



7 Herstellung der Rezeptur

Die Herstellung einer Rezeptur erfordert neben praktischen Fertigkeiten auch die notwendigen theoretischen Kenntnisse. Bevor nicht geklärt ist, ob die ärztliche Verschreibung in Ordnung und die Rezepturbestandteile kompatibel sind, darf mit der Herstellung nicht begonnen werden.

Vor der eigentlichen Zubereitung der Rezeptur müssen vorbereitende Maßnahmen durchgeführt werden. Die unter „Planung der Herstellung“ (►Kap. 6) nötigen Vorüberlegungen sind dort ausführlich beschrieben.

Dazu ist im Folgenden noch einmal eine Zusammenstellung der wichtigsten Punkte aufgeführt:

- ärztliche Verordnung, Herstellungsanweisung und Herstellungsprotokoll bereitlegen,
- Schutzhandschuhe, Schutzbrille und FFP2-Atemschutzmaske gegebenenfalls herauslegen,
- Hygienekleidung anlegen,
- Arbeitsplatz frei räumen, reinigen und desinfizieren,
- Waage mindestens 30 Minuten vor dem eigentlichen Abwiegen in Betrieb nehmen,
- weitere benötigte Geräte anschalten,
- Hände reinigen und desinfizieren,
- Geräte bereitstellen und desinfizieren,
- Einmalhandschuhe anziehen und desinfizieren.

Alle in der Apotheke hergestellten Arzneimittel müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität haben. Diese kann nur erreicht werden, wenn die Ausgangsstoffe pharmazeutische Qualität besitzen und die Zubereitung nach anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt wird. Dazu gehört auch, dass die Mitarbeiter in der Rezeptur nach Möglichkeit ungestört und ohne Unterbrechung arbeiten können. Dabei ist auch immer das „Vier-Augen-Prinzip“ zu beachten, das heißt, ein anderer Mitarbeiter schaut dem Herstellenden bei bestimmten Arbeitsschritten über die Schulter. Diese Vorgehensweise ist wichtig bei der Herstellung von Arzneimitteln:

- mit hochwirksamen Arzneistoffen
- mit niedrig dosierten Arzneistoffen
- mit kritischen Hilfsstoffen
- bei der Verwendung von Stammzubereitungen
- mit komplexen Berechnungen
- durch Personal in der Ausbildung

Bei allen Unklarheiten während der Herstellung sollte selbstverständlich eine zweite Person hinzugezogen werden.

7.1 Herstellung halbfester Grundlagen

Halbfeste Grundlagen

Nach Ph.Eur. sind halbfeste Grundlagen zur kutanen Anwendung zur Applikation auf der Haut oder bestimmten Schleimhäuten bestimmt. Sie sorgen für eine lokale Wirkung, bringen Wirkstoffe perkutan zur Resorption oder üben eine schützende Wirkung auf die Haut aus.

Nach Arzneibuch können halbfeste Grundlagen in Salben, Cremes, Gele oder Pasten eingeteilt werden, jede dieser Darreichungsformen kann sowohl hydrophil als auch lipophil vorliegen. Alle aufgeführten Arzneiformen können in der Apotheke nach der „klassischen Herstellung“ mithilfe von Salbenschale und Pistill zubereitet werden (● Abb. 7.1). Die früher gebräuchlichen Fantaschalen und Pistille aus Melaminharzen sollen dabei nicht mehr verwendet werden. Schalen aus diesem Material absorbieren manche Arzneistoffe wie Dithranol oder Rifampicin und führen zu unschönen Verfärbungen. Außerdem sind Melamin-Schalen nicht säurefest und nur bis zu einer Temperatur von 70 °C hitzebeständig. In jeder Apotheke sollen daher Fantaschalen mit geeignetem Pistill aus Glas oder Metall vorhanden sein. Fantaschalen aus diesen Materialien haben zudem den Vorteil, dass die Qualität einer Anreibung bei Suspensionszubereitungen besser beurteilt werden kann als in den weißen Melamin-Schalen. Pulveragglomerate lassen sich so deutlich leichter erkennen.

7.1.1 Salbengrundlagen

Halbfeste Zubereitungen ohne Wirkstoffe werden als Salbengrundlagen bezeichnet, sie können neben den eigentlichen Hilfsstoffen zur Konsistenzgebung zusätzlich Emulgatoren enthalten.

Salbengrundlagen werden in der Apotheke normalerweise industriell vorgefertigt bezogen und können folgendermaßen unterteilt werden (■ Tab. 7.1).

Herstellung

Die Zubereitung Wasser aufnehmender Salben erfolgt normalerweise durch Aufschmelzen der einzelnen Bestandteile auf dem Wasserbad (Temperaturbereich 70–80 °C) und anschließendem Kaltrühren der Grundlage. Bei der Herstellung der Macrogolsalbe DAC werden Macrogol 300 und Macrogol 1500 bei 60 °C geschmolzen und ebenfalls kaltgerührt, nach 24 Stunden langem Stehenlassen wird nochmals durchgerührt. Beim Kaltrühren der Grundlage soll die Salbenschale nicht in kaltes Wasser oder gar Eiswasser gestellt werden. Die einzelnen Bestandteile sollen möglichst fein zerteilt erstarren, ein schnelles Abkühlen würde die Bildung grober Strukturen fördern.

Eine weitere nichtionische Wasser aufnehmende Salbe, die in der Apothekenpraxis häufig als Rezepturgrundlage eingesetzt wird, ist unter dem Namen **Unguentum Cordes®**

■ Tab. 7.1 Einteilung der Salbengrundlagen

Grundlagentyp	Beispiele
Hydrophobe Salben	● Gelbes Vaseline Ph. Eur. ● Weißes Vaseline Ph. Eur.
Wasser aufnehmende Salben	● Wollwachsalkoholsalbe DAB ● Hydrophile Salbe DAB
Hydrophile Salben	● Macrogolsalbe DAC



● Abb. 7.1 Zubereitung einer Creme mit Fantaschale aus Glas und Pistill

im Handel. Das industrielle Halbfertigprodukt setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

- Weißes Vaseline
- Dickflüssiges Paraffin
- Macrogolstearat 400
- Glycerolmonostearat
- Sorbitanmonostearat

Eine Einarbeitung von Wasser in die Grundlage sollte unter Anwendung von Wärme erfolgen. Dadurch können stabile Emulsionen erhalten werden. Unguentum Cordes® und Gereinigtes Wasser werden dazu getrennt auf ungefähr 70 °C erwärmt, vereinigt und kalt gerührt. Kurz vor Erreichen der Raumtemperatur tritt dabei häufig noch eine Phasentrennung auf, danach kann aber eine homogene Emulsion erhalten werden. Durch Zusatz von bis zu 30 % Wasser kann eine W/O-Emulsion erhalten werden, nach Zugabe von 50–60 % Wasser dagegen eine O/W-Zubereitung. Der Bereich um 40 % Wasser sollte wegen einer auftretenden Phasenumkehr gemieden werden. Bei der wasserfreien Grundlage lässt sich kein pH-Wert messen. Nach Zugabe von Wasser im Verhältnis 1:1 liegt dieser bei 6,0.

Auch eine Auffettung von Unguentum Cordes® ist möglich. Durch Einarbeiten von 20 % Öl (z. B. Nachtkerzensamenöl, Mandelöl) verbessert sich zudem die Streichfähigkeit.

7.1.2 Lipophile Cremes

Lipophile Cremes oder W/O-Cremes sind mehrphasige Zubereitungen, die aus einer äußeren lipophilen und einer inneren wässrigen Phase bestehen. Sie enthalten W/O-Emulgatoren wie beispielsweise Wollwachsalkohole oder Sorbitanester.

Ein häufig in Rezepturen verwendetes Beispiel für eine lipophile Creme ist die **Wollwachsalkoholcreme DAB**:

Wollwachsalkoholsalbe DAB	50,0 g
Gereinigtes Wasser	50,0 g

Diese W/O-Creme enthält kein Konservierungsmittel und wird auch unter dem Namen Eucerin® cum aqua fertig an die Apotheke geliefert.

Lipophile Cremes, die keinen echten Emulgatoren enthalten, werden als Quasi-W/O-Cremes bezeichnet. Das bekannteste Beispiel für eine solche Creme ist die **Kühlcreme DAB**:

Gelbes Wachs	7,0 g
Cetylpalmitat	8,0 g
Erdnussöl	60,0 g
Gereinigtes Wasser	25,0 g

Bei Quasi-W/O-Cremes wird die wässrige Phase durch die Wachse und Öle mechanisch festgehalten, nach dem Auftragen auf die Haut bricht diese Pseudoemulsion und das austretende Wasser verdunstet und erzeugt dadurch einen leichten Kühleffekt.

Die Kühlcreme ist frei von Emulgatoren und Konservierungsmitteln und wird daher vor allem von Menschen mit empfindlicher Haut gut vertragen. Fertig erhältliche Cremes sind meist mit Antioxidanzien stabilisiert, häufig kommt dabei das Produkt Oxyne[®] 2004 zum Einsatz. Diese Vormischung besteht aus Citronensäure-Monohydrat, Butylhydroxytoluol, Palmitoylascorbinsäure, Propylenglycol und Glycerolmonostearat und wird in 0,05%iger Konzentration verwendet. Durch Zugabe dieser Stoffe treten aber leichter allergische Reaktionen auf. Zur Anwendung an der empfindlichen Haut ist daher die Eigenherstellung der Kühlcreme unter Verzicht dieser Zusätze vorzuziehen.

Herstellung

Zur Herstellung von lipophilen Cremes wird die Fettphase auf dem Wasserbad bei ungefähr 60 °C vollständig geschmolzen, die Wasserphase wird auf die gleiche Temperatur gebracht und in Anteilen in die Schmelze eingearbeitet. Die Grundlage wird dann bis zum Erkalten gerührt, verdunstetes Wasser wird ergänzt und die Grundlage erneut kurz durchgerührt.

Tipps für die Praxis

Bei W/O-Cremes können die Emulgatoren häufig auch ohne Wärmeanwendung zu stabilen Emulsionen verarbeitet werden, ein Erwärmen der einzelnen Bestandteile ist daher nicht zwingend notwendig. Bei der Zubereitung der **Hydrophoben Basiscreme DAC (NRF S.41.)** ist eine Anwendung von Wärme sogar zu vermeiden. Hydrophobes Basisgel DAC als ein Bestandteil dieser Creme zeigt bei Temperaturen über 60 °C eine irreversible Veränderung seiner Konsistenz.

7.1.3 Hydrophile Cremes

In hydrophilen oder O/W-Cremes stellt Wasser die äußere Phase dar, die Zubereitungen enthalten meistens anionische oder nichtionische O/W-Emulgatoren.

Ein wichtiger Vertreter einer hydrophilen Creme ist die **Anionische hydrophile Creme DAB**:

Hydrophile Salbe DAB	30,0 g
Gereinigtes Wasser	70,0 g

Bei dieser O/W-Zubereitung handelt es sich um eine anionische Creme mit Cetylstearylalkohol und Natriumcetylstearylsulfat als Emulgatoren.

Eine weitere bekannte anionische, hydrophile Creme ist die **Anionische hydrophile Creme SR DAC** (NRF S.27.), durch Verdünnen mit Wasser erhält man daraus als fettärmere und wasserreichere Variante das **Wasserhaltige Liniment SR DAC** (NRF S.40.). Anionische Cremes sind unverträglich mit kationischen Wirk- und Hilfsstoffen, als Grundlage kann bei Verarbeitung mit solchen Substanzen die **Nichtionische hydrophile Creme DAB** verwendet werden.

Einen Sonderfall stellt die **Basiscreme DAC** dar, es handelt sich bei dieser Zubereitung nicht um eine reine O/W-Creme sondern um einen Übergang zwischen W/O- und O/W-Zubereitungen. Basiscreme DAC gehört daher zu den sogenannten amphiphilen Cremes und enthält die W/O-Emulgatoren Cetylalkohol und Glycerolmonostearat 60 und den O/W-Emulgator Macrogol-20-glycerolmonostearat. Sie lässt sich mit Wasser (maximal 80 %) und Lipiden (maximal 20 %) mischen und ist in vielen wirkstoffhaltigen Cremes des NRF als Grundlage enthalten.

Im Unterschied zu den meisten anderen hydrophilen Cremes muss Basiscreme DAC nicht durch Zusatz eines Konservierungsmittels vor mikrobiellem Befall geschützt werden. Basiscreme DAC enthält bereits Propylenglycol in 20%iger Konzentration bezogen auf die Wasserphase; dieser flüssige Alkohol besitzt unabhängig vom pH-Wert der Rezeptur eine antimikrobielle Wirkung.

Herstellung

O/W-Cremes lassen sich gut mit der Phasenumkehrmethode herstellen, dazu ist eine Erwärmung der Bestandteile notwendig. Die lipophile Phase wird zusammen mit den Emulgatoren auf mindestens 70 °C erwärmt, die auf die gleiche Temperatur erwärmte wässrige Phase wird eingearbeitet. Zunächst entsteht dabei eine W/O-Emulsion, beim Kaltrühren der Grundlage findet dann bei etwa 40 °C eine Phasenumkehr zur O/W-Emulsion statt. Am Ende werden Verdunstungsverluste der Wasserphase ergänzt.

Tipps für die Praxis

Nach der Herausnahme aus dem Wasserbad ist es wichtig, die Salbenschale sorgfältig abzutrocknen. Ansonsten kann es bei der Ergänzung des verdunsteten Wassers zu Fehleinwaagen durch äußerlich anhaftende Wassertropfen kommen (Abb. 7.2).



Abb. 7.2 apotec Rezepturwasserbad mit Ringeinsatz aus Edelstahl

7.1.4 O/W-Emulsionen

O/W-Emulsionen oder Lotionen sind mit weiteren Mengen Wasser verdünnte O/W-Cremes. Es handelt sich dabei um flüssige, wässrige Zubereitungen, die sich schnell und gleichmäßig auch auf großen Hautflächen verteilen lassen.

Ein bekanntes Beispiel für eine Lotion ist im NRF unter der Bezeichnung **Hydrophile Basisemulsion** (NRF S.25.) zu finden. Diese nichtionische O/W-Emulsion weist einen Wasseranteil von 85 % auf und dient im NRF als Grundlage für Zubereitungen mit Harnstoff oder Betamethasonvalerat und Triamcinolonacetonid. Im Gegensatz zum wasserlöslichen Harnstoff liegen die Glucocorticoide in der Emulsion suspendiert vor.

Herstellung

Die Zubereitung der Hydrophilen Basisemulsion kann nach der „Schütteltechnik“ direkt im Abgabegefäß erfolgen. Dazu werden die Emulgatoren und lipophilen Bestandteile in einer Flasche aus Braunglas auf dem Wasserbad bei mindestens 60 °C geschmolzen. Anschließend werden Citronensäure und Kaliumsorbat zur Konservierung dazugegeben und der Ansatz mit auf mindestens 60 °C erwärmtem Gereinigtem Wasser ergänzt. Die Flasche wird nach Verschluss kräftig geschüttelt und unter weiterem gelegentlichem Schütteln bis zum Erkalten stehen gelassen. Diese Herstellungsmethode ist für Ansätze bis 500 g geeignet, dazu muss eine 1000 ml Flasche verwendet werden, da das verwendete Gefäß bis maximal $\frac{2}{3}$ des Volumens gefüllt sein darf.

7.1.5 Cellulosegele

Bei diesen hydrophilen Gelen wird als Quellstoff eine Cellulose-Verbindung oder genauer gesagt eine **Celluloseether-Verbindungen** verwendet. Durch Ersatz der Wasserstoff-Atome in den Hydroxyl-Gruppen der Cellulose entstehen verschiedene Celluloseether wie Hydroxyethylcellulose, Carmellose-Natrium oder Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose) (■ Tab. 7.2).

■ **Tab. 7.2** Verschiedene Celluloseether als Quellstoffe

Gelbildner	Beispiele
Hydroxyethylcellulose 10 000	- Hydroxyethylcellulose-Gel DAB - Hydrophiles Polihexanid-Gel (NRF 11.131) - Hydrophiles Diltiazemhydrochlorid-Rektalgel 2 % (NRF 5.6.)
Hydroxyethylcellulose 250	Hydrophiles Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Gel (NRF 11.24.)
Hypromellose 4000	- Ethanolhaltiges Salicylsäure-Gel 6 % (NRF 11.54.) - Ethanolhaltiges Erythromycin-Gel (NRF 11.84.)
Carmellose-Natrium	Carmellose-Natrium-Gel DAB

Herstellung

Celluloseethergele lassen sich bei manueller Zubereitung nach verschiedenen Methoden herstellen, das geeignete Verfahren muss dabei rezepturspezifisch ausgewählt werden (Abb. 7.3):

- Aufstreuen des Gelbildners auf die Oberfläche der Flüssigkeit und unter starkem Rühren dispergieren.
- Anreiben des Gelbildners mit einer hydrophilen Flüssigkeit wie Propylenglycol oder Glycerol 85 %, dadurch wird die Verteilung im Wasser erleichtert.
- Bei der Herstellung alkoholhaltiger Hydrogele wird der Gelbildner zunächst im Alkohol dispergiert, eine Quellung erfolgt erst nach der Zugabe von Wasser.



Abb. 7.3 Auch Gele können in der Apotheke hergestellt werden.

7.1.6 Carbomergele

Carbomer (Polyacrylsäure) gehört zur Gruppe der vollsynthetischen Gelbildner, die sich zur Herstellung von rein wässrigen und auch von wässrig-alkoholischen Gelen eignen. Nach Suspension in Wasser entstehen erst beim Neutralisieren mit Basen transparente Gele von hoher Viskosität. Als alkalische Verbindung wurde früher zur Herstellung von Carbomergelen neben einer Natriumhydroxid-Lösung auch Triethanolamin eingesetzt. Triethanolamin darf wegen Bildung kanzerogener Nitrosamine grundsätzlich nicht mehr in Arzneimitteln verarbeitet werden, als unbedenklicher Ersatzstoff kann Trometamol verwendet werden. Gegenüber einer Natriumhydroxid-Lösung hat Trometamol den Vorteil, dass es als Feststoff leicht zu handhaben ist.

Beispiele für Polyacrylatgele

- Carbomergel pH 5/pH 6,5 (NRF S.43.)
- Wasserhaltiges Carbomergel DAB
- 2-Propanol-haltiges Carbomergel DAB
- Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.)
- Hydrophiles Polidocanol-Gel 5 % (NRF 11.117.)

Herstellung

Das NRF empfiehlt zur Herstellung von Carbomergelen zunächst alle festen Bestandteile zu vermischen und anschließend die Pulvermischung mit Propylenglycol anzureiben. Gereinigtes Wasser wird anteilig ergänzt und der Ansatz gerührt. Nach Stehenlassen bis zur abgeschlossenen Quellung werden Verdunstungsverluste mit Gereinigtem Wasser ausgeglichen und das Gel wird nochmals kurz umgerührt.

Das Wichtigste in Kürze

- Wirkstofffreie Salbengrundlagen werden in der Apotheke meist industriell vorgefertigt bezogen.
- W/O-Cremes können häufig auch ohne Wärmeanwendung zubereitet werden.
- Bei der Herstellung von O/W-Cremes ist dagegen eine Erwärmung der einzelnen Bestandteile nötig.
- Der Gelbildner Carbomer bildet beim Neutralisieren mit Basen transparente Hydrogele.

7.2 Herstellung von wirkstoffhaltigen halbfesten Grundlagen

Die physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs bestimmen entscheidend die Art der Verarbeitung in einer Salbengrundlage. Wenn die Löslichkeit des Arzneistoffs bei Raumtemperatur in der Grundlage ausreichend hoch ist, dürfen Lösungszubereitungen hergestellt werden. In den meisten Fällen aber besitzen die Wirkstoffe nur eine geringe Löslichkeit in der zu verarbeitenden Salbengrundlage, die Zubereitung muss dann als Suspensionssalbe erfolgen.

Gerade bei Individualrezepturen ist es schwierig abzuschätzen, ob die Löslichkeit der Arzneistoffe in der Salbengrundlage ausreichend hoch ist, um eine stabile Zubereitung herzustellen. Aus diesem Grund sollten solche frei komponierten Rezepturen generell als Suspensionssysteme hergestellt werden.

7.2.1 Zubereitungen mit gelöstem Wirkstoff

Bei Lösungssalben ist der Arzneistoff in der Salbengrundlage vollständig gelöst. Die Wirkstoffe sollen dabei möglichst bei Raumtemperatur in Lösung gebracht werden, denn durch Erwärmen bei der Herstellung können sie beim anschließenden Abkühlen oder auch während der Lagerung auskristallisieren. Dabei können große und häufig scharfkantige Kristalle entstehen, die Freisetzung des Wirkstoffs ist dann deutlich vermindert und es kann zudem zu Hautreizungen kommen.

Lipophile Grundlagen

Lipophile Grundlagen zur Herstellung von Lösungssalben sind Gelbes und Weißes Vaseline Ph. Eur., Wollwachsalkoholsalbe DAB und die als Arzneimittel-Halbfertigware angebotenen Grundlagen Eucerinum[®] anhydricum und Unguentum Cordes[®]. Menthol, Campher, Methylsalicylat und ätherische Öle sind typische Wirkstoffe zum Lösen in diesen hydrophoben Grundlagen.