen und Nischenarzneimittel
-

Wirkung / Anwendung:

Beanspruchte Wirkung bei Neurodermitis und Psoriasis.

Physikalische, chemische, galenische Eigenschaften:

- geruch- und geschmacklose, dunkelrote, nadelförmige oder prismatische Kristalle,
- stark hygroskopisch, Wassergehalt bis zu 12 %,
- $M_r = 1355$,
- pH-neutrale Reaktion (1),
- Polymorphie, vor allem in Abhängigkeit vom Kristallwassergehalt
- Stabilitätsoptimum bei pH 4,5 bis 5 (1),
- wenig löslich in Wasser und Ethanol, praktisch unlöslich in Aceton, Chloroform und Ether (2, 11).

1 Bedarf und Nutzen/Risiko-Beurteilung

Aus Apotheken gibt es Nachfragen zur Rezeptur einer „Vitamin-B₁₂-Avocadoöl-Creme“, besonders im Zusammenhang mit Presse- und Fernsehberichten (3). Ein Medizinprodukt ist seit Mitte November im Handel verfügbar (4).

1.1 Beanspruchte Indikationen

Nach Presse- und Fernsehberichten wird für eine Cyanocobalamin-Zubereitung Wirksamkeit bei Neurodermitis und Psoriasis beansprucht (3). Ein im Jahr 2000 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gestellter Antrag auf Zulassung einer Vitamin-B₁₂-haltigen Hautcreme wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Jahr 2001 zurückgenommen. Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit für das Produkt konnte seinerzeit nicht erbracht werden (20).

1.1.1 Klinische Studien

Es liegen drei klinischen Studien mit Cyanocobalamin-Cremes 0,07 % vor (5, 6, 9), deren Aussagekraft umstritten ist. Die Patientenkollektive waren mit 11, 41 bzw. 21 in die Auswertung einbezogenen Patienten klein, und der Beobachtungszeitraum war auf wenige Wochen begrenzt. In den Untersuchungen wurde gegen Placebo (rot gefärbte Avocadoöl-haltige Creme) an erwachsenen Atopikern geprüft (6), gegen ein Calcipotriol-Präparat an Psoriatikern (5) bzw. gegen ein von der Grundlage her zum Verum gleich zusammengesetztes Placebo [rot gefärbte, nicht genau bekannte Feuchtigkeitscreme („moistering base“)] an Kindern mit Ekzemerkrankungen (9).

1.1.2 Unklare Beurteilung

Als Hilfe zur Beurteilung zweifelhafter, nicht als Arzneimittel zugelassener Produkte hat die Arzneimittelkommission allgemein Kriterien zur Identifizierung von Schwindelpräparaten genannt (12). Üblicherweise ist nicht zu erwarten, dass Moleküle mit einer relativen Molekülmasse über 500 bei keratinisierter Haut das Stratum corneum überwinden können, sodass von Stoffen höherer Molekülmasse weder unerwünschte Wirkungen noch arzneiliche Wirkungen anzunehmen sind (13). Indikationsaussagen im Zusammenhang mit Cyanocobalamin-haltigen Dermatika sollten deshalb mit Zurückhaltung betrachtet und gegenüber dem Patienten nicht kommuniziert werden.

1.2 Anwendung in der Praxis

Patienten, die am atopischen Ekzem oder Psoriasis leiden, wird empfohlen, eine bisherige ärztlich kontrollierte Behandlung nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt zugunsten der versuchsweisen Anwendung einer Cyanocobalamin-Creme zu unterbrechen (15).

1.3 Bedarf für Rezepturen

Ungeachtet des tatsächlichen Bedarfs an Rezepturen unter Berücksichtigung eines angebotenen Medizinproduktes (4), des unsicheren Produktstatus (Arzneimittel oder Medizinprodukt) und eventueller patentrechtlicher Konsequenzen gibt es Rezepturvorschläge für Cyanocobalamin-Cremes zur Eigenherstellung in Apotheken.

2 Rezeptursubstanz

Cyanocobalamin ist in Form einer Feststoffverreibung 0,1 % auf Grundlage von Maltodextrin und Citratpuffer-Substanzen sowie als Rezeptursubstanz mit Prüfzertifikat erhältlich (7, 8). Cyanocobalamin ist beim maximal zulässigen Wassergehalt und dem minimal zulässigen Wirkstoffgehalt in der wasserfrei berechneten Substanz zu nur 83 % in der Rezeptursubstanz enthalten.

2.1 Hygroskopizität

Cyanocobalamin kann als Rezeptursubstanz in relativ kurzer Zeit mehr als 10 % Wasser aufnehmen, sodass sich die Aussagekraft des Wertes für den Trocknungsverlust im Prüfzertifikat relativiert. Hierbei kann der zulässige Trocknungsverlust von 12,0 % überschritten werden. Aus wässriger Lösung kristallisiertes Cyanocobalamin enthält 22 Mol Wasser pro Molekül (22,6 %), luftgetrocknete Substanz 18 Mol Wasser pro Molekül (19,3 %) (11).

2.2 Einwaagekorrektur bei Mindergehalt

Die Faktorisierung nach NRF-Abschnitt I.2.1.1. zur Kompensation des Mindergehaltes bei Einwaage ist in der Regel erforderlich. Vorsichtshalber kann wegen der bekannten ungeachtet der im Prüfzertifikat angegebenen Werte mit den Einwaagekorrekturfaktoren $f = 1,100$ oder $f = 1,150$ gearbeitet werden.

3 Stabilität

Kristallines Cyanocobalamin ist relativ stabil (11). In wässriger Lösung erfolgt chemische Zersetzung unter Einfluss von Temperatur, Säuren, Basen, Sauerstoff und Licht (11). Wässrige Lösungen sind unter Lichtschutz im Bereich zwischen pH 4,0 und 7,0 stabil unabhängig von der Pufferung (1, 10, 11). Beim Autoklavieren bei 120 °C 20 min tritt Aktivitätsverlust ein (11), die Zersetzung ist bei pH 4,5 jedoch nur gering (10). Bei sehr niedrigen und hohen pH-Werten und höheren Temperaturen erfolgt Zersetzung (1, 10, 11, 14). Säuren führen zur Amidhydrolyse, Hydrolyse des Nukleotids, Freisetzung von Aminoisopropanol und Dissoziation der protonierten Dimethylbenzimidazol-Base vom Co(III)-Atom (1). Im Alkalischen entsteht an der Luft durch Zyklisierung der Acetamid-Seitenkette am Ring B des Corrin-Gerüsts zum Lactam das inaktive Dehydrovitamin B₁₂ (11, 14).

Unter Lichteinfluss wird die Cyanid-Gruppe unter Bildung von Aquocobalamin abgespalten. Dieses Zersetzungsprodukt ist reaktiver gegenüber Reduktionsmitteln (z. B. Ascorbinsäure, reduzierenden Zuckern), sodass dann eine rasche Gehaltsminderung zu beobachten ist.

3.1 Lichtschutz

Die tatsächliche Lichtempfindlichkeit beim Umgang mit Cyanocobalamin ist nach den spärlichen Literaturangaben schwer einzuordnen (10, 11, 14). Nach den Ausführungen von Gstirner (10) ist aber davon auszugehen, dass die rezepturmäßige Verarbeitung unter diffusem Tages- oder Kunstlicht ohne besondere Maßnahmen möglich ist.

3.2 Unverträglichkeiten

Cyanocobalamin ist u. a. in Anwesenheit von Methyl-4-hydroxybenzoat, Nicotinamid, Thiamin, Ascorbinsäure, bestimmten Reduktionsmitteln und zahlreichen pharmazeutischen Hilfsstoffen instabil (1, 11). Puffersubstanzen, Chelatbildner und andere Substanzen sind als Stabilisatoren versucht worden (11).

4 Arzneimittel-Rezepturen

Umfassend nach pharmazeutischen Kriterien geprüfte Rezepturen zu Zubereitungen mit Cyanocobalamin zur Anwendung auf der Haut sind beim NRF nicht bekannt.

4.1 Lösung als Hautspray

Zur Trennung eines eventuellen Beitrags des Cyanocobalamin zur Wirkung auf erkrankter Haut vom pflegenden Einfluss des in Rezepturvorschlägen enthaltenen Avocadoöls ist die Rezeptur eines wässrigen Hautsprays vorgeschlagen worden (17). Dieses soll nach der Sandwich-Technik vor der individuellen Basispflege und Arzneimittel-Lokalbehandlung angewendet werden.

Cyanocobalamin-Hautspray 0,05 % / 0,1 %¹⁾				
– nur auf herstellungstechnische Praktikabilität untersuchte Vorschläge –				
	0,05 %		0,1 %	
Cyanocobalamin	0,05	g ²⁾	0,1	g ²⁾
Natriumedetat	0,05	g	0,05	g
Kaliumsorbat	0,14	g	0,14	g
Wasserfreie Citronensäure	0,02	g	0,02	g
Gereinigtes Wasser	99,74	g	99,69	g
	100,0	g	100,0	g

1) Die Bestandteile werden unter Erwärmen gelöst.
 2) Angegeben ist der Nominalwert; empfohlen wird die Berücksichtigung eines Einwaagekorrekturfaktors zwischen f = 1,1 und 1,15.

4.2 Cremes in enger Anlehnung an ein Fertigprodukt

Das Fertigprodukt Regividerm[®] enthält den Wirkstoff in 0,07-prozentiger Konzentration in einer nichtionischen hydrophilen Creme aus Avocadoöl, Wasser, sowie Methylglucosesesquisteat [Handelsname: TEGO[®] Care PS (16)] als O/W-Emulgator und Kaliumsorbat in Verbindung mit wasserfreier Citronensäure als Konservierungsmittel. Für den Emulgator existiert keine pharmazeutische Prüfvorschrift, sodass verständlicherweise auch keine Bezugsquelle für Ware mit Prüfzertifikat nach ApBetrO bekannt ist. Der Ersatz des Emulgators durch Emulgierenden Cetylstearylalkohol Typ A (Lanette[®] N) ist möglich. Versuche mit Emulgierendem Glycerolmonostearat DAC oder mit Macrogol-40-glycerolhydroxystearat führten nicht zu homogenen Cremes.

4.2.1 Plausible Rezepturvorschläge

Rezepturen können unter Verwendung einer weitgehend vorgefertigten Cremegrundlage oder frisch aus den Bestandteilen zubereitet werden. Cyanocobalamin liegt in den Cremes gelöst in der Wasserphase vor.

Cyanocobalamin-Cremes 0,07 %				
– nur auf herstellungstechnische Praktikabilität untersuchte Vorschläge –				
	anionisch, hydrophil¹⁾		nichtionisch, hydrophil (geringer Wasseranteil)²⁾	
Cyanocobalamin	0,08	g ³⁾	0,08	g ³⁾
Raffiniertes Avocadoöl	46,0	g	20,0	g
Emulgierender Cetylstearylalkohol, Typ A	8,0	g	–	
Kaliumsorbat	0,14	g	–	
Wasserfreie Citronensäure	0,07	g	–	
Basiscreme DAC	–		79,92	g
Gereinigtes Wasser	45,71	g	–	g
1) Das Cyanocobalamin wird unter Erwärmen zusammen mit Kaliumsorbat und wasserfreier Citronensäure gelöst. Herstellung unter Wärmeanwendung, auch bei Verwendung elektischer Mischgeräte				
2) Herstellung ohne Wärmeanwendung.				
3) Tatsächliche Menge unter Berücksichtigung des Einwaagekorrekturfaktors $f = 1,143$.				

Die Verwendung von W/O-Cremes, wie der Hydrophoben Basiscreme DAC, ist problematisch, da die Einarbeitung des wasserlöslichen Wirkstoffes in die innere Phase der Creme einige Zeit in Anspruch nimmt. Cyanocobalamin könnte in solchen Rezepturen vorab in der Wasserphase gelöst werden.

4.2.1 Verpackung

Aufgrund der Lichtempfindlichkeit des Cyanocobalamin (1, 10, 11) wird vorsichtshalber die Verpackung Cyanocobalamin-haltiger Cremes in Tuben empfohlen bzw. bei Abgabe in Spenderdosen die Aufbewahrung unter Lichtschutz.

5 Avocadoöl-Pflegecreme mit Cyanocobalamin als kosmetisches Mittel

Hinweise zur Herstellung einer Avocadoöl-Pflegecreme mit Cyanocobalamin ohne medizinischen Wirkungsanspruch als kosmetisches Mittel werden gegeben (18, 19).

Literatur:

- (1) Huber, K., Liebmann-Gülicher, B., Monographien: Cyanocobalamin. In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch und zum Deutschen Arzneibuch, 18. Lieferung 2004, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart / Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn.
- (2) N. N., Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch. Hrsg. Ammon, H. P. T., 9. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, New York 2004.
- (3) ‚die story‘: Heilung unerwünscht, Fernsehbericht ARD Ausstrahlung:19.10.2009, oder im Internet: www.ardmediathek.de/ard/servlet/content/3161202.
- (4) Regeneratio Pharma GmbH, 42857 Remscheid, Produktinformationen: Regividerm[®] B₁₂ Salbe.
- (5) Stücker, M., Memmel, U., Hoffmann, M., Hartung, J., Altmeyer, P., Vitamin B₁₂ cream containing avocado oil in the therapy of plaque psoriasis, *Dermatology* 203 (2001) 141-147.
- (6) Stücker, M., Pieck, C., Stoerb, C., Niedner, R., Hartung, J., Altmeyer, P., Topical vitamin B₁₂ – a new therapeutic approach in atopic dermatitis – evaluation of efficacy and tolerability in a randomized placebo-controlled multicentre clinical trial, *Br. J. Dermatol.* 150 (2004) 977–983.
- (7) Fagron GmbH, 22885 Barsbüttel.
- (8) Caesar & Loretz, 40721 Hilden.
- (9) Januchowski, R., Evaluation of topical vitamin B(12) for the treatment of childhood eczema, *J. Altern. Complement. Med.* 2009 (15) 387–389.
- (10) Gstirner, F., Baveja, S. K., Die Stabilisierung von Cyanocobalamin in Injektionslösungen in Kombination mit Vitaminen der B-Gruppe, *Pharm. Ztg.* 47 (1964) 1780–1784.
- (11) Kirschbaum, J., Monographie: Cyanocobalamin. In: Florey, K. (Hrsg.), *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 10, Academic Press, New York und andere Orte 1981, S. 183–288.
- (12) Zagermann-Muncke, P., und die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, AMK-Information: Arzneimittelinformationen im Internet – wann ist Surfen ungesund?, *Pharm. Ztg.* 145 (2000) 728–729.
- (13) Bos, J. D.; Meinardi, M. M. H. M., The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs, *Exp. Dermatol.* 9 (2000) 165–169.
- (14) Winnacker, E.-L., Ligandenaktivität synthetischer Kobalt(III)-Corrin-Komplexe, Diss. ETH Zürich, Juris Druck + Verlag, Zürich 1968.
- (15) ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, ABDA-Pressemeldung vom 23.10.2009, www.abda.de, Rubrik: Pressemeldungen. Lesedatum: 29.10.2009.
- (16) Goldschmidt GmbH, 45127 Essen, Produktinformation: TEGO[®] Care PS (Stand D 04/99), www.frankenchemie.de/img/DS_TEGO_Care_PS_d.pdf. Lesedatum: 29.10.2009.
- (17) Schöffling, U., Lösung als Zwischenlösung, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 149 (2009) 5256, *Pharm. Ztg.* 154 (2009) 4372.
- (18) Hermening, A., Vitamin B₁₂-Creme, *Pharm. Ztg.* 154 (2009) 4374.
- (19) Reimann, H., Vitamin B₁₂-Creme – Anmerkung der NRF-Redaktion, *Pharm. Ztg.* 154 (2009) 4374.
- (20) Bahr, D., Anfragenbeantwortung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit vom 9.11.2009, Bundestagsdrucksache 17/29, S. 41.