

# NRF – Neues Rezeptur-Formularium

Pharmazeutisches Laboratorium

Herausgeber NRF-Loseblattwerk: ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE

Carl-Mannich-Straße 20  
65760 Eschborn

Postfach 5360  
65728 Eschborn

Telefax: 06196/928-330  
☐: [nrf@govi.aponet.de](mailto:nrf@govi.aponet.de)  
[www.dac-nrf.de](http://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.

© 1999 GOVI

Stand: 09.02.2004/1-Estradiol-Haar.doc

## Rezepturhinweise:

# Estradiol-, 17- $\alpha$ -Estradiol- und Estradiolbenzoat-Haarspiritus, -Kopfhautgel, -Kopfhautemulsion

### Relevante NRF-Monographien und -Texte:

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

### Relevante Rezepturhinweise im Internet ([www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)):

- 17 $\alpha$ -Estradiol-Ovula
- Estradiol-, 17 $\alpha$ -Estradiol-, Estradiolbenzoat- und Estriol-Rezepturen zur transdermalen und kutanen Anwendung
- Estradiol-Solubilisat-Konzentrat 1 %
- Estrogen-Lösung zur Instillation in die Harnblase
- Ölige Estrogen-Augentropfen 0,025 %
- Minoxidil-Haarspiritus 2 oder 5 %
- Finasterid 1-mg-Kapseln / -Haarspiritus 0,1 %
- Hormonstoff-haltige Rezepturen
- Ablehnung von Rezepturen, die bezüglich Qualität bzw. Stabilität nicht beurteilbar sind
- Carbomer-Gele
- Hydrogele
- Obere Richtkonzentrationen von Dermatika-Wirkstoffen
- Umstrittene Rezepturen

### Wirkung / Anwendung:

Estrogenwirkung.

### Physikalische, chemische, galenische Eigenschaften (Estradiol):

- pK<sub>a</sub>-Wert  $\cong$  10,4 der phenolischen Gruppe (10)
- in Ethanol zu 3,5 % löslich, löslich in Aceton, wenig löslich in vegetabilen Ölen, in Wasser praktisch unlöslich (9)
- nicht sinnvoll abschätzbarer, extrem hohe Benzol/Wasser-Verteilungskonstante; bei 0,1-N- bzw. 1-N-Natriumhydroxidlösung als hydrophile Verteilungsphase: Dr = 0,23 bzw. 0,04 (10)
- siehe Standardliteratur

**Physikalische, chemische, galenische Eigenschaften (Estradiolbenzoat):**

- lipophiler als Estradiol
- wenig löslich in Aceton, schwer löslich in Ethanol oder in vegetabilen Ölen, in Wasser praktisch unlöslich (9)

siehe Standardliteratur

**Physikalische, chemische, galenische Eigenschaften (Estradiolvalerat):**

- lipophiler als Estradiol
- löslich in Rizinusöl, schwer löslich in Erdnussöl oder Sesamöl, in Wasser praktisch unlöslich (9)

siehe Standardliteratur

**Physikalische, chemische, galenische Eigenschaften (andere Estrogene):**

siehe Standardliteratur

**1 Nutzen, Risiken, Anwendungseinschränkungen und Unterschiede der Derivate**

Eventuelle Wirkungsunterschiede unterschiedlicher Estrogene ( $17\beta$ -Estradiol,  $17\alpha$ -Estradiol, Estradiolbenzoat, Estradiolvalerat, Estriol und andere) nach topischer Anwendung können seitens des NRF nicht kommentiert werden. Allerdings ist für salzartige Verbindungen eine Penetration durch die Kopfhaut nicht zu erwarten. Betreffend die topische Anwendung zur Förderung des Haarwuchses geht aber aus der Literatur (1) die therapeutische Gleichwertigkeit von  $\beta$ - und  $\alpha$ -Estradiol hervor.

Es ist davon auszugehen, dass die regelmäßige Lokalanwendung der Estrogene (mit Ausnahme des  $17\alpha$ -Estradiol) bei Männern, zumal jüngeren, wegen des Risikos unerwünschter Feminisierung grundsätzlich kontraindiziert ist (6). In vorgenannter Quelle wurden jedoch an den betroffenen männlichen Probanden einer zeitlich befristeten Studie (etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr) weder Fälle von Gynäkomastie noch Libidoveränderungen berichtet. Es ist empfohlen worden, in Estrogen-haltigen Rezepturen zur lokalen Behandlung des Haarausfalles die Konzentrationen vergleichbarer Fertigarzneimittel nicht zu überschreiten (8). Z. T. sind „obere Richtkonzentrationen“ für kutan angewendete Estrogene empfohlen worden, vgl. die Rezepturhinweise zu „Obere Richtkonzentrationen von Dermatika-Wirkstoffen“ und NRF-Tabelle I.6.-1.

**2 Rezepturen**

Häufig verwendet werden Estradiol,  $17\alpha$ -Estradiol und Estradiolbenzoat.

**2.1 Estrogen-Haarspiritus**

Kombinationen von Estrogenen mit Minoxidil sind aus der Praxis bekannt, ohne dass Belege für die Sinnhaftigkeit dieser Kombination angegeben wären, vgl. die Rezepturhinweise zu „Minoxidil-Haarspiritus 2 oder 5 %“.

**2.1.1  $17\alpha$ -Estradiol-Haarspiritus**

$17\alpha$ -Estradiol wird häufig in 0,0015- bis 0,025-prozentiger Konzentration rezeptiert (3, 7).

**2.1.2 Estradiol-, Estradiolvalerat- und Estradiolbenzoat-Haarspiritus**

Häufig rezeptiert werden Estradiol- und Estradiolbenzoat-Zubereitungen mit 0,005- bis 0,015-prozentiger Konzentration:

<b>Estradiolbenzoat-Kopfhautspiritus 0,005 bis 0,015 %</b>		
Estradiolbenzoat	0,005 bis 0,015	g
Propylenglycol	5,0	g
2-Propanol 70 % (V/V)	zu 100,0	g

Aber auch höhere, über dem oberen Richtwert nach NRF-Tabelle I.6.-1 liegende Konzentrationen bis 0,05 % sind in der Praxis genannt worden. Es ist dokumentiert, dass alkoholische Estrogen-Rezepturen Reizerscheinungen auf der Kopfhaut hervorrufen können (1). Deshalb wird in der Praxis versucht, den Alkoholgehalt in Rezepturen herabzusetzen.

### 2.1.3 Löslichkeitsprobleme

In wasserreichen Rezepturen dürften die alkoholischen Formen der Estrogene wegen ihrer höheren Polarität besser löslich sein als ihre lipophileren Ester. Auch bei Glukokortikosteroiden ist es häufig so, dass sich die alkoholischen Verbindungen besser eignen als die Ester (z. B. Hydrocortison anstelle von Hydrocortisonacetat). Die begrenzte Löslichkeit in Ethanol-Wasser- und 2-Propanol-Wasser-Gemischen ist z. B. für Estradiolbenzoat beschrieben (2–4). Analoges dürfte auch für das Estradiolvalerat gelten, wenn Trübungen bei Verarbeitung des Fertigarzneimittels Progynon<sup>®</sup>-Depot-10 (11) beobachtet werden. In keinem Fall darf eine Spiritus-Rezeptur mit Ausfällungen abgegeben werden. 1 ml Progynon<sup>®</sup>-Depot-10 enthält 10 mg Estradiolvalerat in einer Rizinusöl-Benzylbenzoat-Mischung gelöst. Wahrscheinlich fällt das in Wasser sehr schlecht lösliche Estradiolvalerat (9) bei Verdünnung mit Ethanol-Wasser-Gemischen aus. Es stellt sich deshalb die Frage, ob in solchen Fällen (mit Zustimmung des Arztes) das besser lösliche Estradiol-Hemihydrat-Rezeptursubstanz verwendet werden sollte.

#### 2.1.3.1 Lipide als Bestandteile

Zur Trübung beitragen könnte aber auch die Abscheidung von Rizinusöl aus Progynon<sup>®</sup>-Depot-10. Ob Solubilisatoren zur Homogenisierung unterstützend wirksam sind, bleibt wegen fehlender Untersuchungen an Estrogenen spekulativ. Denkbar wäre es, der Rezeptur Cremophor<sup>®</sup> RH 40 zuzusetzen, um das Estradiolvalerat und/oder das Rizinusöl zu solubilisieren, vgl. die Minoxidil-Rezeptur im NRF. Als rückfettender Bestandteil wird zum Beispiel in Haarspiritus-Rezepturen mit Minoxidil häufig Isopropylmyristat eingesetzt. Eine 5-prozentige Konzentration ist hierbei üblich. Auch Rizinusöl könnte möglicherweise in ein- bis 3-prozentiger Konzentration zugesetzt werden, da es relativ gut alkohollöslich ist. Wie nachfolgend beschrieben, könnte versucht werden, ein alkoholfreies Hydrogel oder eine lipidarme Emulsion herzustellen.

## 2.2 Estradiol-Kopfhautgel bzw. -Kopfhautemulsion

In Analogie zu entsprechenden Rezepturen mit Glukokortikosteroiden sei wegen wiederholter Anfragen nachfolgend je ein Beispiel für eine lipidarme, aber relativ hochviskose Kopfhautemulsion bzw. für ein alkoholfreies Estradiolbenzoat-Kopfhautgel angegeben.

<b>Estradiolbenzoat-Kopfhautemulsion 0,015 % (bisher nicht praktisch überprüft)</b>		
Estradiolbenzoat	0,015	g
Hydrophile Hautemulsionsgrundlage NRF S.25.	zu 100,0	g
Die Rezeptur wird aus der Praxis trotz des geringen Lipidanteils z. T. als noch immer zu „fett“ für die Anwendung am Capillitium beurteilt.		

Es ist anzunehmen, dass ein wässriges Carbomergel (Polyacrylatgel) als Rezepturgrundlage mit dem pH-neutralen und nichtionischen Wirkstoff Estradiolbenzoat kompatibel ist, diesen aber praktisch nicht löst, so dass er mikrofein dispergiert vorliegt, vgl. die Rezepturhinweise zu „Carbomer-Gele“. Bei Zusatz von 20 % Propylenglycol ist das Gel mikrobiell nicht anfällig. Auch bei einer wegen des Gelbildners eher fragwürdigen, ursprünglich 0,06-prozentigen

Rezepturempfehlung zur transdermalen Anwendung (5), die Benzylalkohol und wenig Ethanol enthält, sind die Löslichkeitsverhältnisse nicht ganz sicher.

<b>Estrogen-Gele (bisher nicht praktisch überprüft)</b>			
	<b>Estradiolbenzoat- Kopfhautgel 0,015 %</b>	<b>Estradiol-Polyacrylatgel 0,015 %, modifiziert (5)</b>	
Estradiolbenzoat	0,015	g	–
Estradiol-Hemihydrat	–		0,015 g
Benzylalkohol	–		1,8 g
Ethanol 96 %	–		10,0 g
Propylenglycol	20,0	g	–
Trometamol	0,15	g	0,3 g
Carbomer 50.000	0,25	g	0,5 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,0	g	zu 100,0 g
<b>Herstellung Estradiolbenzoat-Gel:</b>			
1. Entweder: Carbomer 50 000 bzw. Carbomer 35 000 und Trometamol trocken mischen und			
2. diese Mischung auf die Oberfläche einer Mischung der übrigen Bestandteile in einem Becherglas unter Rühren einarbeiten und			
3. unter gelegentlichem Rühren quellen lassen.			
Oder:			
1. Carbomer 50 000 bzw. Carbomer 35 000 in einer Fantaschale mit Propylenglycol anreiben,			
2. sehr bald unter Rühren mit einem Großteil des Gereinigten Wassers vermischen,			
3. unter Rühren eine Lösung von Trometamol im Rest des Gereinigten Wassers hierin einarbeiten,			
4. nach der Gelbildung das Testosteronpropionat einarbeiten.			
Bei zu fester Konsistenz die Mengen bei Carbomer 50 000 bzw. Carbomer 35 000 und Trometamol jeweils halbieren. Empfehlenswert ist eine Herstellung der Gelgrundlage ggf. zuerst in kleinem Maßstab, um zu sehen, ob das Gel eine geeignete Beschaffenheit für die Auftragung auf die behaarte Kopfhaut besitzt.			
<b>Herstellung Estradiol-Hemihydrat-Gel:</b>			
1. Carbomer 50 000 bzw. Carbomer 35 000 und Trometamol trocken mischen und			
2. Getrennt hiervon Benzylalkohol in Ethanol 96 % lösen,			
3. Die Carbomer-Trometamol-Verreibung in die Flüssigkeit einrühren, quellen lassen und Gereinigtes Wasser ergänzen.			
4. Estradiol-Hemihydrat wird dann mit der fertigen, sehr weichen Gelgrundlage angerieben und mit dieser verarbeitet.			
In beiden Fällen entstehen Suspensionsrezepturen. Bei zu fester Konsistenz die Mengen bei Carbomer 50 000 bzw. Carbomer 35 000 und Trometamol jeweils halbieren. Empfehlenswert ist eine Herstellung der Gelgrundlage ggf. zuerst in kleinem Maßstab, um zu sehen, ob das Gel eine geeignete Beschaffenheit für die Auftragung auf die behaarte Kopfhaut besitzt.			

### 3 Andere Anwendungen

Zur vaginalen, intravesikalen und ophthalmologischen Anwendung sowie der eher umstrittenen Anwendung in „Hormonkosmetika“ siehe die Rezepturhinweise aus zu „Estradiol-, 17 $\alpha$ -Estradiol-, Estradiolbenzoat- und Estriol-Rezepturen transdermalen und kutanen Anwendung“, „Ölige Estrogen-Augentropfen 0,025 %“, „17 $\alpha$ -Estradiol-Ovula“, „Estrogen-Lösung zur Instillation in die Harnblase“.

#### Literatur:

- (1) Orfanos, C. E., Vogels, L., Lokalthherapie der Alopecia androgenetica mit 17 $\alpha$ -Östradiol, Dermatologica 161 (1980) 124–132.

- (2) Wolf, G., Individuelle Rezeptur – aber richtig, Rezeptur-Beispiel Nr. 12, Dt. Derm. 40 (1992) 1167–1168.
- (3) Wolf, G., Klare Lösung, Pharm. Ztg. 139/Heft 36 (1995), Beilage Dermopharmazie, S. 12.
- (4) Reimann, H., Stellungnahme aus dem Zentrallaboratorium (ZL) Deutscher Apotheker, Dt. Derm. 40 (1992) 1743–1744.
- (5) Huber, J., Klimakterium. Diagnose und Therapie, Berliner Medizinische Verlagsanstalt 1995, S. 55.
- (6) Tronnier, H., Östrogenhaltige Harwässer auch für Männer?, Med. Mo. Pharm. 17 (1994) 18.
- (7) N. N., Sinnvolle Magistralrezepturen für dermatologische Nischenindikationen, Österr. Apoth. Ztg. 53 (1999) 747–749.
- (8) Schmidt, J. B., Sexualhormone. In: Korting, H. C., Sterry, W. (Hrsg.), Therapeutische Verfahren in der Dermatologie – Dermatika und Kosmetika, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin und Wien, 2001, S. 113–125.
- (9) Monographien: Oestradiol; Oestriol. In: Parfitt, K. (Hrsg.), Martindale – The complete drug reference, 32<sup>nd</sup> Edition, Pharmaceutical Press, London 1999, S. 1455–1457.
- (10) Salole, E. G., Monographie: Estradiol. In: Florey, K. (Hrsg.), Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 15, Academic Press, Orlando und andere Orte 1986, S. 283–318.
- (11) ROTE-LISTE-Sekretariat, Präparateteil – Basisinformation der Fertigarzneimittel, Kennziffern: 76064 – Progyonon<sup>®</sup>-Depot-10 Injektionslösung. In: Rote Liste<sup>®</sup> Service GmbH (Hrsg.), Rote Liste 2003 – Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2003.