

Tabelle 02

FETT - und WASSER - ANTEILE in Grundlagen des DAB, DAC und NRF

Fett - Gehalt in %	Wasser - Gehalt in %	Grundlagen
100	0	Vaseline, weiß Ph. Eur.
95	0	Hydrophobes Basisgel DAC
93,5	0	Wollwachsalkohol – Salbe DAB (\cong Eucerin [®] . anhydric.)
90	0	Emulgierendes hydrophobes Basisgel DAC
57,5	10	Ungt. molle (Weiche Salbe) DAC
80	20	Lanolin DAB
60	25	Kühlsalbe (Ungt. leniens) DAB
46,75	50	Wasserhaltige Wollwachsalkohol - Salbe DAB (\cong Eucerin [®] . cum aqua)
27	64,3	Hydrophobe Basiscreme DAC (NRF 11.104.)
33	40	Basiscreme DAC
70	0	Hydrophile Salbe (Ungt. emulsificans) DAB
25	50	Nichtionische hydrophile Creme DAB
21	70	Wasserhaltige hydrophile Salbe (Ungt. emulsific. aquos.) DAB
10	63,8	Nichtionische hydrophile Creme SR DAC (NRF S.26.) Anionische hydrophile Creme SR DAC (NRF S.27.)
5	85	Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25.) (Hydrophile Hautemulsionsgrundlage)
5	81,8	Nichtionisches wasserhaltiges Liniment DAC (NRF 11.92.) Wasserhaltiges Liniment SR DAC (NRF 11.93.)
0	85	Carmellose – Natrium – Gel DAB
0	87,5	Hydroxyethylcellulose – Gel DAB
0	96,5	Wasserhaltiges Carbomer – Gel DAB
0	73,5	2-Propanolhaltiges Carbomer – Gel DAB (mit 25 % Isopropanol-Gehalt)
0	0	Macrogol – Salbe DAC

Tab. I.6.-1 : Obere Richtkonzentrationen dermatologischer Wirkstoffe

Betamethasondipropionat	0,1 %
Betamethasonvalerat	0,15 %
Capsaicin (auch als Capsaicinoide in Cayennepfeffer – Extrakt) (Erstverordnung zu Therapiebeginn) (Verlauf der Behandlung)	0,025 % 1,0 %
Clioquinol	3,0 %
Clobetasolpropionat	0,05 %
Dexamethason oder Dexamethasonacetat	0,05 %
Dithranol (Erstverordnung zum Therapiebeginn) (Verlauf der Behandlung)	0,1 % 3,0 %
Estradiol oder Estradiolbenzoat	0,015 %
Estriol	0,1 %
Fuchsin (kleinflächig zur Pinselung)	0,5 %
Gentamicinsulfat *	0,2 %
Hydrochinon	3,0 %
Kaliumpermanganat (anwendungsfertige Lösung)	0,001 %
Methoxsalen	0,005 %
Methylrosaniliniumchlorid (kleinflächig zur Pinselung)	0,5 %
Metronidazol	3,0 %
Minoxidil	5,0 %
Salicylsäure (großflächig)	3,0 %
Steinkohlenteer	10,0 %
Steinkohlenteer – Lösung	20,0 %
Testosteron oder Testosteronpropionat	2,0 %
Tretinoin	0,1 %
Triamcinolonacetonid	0,1 %
Triclosan	3,0 %

DAC / NRF 2009

* Gentamicin ist ein Reserveantibiotikum für die systemische Anwendung und wird nicht für Rezepturen zur kutanen Anwendung empfohlen. Das NRF enthält deshalb keine Vorschriften für Gentamicinsulfathaltige Externa.

Glucocorticoide , - Ester

<i>Hydrophiler</i>	<i>Lipophiler</i>
Betamethason	Betamethason -17- valerat Betamethason -17- dipropionat
Clobetasol	Clobetasol -17- propionat
Dexamethason	Dexamethason -21- acetat
Hydrocortison	Hydrocortison -21- acetat Hydrocortison -17- butyrat
Prednisolon	Prednisolon -21- acetat
Triamcinolon	[Triamcinolon -16,17- acetonid] (kein Ester !)

Tabelle 05

pH - STABILITÄTSOPTIMA von WIRKSTOFFEN

Wirkstoff	pH – Wert	Bemerkungen
Aluminiumchlorid-Hexahydrat	2,3 - 3,5	
Betamethasondipropionat	4 ²⁾	lichtempfindlich
Betamethason-17-valerat	3,5 (2 – 5)	zuerst Isomerisierung, dann Hydrolyse
Budesonid	4 - 5	oberhalb pH 5 schnelle Zersetzung
Bufexamac	4 – 5	Hydroxamsäure
Chloramphenicol	6,0 ³⁾	Borat-Puffer pH 7,4
	2 - 7	nur 30 Tage stabil bei Raumtemperatur
Chlorhexidindigluconat	5 – 8	Wirkungsoptimum : pH 8
Clindamycin-dihydrogenphosphat	3,5 - 6,5	
Clioquinol (Vioform [®])	schwach sauer	licht- und feuchtigkeitsempfindlich
Clobetasol-17-propionat	4 – 6	Hydrolyse
Clotrimazol	7 - 8	Hydrolyse bei pH < 5
Dexamethason	3,5 ¹⁾	Seitenkette bei alkalischem pH oxydationsempfindlich
Dexpanthenol	3 - 7	
Dithranol (Cignolin [®])	schwach sauer	oxydationsempfindlich: Oxidationsschutz mit Salicylsäure erforderlich
Erythromycin	8,5	Zersetzung bei sauren pH-Werten innerhalb weniger Stunden
Ethacridin-lactat (Rivanol [®])		lichtempfindlich
Gentamicin-sulfat	2 – 14	in Pufferlösungen; Wirkungsoptimum bei pH 7,8
Harnstoff	6,2	Lactat-Puffer aus dem NRF zufügen
Hexachlorophen *	5 - 6	bakterizid bakteriostatisch bei pH 8
Hydrochinon	4 - 6	
Hydrocortison	6 - 7	photoinstabil in Ggw. von Metall-Ionen, Sauerstoff und Licht
Hydrocortison-acetat	4,5	siehe auch unter Hydrocortison; Hydrolyse
Metronidazol	5 (4 – 6)	
Minoxidil	4 - 6	
Nystatin	5 - 7	lichtempfindlich; wässrige Lösung 1 Woche haltbar im Kühlschrank
Oxytetracyclin – HCl	2	Wirkungsoptimum: pH 5,5 – 6,5
Prednisolon	siehe Hydrocortison	physikalisch instabil: Kristallbildung in wasserreichen Medien; photoinstabil: UV-Licht (Ring A)
Prednisolonacetat	siehe Hydrocortisonacetat	Hydrolyse des Esters
Resorcin *		instabil: Licht, Luft Stabilisatoren in Salben: Ascorbinsäure, α -Tocopherol
Tetracain - HCl	3 – 4 – 6	
Tetracyclin - HCl		Wirkungsoptimum: pH 6,1 - 6,6 wasserhaltige Vehikel: 7 Tage haltbar im Kühlschrank
Tretinoin	5	photoinstabil (!): Licht, Sauerstoff Antioxidantien-Zusatz erforderlich; Kristallinität (!)
Triamcinolonacetamid	6,5 – 7 ⁴⁾	Ketal-Rest durch Säuren spaltbar
Triclosan	5	wirksam im Bereich pH 4 – 8 pH 5 : Bakterizidie (= Wirkungsoptimum) pH 8 : Bakteriostase
Vitamin A - palmitat	4 – 6	stabiler als das Acetat

- Quellen: 1) N.N., Codex der Augenarzneistoffe und Hilfsstoffe in: Dolder, R., Skinner, F. S., Ophthalmika, Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1990), S. 120 - 347
 2) Häckh, G., Schwarzmüller, E., Codex dermatologischer Wirkstoffe in: Niedner, R., Ziegenmeyer, J., Dermatika, Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1992), S.315 – 473
 3) Connors, K. A., Amidon, G.L., Stella, V.J., Chemical Stability of Pharmaceuticals, John Wiley & Sons New York, Second Edition (1986)
 4) Fa. Grünenthal, Stolberg

* negative Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Kommission B 7 des ehemaligen BGA

NICHTIONISCHE WIRKSTOFFE

Antibiotika	Chloramphenicol Erythromycin Metronidazol
Antimykotika	Bifonazol Clotrimazol Nystatin
Glucocorticoide	Betamethason-17-valerat Clobetasol-17-propionat Dexamethason Hydrocortison Hydrocortisonacetat Prednisolon Prednisolonacetat Triamcinolonacetonid
Antiseptika	Povidon-Jod (nur teilweise)
Lokalanaesthetika	Benzocain Polidocanol
Sonstige	Allantoin Benzylbenzoat Bufexamac Capsaicin Dimeticon 350 Harnstoff Menthol Methoxsalen Minoxidil Natriumchlorid Schwefel Testosteronpropionat

KATIONISCHE WIRKSTOFFE

Antibiotika	Chlortetracyclin – HCl Clindamycin - dihydrogenphosphat Gentamicin – sulfat Neomycin – sulfat Oxytetracyclin – HCl Tetracyclin – HCl
Antihistaminika	Bamipin – HCl Chlorphenoxamin – HCl Clemastin - fumarat Dimetinden – maleat Doxepin – HCl
Antimykotika	Miconazol – nitrat Terbinafin – HCl
Antiseptika	Benzalkonium – chlorid Brillantgrün Chlorhexidin – digluconat Dequalinium – chlorid Ethacridin – lactat Hydroxychinolin – sulfat Methylrosanilinium – chlorid Polyhexanid Silbernitrat Zink - acetat, - oxid, - sulfat
Lokalanaesthetika	Lidocain – HCl Mepivacain – HCl Oxybuprocain – HCl Prilocain – HCl Tetracain – HCl
Sonstige	$\text{AlCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ Diltiazem – HCl 5-ALA – HCl Methyl-5-ALA – HCl

ANIONISCHE WIRKSTOFFE

Acetylsalicylsäure
Ammoniumbituminosulfonat (Ichthyol®)
Basisches Bismutgallat
Chlorocresol *
Ciclopiroxolamin
Clioquinol
Diclofenac - Natrium
Dithranol
Eosin - Natrium
Estradiol
Estriol
Fluoruracil
Glykolsäure
Heparin-Natrium
Hexachlorophen *
Hyaluronsäure
Hydrochinon
Kalium - canrenoat
Liquor carbonis detergens
2-Naphthol *
Phenolum liquefactum *
Pix lithrantacis
Polyvidon-Jod
Resorcin *
Salicylsäure
Tannin
Thymol
Tribromphenolbismut *
Triclosan

* Negative Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Kommission B 7 des ehemaligen BGA

ANIONISCHE HILFSSTOFFE

<i>Name</i>	<i>enthalten in</i>
Bentonit Ph. Eur.	a) einigen Gelen und Schüttelmixturen als Hydrogelbildner b) einigen lipophilen bzw. W/O - Emulsionen als Oleogel-Bildner
Carmellose-Natrium Ph. Eur. (= Natriumcarboxymethylcellulose)	vielen Gelen als Hydrogelbildner
Natriumcetylstearylsulfat Ph. Eur.	Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A) Ph. Eur. (Lanette [®] N)
Natriumdodecylsulfat bzw. Natriumlaurylsulfat Ph. Eur.	Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ B) Ph. Eur.
Kalium- oder Natriumstearat Ph. Helv.	„selbstemulgierendes Glycerinmonostearat“ (Tegin [®]) (= O/W - Komplexemulgator)
Carbomere Ph. Eur. (= Polyacrylate)	vielen hydrophilen Gelen und hydrophilen Emulsionen (O/W) als Konsistenzgeber
Triäthanolaminstearat	sogenannten Stearat-Cremes /-Lotions als O/W-Emulgator

modifiziert nach: Wolf, G. (1991), Individuelle Rezeptur – aber richtig: Rezeptur-Beispiel Nr. 8, Dt. Derm. 39, 1479

SALBEN - GRUNDLAGEN

Nichtionischer Typ

Hydrophobe Salben (Kohlenwasserstoff-Gele)	Vaseline, weiß Ph. Eur. Vaseline, gelb Ph. Eur. Einfache Augensalbe DAC
Lipophile Gele (Oleo-Gel)	Hydrophobes Basisgel DAC
Wasser aufnehmende Salben vom W/O - Typ (W/O - Absorptionssalben)	Wollwachsalkohol-Salbe DAB Emulgierendes hydrophobes Basisgel DAC Emulgierende Augensalbe (NRF 15.20.)
Lipophile Cremes (W/O - Cremes)	Weiche Salbe (Ungt. molle) DAC Lanolin DAB Wasserhaltige Wollwachsalkohol-Salbe DAB (Eucerin®. cum aqua) Hydrophobe Basiscreme DAC (NRF 11.104.)
Ambiphile Creme	Basiscreme DAC
Wasser aufnehmende Salben vom O/W-Typ (O/W - Absorptionssalben)	Ungt. Cordes®
Hydrophile Cremes (O/W – Cremes)	Nichtionische hydrophile Creme DAB Nichtionische hydrophile Creme SR DAC (NRF S.27.) Nichtionisches wasserhaltiges Liniment DAC (NRF 11.92.)
Hydrophile Lotion (O/W – Lotion)	Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25.) (Hydrophile Hautemulsionsgrundlage)
Hydrophiles Gel	Hydroxyethylcellulose - Gel DAB

PHENOLISCHE und PHENOLHALTIGE WIRKSTOFFE

Chlorocresol *

Clioquinol

Dithranol

Estradiol

Estriol

Hydrochinon

β - Naphthol *

PHB - Ester

Phenol. liquefact. *

Pix lithrantacis

Resorcin *

Salicylsäure

Tannin

Tetracyclin – HCl

Triclosan

* negative Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Kommission B 7 des ehemaligen BGA

Tabelle 12

NIGHTIONISCHE TENSIDE

Macrogol – cetylstearyl – ether Macrogol – 80 – cetylstearyl – ether	Ph. Eur. 6.0 DAC 2004
Macrogol -1000 - monocetyl - ether (Cetomacrogol 1000[®])	B. P. 80
Macrogol -6- glycerol – caprylocaprat Macrogol - glycerol - cocoate Macrogol - glycerol - hydroxystearat Macrogol - glycerol - laurate Macrogol -20- glycerol - monolaurate Macrogol - glycerol - linoleate Macrogol - glycerol - oleate Macrogol -20- glycerol - monooleat Macrogol - glycerol - stearate Macrogol -20- glycerol - monostearat (Tagat[®] S 2)	Ph. Eur. 6.0 Ph. Eur. 6.0 Ph. Eur. 6.0 Ph. Eur. 6.0 DAC 2004 Ph. Eur. 6.0 Ph. Eur. 6.0 DAC 2004 Ph. Eur. 6.0 Ph. Eur. 6.0
Macrogol - laurylether	Ph. Eur. 6.0
Macrogol - oleate Macrogol - oleyl - ether	Ph. Eur. 6.0 Ph. Eur. 6.0
Macrogol - sorbitan - fettsäure - ester: Polysorbat 20 Polysorbat 40 Polysorbat 60 Polysorbat 80 Polysorbat 85	Ph. Eur. 6.3 Ph. Eur. 6.3 Ph. Eur. 6.3 Ph. Eur. 6.3 DAC 2005
Macrogol -40- sorbitol-heptaoleat	Ph. Eur. 6.3
Macrogol - stearate	Ph. Eur. 6.0
Macrogol - stearyl - ether	Ph. Eur. 6.0

Celluloseether

Methylcellulose (Cellulosemethylether; MC; Tylose [®] MH)	Methylcellulose für Augentropfen DAC
Carboxymethylcellulose – Natrium (CMC; Tylose [®] C)	Carmellose – Natrium – Gel DAB
Hydroxyethylcellulose (HEC; Tylose [®] H 300; Natrosol [®] 250 G pharm)	Hydroxyethylcellulose – Gel DAB
Hydroxypropylcellulose (HPC; Klucel [®] GF)	alkoholische, acetonische und DMSO – haltige Gele
Hypromellose 2000 (MHPC; Methylhydroxy- propylcellulose; Methocel [®] E4M)	Hypromellose – Haftpaste 40 % (NRF 7.8.) Ethanolhaltiges Erythromycin – Gel (NRF 11.84.) Ethanolhaltiges Salicylsäure – Gel 6 % (NRF 11.54.)

SALBEN - GRUNDLAGEN

Anionischer Typ

Wasser aufnehmende Salbe vom O/W - Typ (O/W – Absorptionssalbe)	Hydrophile Salbe DAB (Ungt. emulsific.)
Hydrophile Cremes (O/W – Cremes)	Wasserhaltige hydrophile Salbe DAB (Ungt. emulsific. aquos.) Anionische hydrophile Creme SR DAC (NRF S.27.) Wasserhaltiges Liniment SR DAC (NRF 11.93.)
Hydrophile Gele (Hydro – Gele)	Carmellose - Natrium - Gel DAB Wasserhaltiges Carbomer - Gel DAB 2-Propanolhaltiges Carbomer - Gel DAB

Grenzflächenaktive Wirkstoffe

- Antihistaminika
- Benzalkoniumchlorid
- Steinkohlenteer – Lösung DAC
[Liquor carbonis detergens (LCD)]
und Steinkohlenteer - Spiritus
- Ichthyol[®] / Leukichthol[®] [a.H.]
- Lokalanaesthetika : Lidocain
Procain
Tetracain
- Polidocanol
- Alkoholische Lösungen

**LIPOPHILE CREMES
(W/O – Cremes)**

Weiche Salbe (Ungt. molle) DAC

Lanolin DAB

Wasserhaltige Wollwachsalkohol – Salbe DAB

Eucerinum[®] cum aqua

Hydrophobe Basiscreme DAC (NRF 11.104.)

Kühlsalbe (Ungt. leniens) DAB

**Alfason[®] Repair
Asche Basis[®] Salbe
Excipial[®] Fettcreme
[Excipial[®] U Lipolotio]
Linola[®] fett Creme
[Lipoderm[®] Lotio]
Neribas[®] Salbe**

***W/O – Absorptionssalben
und
wasserarme W/O – Cremes***

<i>W/O – Absorptionssalben</i>	<i>wasserarme W/O – Cremes</i>
Wollwachsalkohol – Salbe DAB	Eucerin[®]. anhydric. + 20 % Wasser
Eucerin[®]. anhydric.	Hydrophobe Basiscreme DAC (NRF 11.104.) mit 10 % Wasser
Emulgierendes hydrophobes Basisgel DAC	Ungt. Cordes[®] + 20 % Wasser
Emulgierende Augensalbe (NRF 15.20.)	Basis Cordes[®] RK

Tabelle 18.a)

Wirksamkeit der Konservierungsmittel

Konservierungsmittel	bei verfügbaren Konzentrationen in %	wirksam gegen Gram-pos. Bakt.	wirksam gegen Gram-neg. Bakt.	Hefen	Pilze
Chlorbutanol	0,5				
Benzylalkohol	1,0				
Phenyläthylalkohol	1,0				
Phenol, Kresol	0,3				
PHB-Methylester	1,18				
PHB-Propylester	0,02				
PHB-Mischung M + P	0,2				
PHB- M + P + Benzylalkohol	0,2 + 0,5				
Benzoessäure	0,1 nur im Bereich bis pH 6 (optimal 4 - 6)				
Sorbinsäure	0,2 nur im Bereich bis pH 6 (optimal 4 - 6)				
Chlorhexidin					
Benzalkoniumchlorid	0,01				
Phenylmercurinittat	0,001				
Thiomersal	0,02				

gut wirksam

schwach wirksam

nicht wirksam

Tabelle 18.b)

Abhängigkeit der konservierenden Aktivität vom pH-Wert

Konservierungsmittel	optimaler pH-Bereich									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Chlorbutanol										
Benzylalkohol										
Phenol, Kresol, p-Chlor-m-Kresol										
PHB-Methylester										
PHB-Propylester										
Natriumsulfit										
Benzoessäure pKa-Wert 4,194										
Sorbinsäure pKa-Wert 4,76										
Chlorhexidin										
Benzalkoniumchlorid										
Phenylmercurinitrat										
Thiomerosal										
Phenyläthylalkohol										

gut wirksam

schwach wirksam

nicht wirksam

Kompatible Mischungen von O/W - und W/O - Systemen

Hydrophile Creme (O/W – Creme)	Hydrophile Creme (O/W – Creme) Wasser aufnehmende Salbe vom O/W – Typ (O/W – Absorptionssalbe)
Wasser aufnehmende Salbe vom O/W - Typ (O/W – Absorptionssalbe)	Wasser aufnehmende Salbe vom O/W – Typ (O/W – Absorptionssalbe) Hydrophobe Salbe (KW – Gel) Lipo – Gel Lipophiles Gel (Oleo – Gel)
Ambiphile Creme (Basiscreme DAC)	alle Vehikel – Systeme
Lipophile Creme (W/O – Creme)	Lipophile Creme (W/O – Creme) Wasser aufnehmende Salbe vom W/O – Typ (W/O – Absorptionssalbe)
Wasser aufnehmende Salbe vom W/O - Typ (W/O – Absorptionssalbe)	Wasser aufnehmende Salbe vom W/O – Typ (W/O – Absorptionssalbe) Hydrophobe Salbe (KW – Gel) Lipo – Gel Lipophiles Gel (Oleo – Gel)

Photoinstabile Wirk- und Hilfsstoffe

Acriflaviniumchlorid	Hexachlorophen
Äthacridinlactat	Hydrochinon
Amphotericin B	Hydrocortison
Anthrarobin	Hydrocortisonacetat
Ascorbinsäure	Kaliumhydroxychinolinsulfat
Bacitracin	Ketoconazol
Benzocain	Lidocain-HCl
Basisches Bismutgallat	8-Methoxypsoralen
Benzylalkohol	Metronidazol
Benzylbenzoat	2-Naphthol
Betamethason-dipropionat	Neomycinsulfat
Betamethason-17-valerat	Nystatin
Brillantgrün	Macrogolsorbitanfettsäureester
Bienenwachs	Oestradiol
Butylhydroxytoluol	Oestradiolbenzoat
Butylhydroxyanisol	Oxytetracyclin
8-Chinolinolsulfat	Phenol
Chloramin T	Phenyläthylalkohol
Chloramphenicol	Podophyllin
Chlorhexidinacetat	Polyacrylsaures Natrium
Chlorocresol	Prednisolon
Chlorquinaldol	Prednisolon-21-acetat
Chlortetracyclin	Prednison
Ciclopiroxolamin	Progesteron
Clioquinol	Resorcin
Clobetasol-17-propionat	Salicylsäure
Cremophore	Sesam-Öl u.a. fette Öle
Dexamethason	Silbernitrat
Dexpanthenol	Sorbinsäure
Dithranol	Sulfonamide
Drogen und Drogenextrakte	Tannin
Erythromycin	Testosteronpropionat
Ethacridinlactat	Tetracain-HCl
ungesättigte Fette	Tetracyclin-HCl
Fluocinolonacetonid	α -Tocopherolacetat
Fluoruracil	Tretinoin
Fuchsin	Triäthanolamin
Gentianaviolett	Triamcinolonacetonid
	Wollwachs

Rezepturprobleme erkennen und lösen

Ein Handlungsvorschlag für den Apothekenalltag - Ergänzungen zum Beitrag in DAZ 30/2010

von Gerd Wolf

In der gedruckten Ausgabe der DAZ hatte der Autor eine standardisierte Vorgehensweise zur Identifizierung und Lösung von Rezepturproblemen anhand einer Beispielrezeptur vorgestellt (siehe [DAZ 30/2010](#)). Die dort nur kurz erwähnte Optimierungsmöglichkeit für die problematische Beispielrezeptur wird hier im Detail vorgestellt. Außerdem werden weitere Optimierungsvarianten präsentiert.

Für eine akute Hauterkrankung bei normaler, fetter oder feuchter Haut wurde folgende Optimierungsmöglichkeit I beschrieben:

Rp. Harnstoff 5,0g
Milchsäure 1,0g
Natriumlactat-Lösung 50 % 4,0g
Dermoxin[®]-Creme 45,0g
Nichtionische hydrophile Creme DAB
oder
Nichtionische hydrophile Creme SR DAC (NRF S.26.) ad 100,0g

Vehikel-Typ: nichtionische hydrophile Creme (O/W)

Aufbrauchfrist: 2 Wochen (gemäß Anwendungsempfehlung des Herstellers von Dermoxin[®]-Creme, bezogen auf den Harnstoff ergäbe sich eine Aufbrauchfrist von 6 Monaten).

Der Zusatz des Lactat-Puffers zur Stabilisierung des Harnstoffs mag problematisch erscheinen, weil in der Dermoxin[®]-Creme bereits ein Citrat-Puffer zum Einsatz kommt. Citrat-Puffer und Lactat-Puffer besitzen etwa den gleichen pH-Wert. Doch die Menge des Citrat-Puffers wurde allein auf das Fertigarzneimittel ausgerichtet und muss nicht für die

Gesamtmenge der Verdünnungsrezeptur ausreichen. Dies spricht für den Verbleib des Lactat-Puffers in diesem Optimierungsvorschlag.

Herstellung

Zur Herstellung wird die Dermoxin[®]-Creme mit der ausgewählten nichtionischen hydrophilen Creme gemischt, anschließend wird der kristalline Harnstoff auf die Oberfläche gestreut. Dann rührt man, bis sich der Harnstoff vollkommen in der hydrophilen Außenphase der O/W-Creme gelöst hat. Schließlich wird der Lactat-Puffer hinzu gegeben. Die fertige Zubereitung wird in eine Aluminiumtube abgefüllt, um einen Wasserdampfverlust völlig auszuschließen. Aus anderen Packmitteln könnte Wasser verdunsten. So könnte eine übersättigte Lösung von Harnstoff in der hydrophilen Außenphase entstehen. Die Folge wäre ein Rekristallisieren von Harnstoff in so großen Kristallen, dass der Patient dies auf der Haut als kratzend empfinden würde.

Aufbrauchfrist

Aufbrauchfristen von Rezepturen werden einerseits durch die Stabilität des jeweiligen Wirkstoffs und andererseits durch die Stabilität des Vehikelsystems bestimmt. Diese zunächst zweigleisige Betrachtungsweise kann zu recht unterschiedlichen Ergebnissen führen.

In der Optimierungsmöglichkeit I erscheint mit Rücksicht auf den instabileren Harnstoff zunächst eine Aufbrauchfrist von sechs Monaten vertretbar. Durch die Empfehlung des Fertigarzneimittelherstellers reduziert sich diese Frist im Hinblick auf das Corticoid jedoch auf zwei Wochen.

Optimierungsvorschlag für trockene Haut

Falls der Arzt über die Diagnose einer chronischen Hauterkrankung und das Vorliegen einer trockenen bis sehr trockenen, eventuell sogar schuppigen Haut berichtet hat, bietet sich eine andere Optimierung der Rezeptur an. Dann wäre die lipophile Creme Eucerin[®] cum aqua das stadiengerechte Vehikelsystem, nicht dagegen die hydrophile Cremegrundlage der Dermoxin[®]-Creme. Eine einfache Auflösung dieses Widerspruchs besteht in dem Austausch der Dermoxin[®]-Creme gegen Dermoxin[®]-Salbe. Diese enthält als Hilfsstoffe Propylenglycol, Sorbitansesquioleat und weißes Vaseline. Gemäß der Definition der Ph. Eur. ist die Grundlage der Dermoxin[®]-Salbe eine Wasser aufnehmende Salbe vom W/O-Typ bzw. eine W/O-Absorptionssalbe. Sie ist mit der lipophilen Creme Eucerin[®] cum aqua kompatibel (siehe [Tabelle 19](#)).

Damit ergibt sich folgende Optimierungsmöglichkeit II:

Rp. Harnstoff 5,0g
Milchsäure 1,0g
Natriumlactat-Lösung 50 % 4,0g
Dermoxin[®]-Salbe 45,0g
Eucerin[®] cum aqua ad 100,0g

Vehikel-Typ: lipophile Creme (W/O)

Aufbrauchfrist: 2 Wochen (gemäß Anwendungsempfehlung des Herstellers von Dermoxin[®]-Salbe, bezogen auf den Harnstoff ergäbe sich eine Aufbrauchfrist von 6 Monaten)

Herstellung

Da das Einarbeiten von Harnstoff in eine lipophile Creme ohne Rührmaschinen schwierig sein kann, sollte eine ausreichende Menge Wasser dazu verordnet werden, um die kristalline Substanz darin zuvor lösen zu können. Als Grundsatz kann gelten, dass Harnstoff stets in der eineinhalb- bis zweifachen Menge Wasser kalt gelöst und anschließend die Lösung ebenfalls auf kaltem Wege portionsweise in eine W/O-Absorptionssalbe oder eine lipophile Creme bzw. W/O-Creme eingearbeitet werden sollte. Der ebenfalls wässrige Lactat-Puffer wird gedanklich zur Wassermenge hinzu gerechnet bzw. mit eingerechnet. Eucerin[®] cum aqua kann außer den bereits enthaltenen 50 Prozent Wasser noch weitere 50 Prozent aufnehmen.

Will man die Rezeptur mit Hilfe von Rührmaschinen herstellen, darf beim Rührvorgang keine Reibungswärme entstehen. Denn die Zufuhr von Wärme würde die Abbaureaktionen von Harnstoff forcieren. Die in Apotheken verbreiteten Rührmaschinen wie Unguator[®] und Topitec[®] eignen sich wegen der unvermeidlich auftretenden Reibungswärme hierfür weniger gut, es sei denn, die Kruken würden zuvor im Kühlschrank vorgekühlt und während des Rührvorgangs mit einer eng anliegenden Kühlmanschette kühl gehalten. Für diese Herstellungsweise eignen sich nach Erfahrung des Autors ab einer Gesamtmenge von 200 Gramm eher elektrische Küchenmaschinen mit einem Planetenrührwerk, deren Rührschüsseln und Rührwerkzeuge aus Aluminium, Edelstahl oder Keramik bestehen (z.B. Kenwood[®] Chef und Kitchen Aid[®]).

Mikrobielle Stabilität von lipophilen Cremes

Da Eucerin® cum aqua vom pharmazeutischen Großhandel nicht konserviert geliefert wird, besitzt die fertige Zubereitung gemäß den Angaben im NRF nur eine Aufbrauchfrist von vier Wochen in einer Tube. Sollte vom Verordner eine längere Anwendungsdauer vorgesehen sein, muss eine Nachkonservierung eingeplant werden. Dabei dürfen nur solche Konservierungsmittel eingesetzt werden, die im pH-Bereich des Lactat-Puffers wirksam sind (siehe [Tabelle 18](#)), z. B. Kaliumsorbat, das leicht löslich ist und aus dem im leicht sauren Milieu in begrenztem Maße Sorbinsäure freigesetzt wird. Dann liegt ein Gemisch von Sorbinsäure und Kaliumsorbat vor, das im pH-Bereich von 4 bis 6 optimal konserviert. Dieses Milieu harmoniert mit dem pH-Stabilitätsoptimum von Clobetasolpropionat sowie mit dem Lactat-Puffer. Die Optimierungsmöglichkeit II muss demnach noch um 0,14 % Kaliumsorbat ergänzt werden (Optimierungsmöglichkeit IIa).

Die Aufbrauchfrist verlängert sich durch die nachträgliche Konservierung von Eucerin® cum aqua mit Kaliumsorbat theoretisch von vier Wochen auf 12 Monate. Da Harnstoff jedoch relativ instabil ist, reduziert sich die tatsächliche Aufbrauchfrist auf sechs Monate. Durch die offizielle Empfehlung des Fertigarzneimittelherstellers würde sich die Aufbrauchfrist, hier als Anwendungsbeschränkung zu verstehen, jedoch auf zwei Wochen reduzieren.

Herstellung

Bei der Herstellung dieser Formulierung muss eine bestimmte Reihenfolge beim Lösen der Festsubstanzen beachtet werden. Kaliumsorbat und Harnstoff werden in der Mischung aus Wasser und Natriumlactat-Lösung gelöst. Erst zum Schluss fügt man unter Rühren die Milchsäure hinzu. Hält man sich nicht an diese Reihenfolge und gibt die Milchsäure zu einem früheren Zeitpunkt zum Kaliumsorbat, wird Sorbinsäure freigesetzt, die in Form von Schneeflocken aus der Lösung ausfällt. In dieser Form besitzt die Sorbinsäure keinerlei konservierende Wirkung mehr. Die ausgefällte Sorbinsäure kann außerdem nicht wieder ohne weiteres in Lösung gebracht werden, weil Sorbinsäure schwer wasserlöslich ist. Erst bei 90°C geht sie in Lösung. Dieses Erhitzen würde aber die Zersetzungsprozesse von Harnstoff regelrecht „anfeuern“. Daher muss ein Erwärmen der Lösung in jedem Fall unterbleiben. Die fertige Lösung wird dann in kleinen Portionen in die Mischung aus Dermoxin®-Salbe und Eucerin® cum aqua eingearbeitet.

Pestizidfreie Alternative

Wenn dem Verordner die Argumente bezüglich der Pestizid-Problematik so gravierend erscheinen, dass er auf Eucerin® cum aqua verzichten möchte, so kann man ihm auch eine wollwachsfree offizinelle lipophile Creme wie die „Hydrophobe Basiscreme DAC (NRF 11.104.)“ anbieten. Diese Grundlage kann fertig über den pharmazeutischen Großhandel bezogen werden und ist bereits mit einem Kaliumsorbat-Citronensäure-Gemisch vorkonserviert. Daher kann das zuvor in der Optimierungsmöglichkeit IIa separat zugesetzte Kaliumsorbat bei der Optimierung IIb herausgelassen werden.

Damit ergibt sich als Optimierungsmöglichkeit IIb:

Rp. Harnstoff 5,0g
Milchsäure 1,0g
Natriumlactat-Lösung 50 % 4,0g
Destilliertes Wasser 5,0g
Dermoxin[®]-Salbe 45,0g
Hydrophobe Basiscreme DAC (NRF 11.104.) ad 100,0g

Vehikel-Typ: lipophile wollwachsfree Creme (W/O)

Aufbrauchfrist: 2 Wochen (gemäß Anwendungsempfehlung des Herstellers von Dermoxin[®] - Salbe, bezogen auf den Harnstoff ergäbe sich eine Aufbrauchfrist von 6 Monaten)

Fettreichere Alternative

Möglicherweise beabsichtigte der Verordner mit der Wahl der Verdünnungsgrundlage in der ursprünglichen Rezeptur die Zubereitung aufzufetten, um das Austrocknen der Haut zu verhindern. Denn nach der Anwendung von O/W-Emulgatoren ist insbesondere in Verbindung mit Waschvorgängen ein austrocknender Effekt zu erwarten (für neuere Untersuchungen dazu vgl. [1]). Doch stellt sich die Frage, warum der Arzt nicht gleich eine lipophile Creme gewählt hat, wenn er die Austrocknung der Haut durch die O/W-Creme befürchtet oder eventuell eine leicht trockene Hautstelle diagnostiziert hat. War ihm eine W/O-Creme für diesen Zweck zu fettig? Wollte er den „großen Schritt“ von O/W zu W/O nicht wagen und eventuell nur einen „kleinen Schritt“ in diese Richtung tun? Dann hat er galenisch betrachtet auf jeden Fall die falsche Entscheidung getroffen. Unter dieser Maßgabe wäre es sinnvoller gewesen, ein Vehikelsystem auszuwählen, das zwischen den beiden Systemen O/W und W/O steht, nämlich ein amphiphiles System. Ein offizineller Vertreter dieses Systems existiert im Deutschen Arzneimittel Codex (DAC) unter dem Namen Basiscreme DAC.

Diese amphiphile Creme stellt in der Vehikelsystematik weder eine O/W- noch eine W/O-Creme dar. Sie besitzt auch keine innere inkohärente und äußere kohärente Phase. Wasser- und Fettanteile liegen bikohärent, lamellar angeordnet, nebeneinander vor. Die Basiscreme DAC enthält etwas mehr Fett (33 Prozent) als eine „normale“ O/W-Creme, aber nicht so viel Fett wie eine W/O-Creme. Ihr Wassergehalt beträgt 40 Prozent. Sie besitzt im Vergleich zu

klassischen O/W-Cremes nur einen geringen Kühleffekt. Sie lässt sich auch nicht so schnell von der Haut abwaschen wie hydrophile Cremes. Man kann in die Basiscreme DAC bis zu 80 Prozent Wasser zusätzlich einarbeiten. Dabei entsteht in allmählichen Übergängen aus der ambiphilen eine hydrophile Creme bzw. O/W-Creme bis hin zu einer hydrophilen Lotion bzw. O/W-Lotion. Außerdem kann sie bis zu 20 Prozent Fette oder Öle aufnehmen und geht dabei aus dem ambiphilen Bereich in eine lipophile Creme bzw. W/O-Creme über. Durch diese unterschiedlichen Modifizierungen lässt sich vergleichsweise ein „Maßanzug schneiden“, abgestimmt auf den jeweiligen Fett- und Feuchtigkeitsbedarf einer Haut. Die Basiscreme DAC enthält kein klassisches Konservierungsmittel, sondern als konservierenden Hilfsstoff Propylenglycol in einer Konzentration von 20 Prozent bezogen auf die Wassermenge.

Wenn man diesen Gedanken konsequent weiter verfolgen würde, müsste man auf das Fertig-Dermatikum Dermoxin[®], ob nun in seiner Creme- oder in seiner Salben-Ausführung, gänzlich verzichten und stattdessen Clobetasol-17-propionat als Reinsubstanz direkt mit Basiscreme DAC verarbeiten. Um das pH-Stabilitätsoptimum des Corticoids zu gewährleisten, ist es erforderlich, einen Citrat-Puffer vergleichbar demjenigen in der Dermoxin[®]-Creme bzw. demjenigen in der NRF-Vorschrift „Hydrophile Clobetasolpropionat-Creme 0,05 % (NRF 11.76.)“ hinzuzufügen.

Daraus ergibt sich Optimierungsmöglichkeit III:

Rp. Clobetasol-17-propionat 0,025g
Mittelkettige Triglyceride 0,5g
Harnstoff 5,0 g
Citronensäure-Lösung 0,5 % 2,5g
Natriumcitrat-Lösung 0,5 % 2,5g
Basiscreme DAC ad 100,0g

Aufbrauchfrist: 3 Wochen, Anwendungsbeschränkung (Tube)

Um das Abwiegen von Clobetasol-17-propionat in dieser geringen Menge zu erleichtern und präziser zu gestalten, empfiehlt sich die Verwendung eines Rezepturkonzentrats, z.B. Clobetasolpropionat-Verreibung 0,5 % DAC oder Clobetasolpropionat 0,5 % RK Konzentrat (Fa. Ichthyol-Gesellschaft, Hamburg).

Um Harnstoff zu stabilisieren, sieht das NRF in seinen wasserhaltigen Monographien mit Harnstoff den Einsatz eines Lactat-Puffers vor, der einen pH von 4,2 hat. Den gleichen pH-Wert besitzt auch der Citrat-Puffer, der hier das pH-Stabilitätsoptimum von Clobetasol-17-propionat absichern soll. Daher kann hier der Citrat-Puffer, insgesamt mit 5 Prozent auf die Gesamtzubereitung bezogen, gleichzeitig zur Stabilisierung des Harnstoffs dienen.

Aufbrauchfrist

Die Aufbrauchfrist für die Optimierung III wurde in Anlehnung an die NRF-Vorschrift 11.76. „Hydrophile Clobetasolpropionat-Creme 0,05 %“ festgelegt. Sie gibt nicht die tatsächliche Haltbarkeit an, sondern bezieht sich auf allgemeine Empfehlungen bezüglich des Anwendungszeitraums von externen Glucocorticoiden, hier insbesondere des am stärksten wirksamen Corticoid-Vertreters. Der Hersteller der Dermoxin[®]-Creme bzw. -Salbe empfiehlt sogar nur eine Anwendung über zwei Wochen. Dies erscheint nicht ganz unproblematisch, denn hierdurch wird möglicherweise in die Therapiefreiheit des Arztes eingegriffen.

Denn externe Behandlungen mit Glucocorticoiden sollten nicht abrupt beendet werden. Um das für Corticoide bekannte Rebound-Phänomen zu vermeiden, sollte man sich „ausschleichen“, d.h. die Dosis pro Tag sollte entweder allmählich reduziert oder die Behandlung sollte in eine Tandem- oder Intervall-Therapie übergehen. Bei der Intervall-Therapie wird beispielsweise nur jeden zweiten Tag mit dem Steroid und an den übrigen Tagen mit der wirkstofffreien Grundlage oder einer anderen blanden Creme behandelt. Eine andere Vorgehensweise des Ausschleichens besteht darin, auf ein Corticoid der Klasse III, etwas später auf Klasse II oder I umzusteigen. Für ein solches Ausschleichen benötigt man mitunter mehr als drei Wochen. Somit könnte es zu einem Zielkonflikt mit dem Verordner kommen. Daher empfiehlt es sich, entweder den Patienten nach den Anweisungen des Arztes zu befragen oder in der Praxis nachzufragen.

Clobetasol-17-propionat gehört wie andere Glucocorticoide zu den photoinstabilen Wirkstoffen (siehe [Tabelle 20](#)). Es muss daher während des gesamten Anwendungszeitraums dafür gesorgt werden, dass es durch Lichteinfall in das Abgabefäß nicht zersetzt wird. Daher sind nur solche Packmittel zu empfehlen, die absolute Lichtdichtheit garantieren, z.B. Aluminiumtuben oder Topitec[®]-Spenderdosen.

Preisvorteil für den Kostenträger

Schließlich hat die Optimierung III einen bemerkenswerten finanziellen Vorteil für den Kostenträger. Durch die Verwendung des reinen Wirkstoffs statt des Fertig-Dermatikums wird die Rezeptur erheblich preiswerter, wie der Preisvergleich zeigt:

- Ursprüngliche Beispielrezeptur € 49,71
- Optimierungsmöglichkeit III € 16,41

Dies bedeutet eine Ersparnis von fast 67 Prozent. Dieser Aspekt stellt angesichts der knappen Arzneimittelbudgets der Dermatologen (z.B. in Rheinland-Pfalz: € 13,-, in Nordrhein-Westfalen € 15,-, in Bayern € 18,- jeweils pro Patient und Quartal) ein wichtiges Argument dar. Doch darf eine Kostenersparnis nie zu Lasten der Qualität gehen.

Literatur

[1] Wohlrab, J., Klapperstück, T., Reinhardt, H.-W., Albrecht, M., Interaction of Epicutaneously Applied Lipids with Stratum Corneum Depends on the Presence of either Emulsifiers or Hydrogenated Phosphatidylcholine, *Skin Pharmacol Physiol* (2010) 23: 298 - 305

Autor

Dr. rer.nat. Gerd Wolf

Fachapotheker für Offizinpharmazie

Robert-Koch-Apotheke

Fauviller Ring 1

53501 Grafschaft – Ringen