

## 2 Obsolete, aber nicht bedenkliche Ausgangsstoffe und Rezepturen

Andreas S. Ziegler

Immer wieder verordnen Ärzte obsolete Wirkstoffe, die zwar nicht als bedenklich eingestuft sind, deren Wirksamkeit jedoch unzureichend belegt ist oder für die bessere Alternativen zur Verfügung stehen. Der Apotheke obliegt eine Aufklärungspflicht, um gemeinsam mit dem Arzt, nach patientenindividueller Risikoabschätzung, mögliche Alternativen zu erörtern.

### 2.1 Grundproblem

Zahlreiche, vor einigen Jahrzehnten aktuelle Rezepturvorschriften sind mittlerweile in die Jahre gekommen. Ärzte verordnen sie zum Teil noch immer, obwohl sie nach aktuellem, wissenschaftlichem Erkenntnisstand veraltet oder umstritten sind. Aus Gewohnheit werden dabei auch immer wieder Wirkstoffe rezeptiert, deren Wirksamkeit unzureichend belegt ist oder für die eigentlich bessere Alternativen zur Verfügung stehen. Sie gelten damit als obsolet (überholt, veraltet, ungebräuchlich, überflüssig). Anders als bei bedenklichen Wirkstoffen (► Kap. 1), gilt für obsolete Substanzen kein grundsätzliches Verarbeitungsverbot. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Einstufung eines Arzneistoffs als obsolet stets die Gesamtbevölkerung betrachtet. Im Einzelfall kann der Arzt daher in Kenntnis der grundsätzlichen Vorbehalte eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung vornehmen. Kommt er zu dem Urteil, dass das Risiko aus seiner Sicht vertretbar erscheint und der Nutzen für den konkreten Patienten überwiegt, so kann die Rezeptur im Ausnahmefall hergestellt und abgegeben werden. Dies sollte jedoch ausschließlich nach einer dokumentierten Rücksprache mit dem verordnenden Arzt erfolgen. Der Apotheke obliegt eine Aufklärungspflicht, bei deren Wahrnehmung Fingerspitzengefühl gefragt ist. Im Gespräch mit dem Arzt sollten therapeutische Alternativen gemeinsam erörtert werden, wobei der Apotheke die Aufgabe zukommt, herstellungstechnisch plausible Alternativrezepturen vorzuschlagen. Eine Herstellung bzw. Abgabe obsoleter Rezepturen ohne ärztliche Verordnung ist nicht zulässig.

### 2.2 Allgemeine Handlungsempfehlung

Wurde eine obsolete Rezeptur verordnet, sollten in einem Gespräch mit dem Arzt zunächst therapeutische Alternativen proponiert und diskutiert werden. Bei der Recherche nach geeigneten Ersatzrezepturen empfiehlt es sich auf standardisierte Rezeptursammlungen zurückzugreifen, die erprobte, therapeutisch sinnvolle und über den Anwendungszeitraum galenisch stabile Rezepturen enthalten. Häufig sind in den einschlägigen Monographiesammlungen auch konkrete Indikationen und Anwendungshinweise angegeben, was eine Suche aus der Perspektive des therapeutischen Ziels deutlich erleichtert. Sollten keine standardisierten Rezepturen mit identischer Indikation zur Verfügung stehen, kann die Suche auch ausgehend von einer in [Tab. 2.1](#) genannten Wirkstoffalternative erfolgen und im zweiten Schritt geprüft werden, inwieweit damit das individuell angestrebte Therapieziel erreicht werden kann.

Besteht der Arzt dennoch auf der Verordnung eines obsoleten Wirkstoffs, erscheint die Abgabe unter den folgenden Rahmenbedingungen ausnahmsweise möglich:

- Der Arzt muss über den Sachstand betreffend der Anwendung eines obsoleten Wirkstoffs in der Humanmedizin informiert worden sein. (Dokumentation!)
- Der Arzt muss eine klare Gebrauchsanweisung (nicht nur die Art der Anwendung) mit zeitlicher Begrenzung vorgeben.
- Der Arzt muss wissen, dass er einen individuellen Heilversuch vornimmt. Der Patient sollte – vom Arzt und möglichst schriftlich – hierüber aufgeklärt worden sein.
- Der Arzt sollte eine schriftliche Begründung für seine individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung geben, die auch in der Apotheke dokumentiert wird.

### 2.3 Rezepturbeispiel

#### Verordnung

Resorcin	0,5 g
Salicylsäure	1,0 g
Rizinusöl	1,0 g
Ethanol	ad 100,0 g
M. D. S.: Hautspiritus zur äußerlichen Anwendung. 1- bis 3-mal wöchentlich über Nacht auf die behaarte Kopfhaut auftragen und morgens auswaschen.	

Für Resorcin existiert eine Negativmonographie, die durch eine nicht ausreichend belegte Wirksamkeit bei vorhandenen Risiken begründet wird. Aufgrund der leichten Resorbierbarkeit des Wirkstoffs sind – insbesondere bei großflächiger Anwendung in relativ hoher Konzentration und bei vorgeschädigter Haut – systemische Intoxikationen zu befürchten. Bei Säuglingen wurden vereinzelt sogar Todesfälle beschrieben. Ferner sind Hautirritationen bekannt, die bei sehr hohen Konzentrationen bis zur Nekrose führen können. Auf der anderen Seite ist die keratolytische und antiseptische Wirkung von Resorcin eher gering, so dass in Abhängigkeit von der beanspruchten Indikation besser geeignete Rezepturalternativen zur Verfügung stehen. Aus heutiger Sicht sollte Resorcin daher nicht mehr in Rezepturarzneimitteln verarbeitet werden. Konsequenterweise sind früher im NRF enthaltene Resorcin-haltige Rezepturvorschriften mittlerweile entfallen.

Zwar lässt sich weder aus der Aufbereitungsmonographie, noch aus der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Fachliteratur eine Bedenklichkeit im Sinne des §5 AMG herleiten, sodass kein grundsätzliches Anfertigungsverbot besteht, um den Patienten vor einer unnötigen Gefährdung zu schützen, sollte jedoch – wann immer möglich – auf Alternativen mit einem besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgewichen werden.

In Abhängigkeit von der beanspruchten Indikation stehen für Resorcin insbesondere folgende Alternativen zur Verfügung:

- Als Antiseptikum:
  - Chlorhexidindigluconat
  - Octenidinhydrochlorid
  - Salicylsäure
  - Triclosan
- Als Keratolytikum:
  - Salicylsäure
  - Fruchtsäuren

In Kombination mit anderen Wirkstoffen für dieselbe Indikation kann Resorcin, angesichts der geringen antiseptischen und keratolytischen Effekte, meist ersatzlos gestrichen werden.

Bei der Suche nach einer zeitgemäßen Alternative zur verordneten Resorcin-haltigen Rezeptur auf Basis der vorgenannten Wirkstoffe, findet man im NRF einen fettenden Salicylsäure-Hautspiritus, der insbesondere bei Kopfschuppung – und damit exakt in der gewünschten Indikation – als Keratolytikum eingesetzt wird. Als Lösungsmittel dient, wie bei der verordneten Ausgangsrezeptur, ein Alkohol-Wasser-Gemisch. Auch dem Ziel der Rückfettung wird Rechnung getragen, allerdings wird das Rizinusöl durch Octyldodecanol ersetzt. Sollte die fettende Wirkung der NRF-Rezeptur zu stark sein, kann der Anteil der Lipidkomponente reduziert werden. Die Monographie beschreibt Zubereitungen mit Salicylsäuregehalten zwischen 1% und 5%. Hier ist gemeinsam mit dem verschreibenden Arzt abzuwägen, welche Konzentration dem therapeutischen Ziel der Ausgangsrezeptur am ehesten gerecht wird. Im diesem Fall wurde der Wegfall des Resorcins durch eine, im Vergleich zur ursprünglichen Verordnung, geringfügige Erhöhung der Salicylsäure kompensiert.

#### Optimierte Rezeptur

Fettender Salicylsäure-Hautspiritus 2% (NRF 11.45.)	
Salicylsäure	2,0 g
Octyldodecanol	18,6 g
2-Propanol	68,6 g
Gereinigtes Wasser	ad 100,0 g
M. D. S.: Hautspiritus zur äußerlichen Anwendung. 1- bis 2-mal täglich auf die Kopfhaut aufgetragen.	

### 2.4 Arbeitshilfen

Die nachfolgende Liste enthält Substanzen, die von der Niederländischen Arbeitsgruppe Dermatotherapie (Nederlandse Werkgroep Dermatotherapie) als obsolet eingestuft wurden. Neben den Gründen, warum die einzelnen Wirkstoffe in den genannten Indikationen nicht mehr verordnet werden sollten, sind auch in Frage kommende Alternativen angegeben.

#### Bitte beachten Sie

- Geeignete Alternativen können nur vor dem Hintergrund des Indikationsanspruchs der betreffenden Rezeptur ausgewählt werden. Allgemeingültige Empfehlungen sind daher nicht möglich.
- Die Liste bezieht sich auf Dermatika. Die Aufnahme eines Stoffes bedeutet nicht zwangsläufig, dass dieser für nicht-dermale Applikationsarten ebenfalls als obsolet einzustufen ist.

■ **Tab. 8.2** Gängige Rezepturwirkstoffe und therapeutisch vergleichbare Alternativen (Fortsetzung)

Wirkstoff	Rezeptierbarer pH-Bereich	Therapeutisch vergleichbare Alternative	Rezeptierbarer pH-Bereich
Erythromycin <sup>1</sup>	7–10	Octenidindihydrochlorid	2–12
		Polihexanid	5–8
Gentamicinsulfat <sup>1</sup>	4,5–8	Octenidindihydrochlorid	2–12
		Polihexanid	5–8
Glycerol	1–9	Harnstoff	1–12
Harnstoff	(Hydratisierung)	Glycerol	1–9
	(Keratolyse)	Salicylsäure	≤ 4
Hydrocortisonacetat	3–7	Hydrocortisonbutyrat	3,5–4,5
Hydrocortisonbutyrat	3,5–4,5	Hydrocortisonacetat	3–7
Lidocainhydrochlorid	4–7	Tetracainhydrochlorid	3–6,5
Neomycinsulfat <sup>1</sup>	7–8	Octenidindihydrochlorid	2–12
		Polihexanid	5–8
Octenidindihydrochlorid	2–12	Polihexanid	5–8
		Chlorhexidindigluconat	4–8
Polihexanid	5–8	Chlorhexidindigluconat	4–8
		Octenidindihydrochlorid	2–12
Prednisolon	3–6,5	Prednisolonacetat	3–7
Prednisolonacetat	3–7	Prednisolon	3–6,5
Salicylsäure	≤ 4	Harnstoff	1–12
Tetracainhydrochlorid	3–6,5	Lidocainhydrochlorid	4–7
Tetracyclinhydrochlorid <sup>1</sup>	4–6	Octenidindihydrochlorid	2–12
		Polihexanid	5–8
Titandioxid	k. A.	Zinkoxid	4–12
Triclosan	1–9	Chlorhexidindigluconat	4–8
		Octenidindihydrochlorid	2–12
		Polihexanid	5–8
Zinkoxid	4–12	Titandioxid	k. A.

<sup>1</sup> Der Vorschlag bezieht sich auf den Austausch eines topisch eingesetzten Antibiotikums durch ein Antiseptikum (vgl. hierzu die Ausführungen in ►Kap. 8.1.3).

#### 8.4.2 Kompatibilität gängiger Wirkstoffkombinationen

Infolge der, für jedes Rezepturarzneimittel durchzuführenden Plausibilitätsprüfung ist vielen Apotheken der Umgang mit Kompatibilitätslisten seit langem vertraut. Üblicherweise treffen diese Listen jedoch ausschließlich Aussagen zur Kompatibilität eines bestimmten

Wirkstoffs mit einer bestimmten Grundlage. In aller Regel wird sogar explizit darauf hingewiesen, dass der Zusatz weiterer Wirk- und Hilfsstoffe nicht durch den verzeichneten Kompatibilitätsnachweis gedeckt ist. Bei Wirkstoffkombinationen helfen diese Listen demnach nur bedingt weiter, da mit ihnen zwar die Kompatibilität jedes Wirkstoffs für sich in der Grundlage überprüft

werden kann, aber eben nicht gemeinsam. Da Rezepturen mit zwei (oder mehr) Wirkstoffen bislang kaum analytisch untersucht wurden und entsprechend wenige valide Labordaten vorliegen, muss die Bewertung in diesen Fällen naturgemäß unverbindlicher ausfallen, als Apotheken es von den „klassischen“ Wirkstoff-Grundlagen-Kompatibilitätslisten gewohnt sind. Um Kompatibilität und Stabilität häufig verordneter Wirkstoffkombinationen in gängigen Vehikelsystemen zumindest orientierungsweise einschätzen zu können, enthält [Tab. 8.3](#), neben laboranalytischen Daten, auch angemessen dokumentierte Erfahrungswerte und von vergleichbaren Rezeptur- oder Fertigarzneimitteln abgeleitete Analogieschlüsse, aus denen sich stichhaltige Indizien hinsichtlich der Eignung für eine gemeinsame Verarbeitung sowie für die Festlegung der Ablauffrist ergeben.

Auf Grundlage der recherchierten Daten wurden die gelisteten Wirkstoffkombinationen in vier Gruppen eingeteilt:

Eine gemeinsame Verarbeitung der genannten Wirkstoffe ist nachgewiesenermaßen möglich. Sofern validierte Rezepturempfehlungen mit laboranalytisch nachgewiesenen Ablauffristen bekannt sind, werden diese unter Angabe der Datenquelle, z.B. NRF (Neues Rezeptur-Formularium) oder ZRB (Ziegler Rezepturbibliothek<sup>®</sup>) gelistet.

Eine gemeinsame Verarbeitung der genannten Wirkstoffe erscheint denkbar. Validierte Rezepturempfehlungen liegen nicht vor, immerhin aber Erfahrungswerte, vereinzelt auch laboranalytische Untersuchungen oder Erkenntnisse zu ähnlichen Wirkstoffkombinationen, aus denen sich zumindest näherungsweise vertretbare Ablauffristen ableiten lassen.

Eine gemeinsame Verarbeitung der genannten Wirkstoffe ist nicht ausgeschlossen, es wird jedoch davon abgeraten, da besser geeignete Alternativen zur Verfügung stehen. In jedem Fall sollte die Ablauffrist bzw. Anwendungsdauer so kurz wie möglich gewählt werden. Je nach Ursache adressieren die genannten Optimierungsvorschläge therapeutische und/oder galenische Problemstellungen.

Eine gemeinsame Verarbeitung der genannten Wirkstoffe ist nicht möglich. Es liegen Laboruntersuchungen vor, die belegen, dass entsprechende Zubereitungen auch bei stark verkürzten Ablauffristen nicht die für ein Rezepturarzneimittel erforderliche Stabilität aufweisen.

Einzelfall individuelle Überlegungen, die insbesondere das jeweilige Vehikelsystem (Grundlage, Lösungsmittel) einbeziehen, was aufgrund der unzureichenden Datenlage in [Tab. 8.3](#) nur bedingt möglich war. Insofern erfordert die profunde Plausibilitätsprüfung bei Wirkstoffkombinationen zweifelsohne mehr Eigeninitiative, pharmazeutischen Sachverstand und Erfahrung bei der Bewertung von Rezepturarzneimitteln, als dies bei „Ein-Wirkstoff-eine-Grundlage-Zubereitungen“ der Fall ist.

#### Bitte beachten Sie

- Sofern nicht anders vermerkt, beziehen sich die Angaben auf eine Verarbeitung bei den genannten pH-Werten in halbfesten bzw. flüssigen Zubereitungen zur dermalen Anwendung. Besitzt das Vehikel einen anderen als den genannten pH-Wert oder wird dieser z.B. durch Puffer oder sauer reagierende Konservierungsmittel verschoben, ist zu prüfen inwieweit die gelisteten Daten auf Zubereitungen mit abweichendem pH-Milieu übertragbar sind.
- Da der Zusatz weiterer Wirkstoffe die Stabilität der Zubereitung nachhaltig beeinflussen kann, gelten alle Angaben ausschließlich für die binäre Wirkstoffkombination, auf die sie sich beziehen. Sollen weitere Wirkstoffe mitverarbeitet werden, ist eine umfassende Kompatibilitätsbeurteilung unter Einbeziehung aller sich daraus ergebenden Wechselbeziehungen vorzunehmen.
- Aus dem Fehlen bestimmter Wirkstoffkombinationen darf weder geschlossen werden, dass diese unbesehen gemeinsam verarbeitet werden können, noch dass eine gemeinsame Verarbeitung prinzipiell unmöglich ist, vielmehr ist eine Prüfung des individuellen Einzelfalls erforderlich.

Die konsolidierte Datensammlung in [Tab. 8.3](#) versteht sich als Arbeitshilfe. Sie soll Anhaltspunkte liefern und den Rechercheaufwand reduzieren, aber keinesfalls zu unkritischem Gebrauch oder gar unreflektierten Schnellschüssen verleiten. Vielmehr erfordert jeder

■ **Tab. 8.3** Kompatibilität gängiger Wirkstoffkombinationen

Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Bewertung	Bemerkungen
Alfatradiol s. Estradiol (17 $\alpha$ -Estradiol)			
Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	Epinephrinhydrochlorid		Epinephrin ist zersetzungsempfindlich und sollte in Form mit Natriummetabisulfit stabilisierter FAM (z. B. Suprarenin) verarbeitet werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Geprüfte Stabilität in Unguentum nasale (Standardrezeptur der DDR); von der Aluminiumacetat-tartrat-Lösung ist eine gewisse antimikrobielle Eigenwirkung zu erwarten; lipophile Creme → 4 Wochen (Kühlschrank) [1]</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Basisches Bismutgallat		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lipophile Creme; pH im (schwach) Basischen → 4 Wochen</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Betamethasondipropionat		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 4 Wochen</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Betamethasonvalerat		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 4 Wochen</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Chloramphenicol*		Theoretisch keine Inkompatibilitäten zu erwarten. Allerdings wird der Nutzen von Chloramphenicol bei dermalen Applikation kritisch diskutiert! (Reserveantibiotikum; nur bei strenger Indikationsstellung). Alternativen können nur ausgehend vom Indikationsanspruch der jeweiligen Rezeptur gesucht werden. Bei Bedarf die regionalen Arzneimittelinformationsstellen kontaktieren. Bleibt der Arzt in Kenntnis der Risiken bei seiner Verordnung, darf sie beliefert werden.
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Dexamethason		Kombination kann sinnvoll sein. Dexamethason ist bei der neutralen bis schwach basischen Reaktion von Ammoniumbituminsulfonat allerdings nur kurze Zeit stabil. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lipophile Creme; pH 7–8 → 4 Wochen</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Erythromycin*		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Empfehlung: Ammoniumbituminsulfonat-Zusatz zu Hydrophiler Erythromycin-Creme (NRF 11.77.); hydrophile Creme; Einstellung des pH-Werts mit Citronensäure-Lösung auf pH 8–8,5 (analog NRF 11.77.) → 4 Wochen</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Hydrocortison		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Geprüfte Stabilität in Unguentum Cordes®; wasserfreie Salbe → 4 Wochen [2]</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Hydrocortisonacetat		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 6 Monate</li> </ul>
Ammoniumbituminsulfonat (Ichthyol)	Prednisolonacetat		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 3 Monate</li> </ul>

[1] Standardrezepturen 1990 (SR 90). Für das Apothekenwesen bestimmte Ausgabe, Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.), 15. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1990.

[2] Folia Ichthyolica. Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co. (GmbH & Co.) KG. (Stand 2017)

[3] Neues Rezeptur-Formularium (NRF), Rezepturhinweise und Rezepturefinder (online). Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn 2017

[4] Ihre Dr. Wolff-Rezepturen. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. (Rezepturfiel Stand 2016)

[5] Hinweise zur Herstellung Permethrin-haltiger Rezepturen. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Heppenheim 2016

\* Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden. (► Kap. 8.1.3)

■ **Tab. 8.3** Kompatibilität gängiger Wirkstoffkombinationen (Fortsetzung)

Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Bewertung	Bemerkungen
Ammoniumbitumino-sulfonat (Ichthyol)	Triamcinolonacetamid		Kombination kann sinnvoll sein. Triamcinolonacetamid ist bei der neutralen bis schwach basischen Reaktion des Ammoniumbituminosulfonat ausreichend stabil. Dennoch kann eine pH-Absenkung die chemische Stabilität des Glucocorticoids verbessern. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hydrophile Creme bzw. Emulsion → 6 Monate</li> </ul>
Ammoniumbitumino-sulfonat (Ichthyol)	Zinkoxid		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Geprüfte Stabilität in (Ethanolhaltiger) Ammoniumbitumino-sulfonat-Zinkoxidschüttelmixtur (NRF 11.2. bzw. NRF 11.4.); (ethanolisch-)wässrige Suspension; pH-neutral → 3 Monate (Kunststoffflasche), →6 Monate (Glasflasche) [3]</li> <li>■ Geprüfte Stabilität in Hydrophiler Zinkoxid-Paste mit Ammoniumbituminosulfonat (NRF 11.108.); hydrophile Paste; pH &lt; 8 → 1 Jahr (Weithalsglas/Tube, Kühlschrank) → 6 Monate (Spenderdose, Kühlschrank) [3]</li> </ul>
Ammoniumbituminosulfonat, Helles s. Helles Ammoniumbituminosulfonat (Leukichthol)			
Basisches Bismutgallat	Ammoniumbitumino-sulfonat (Ichthyol)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lipophile Creme; pH im (schwach) Basischen → 4 Wochen</li> </ul>
Basisches Bismutgallat	Ichthyol (Ammoniumbituminosulfonat)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lipophile Creme; pH im (schwach) Basischen → 4 Wochen</li> </ul>
Basisches Bismutgallat	Zinkoxid		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Geprüfte Stabilität in Zinkoxid-Paste mit Bismutgallat (NRF 11.112.); wasserfreie Paste → 3 Monate [3]</li> </ul>
Benzocain	Chlorhexidindigluconat		Kombination wird als Mundspülung eingesetzt. Benzocain evtl. durch das weniger allergene und relativ hydrolysestabile Lidocainhydrochlorid ersetzen. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wässrige Suspension → 4 Wochen (Zubereitung mit fraglicher Stabilität)</li> </ul>
Betamethason-dipropionat	Ichthyol (Ammoniumbituminosulfonat)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 4 Wochen</li> </ul>
Betamethason-dipropionat	Clotrimazol		Kombination nur zur Initialbehandlung entzündlicher bzw. erosiver Mykosen vertretbar. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hydro-/lipophile Creme; pH 4–6 (Einstellung mit Natrium-edetat) → 3 Monate</li> </ul>
Betamethason-dipropionat	Gentamicinsulfat*		Dermale Verordnungen von Gentamicinsulfat (systemisches Reserveantibiotikum) insbesondere in Kombination mit anderen Wirkstoffen sind aufgrund von Resistenzbildung und Überempfindlichkeitsreaktionen grundsätzlich zu hinterfragen und Alternativen zu prüfen. Wird Gentamicinsulfat als unverzichtbar angesehen, ist die Behandlungsdauer ggf. stark zu begrenzen. <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hydro-/lipophile Creme; pH 7–8 (Einstellung z. B. mit Natriumhydrogencarbonat) → 4 Wochen</li> <li>■ Wasserfreie Salbe → 1 Jahr</li> </ul>

[1] Standardrezepturen 1990 (SR 90). Für das Apothekenwesen bestimmte Ausgabe, Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.), 15. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1990.

[2] Folia Ichthyolica. Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co. (GmbH & Co.) KG. (Stand 2017)

[3] Neues Rezeptur-Formularium (NRF), Rezepturhinweise und Rezepturenfinder (online). Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn 2017

[4] Ihre Dr. Wolff-Rezepturen. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. (Rezepturfibel Stand 2016)

[5] Hinweise zur Herstellung Permethrin-haltiger Rezepturen. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Heppenheim 2016

\* Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden. (► Kap. 8.1.3)

■ **Tab. 8.3** Kompatibilität gängiger Wirkstoffkombinationen (Fortsetzung)

Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Bewertung	Bemerkungen
Betamethason-dipropionat	Ichthylol (Ammonium-bituminosulfonat)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 4 Wochen</li> </ul>
Betamethason-dipropionat	Minoxidil		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ethanolische Lösung; geschätzter pH um 8 → 4 Wochen</li> </ul>
Betamethason-dipropionat	Zinkoxid		<p>Betamethasondipropionat ist in basisch reagierenden und oxidativ wirkenden Zubereitungen (hier beides verursacht durch Zinkoxid) stabiler als Betamethasonvalerat, dennoch ist die Haltbarkeit sehr begrenzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserhaltige Paste oder Suspension → 2 Wochen</li> <li>■ Wasserfreie Paste → 4 Wochen</li> </ul>
Betamethasonvalerat	Ammoniumbituminosulfonat (Ichthylol)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wasserfreie Salbe → 4 Wochen</li> </ul>
Betamethasonvalerat	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat (8-Hydroxychinolin-sulfat-Kaliumsulfat)		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Empfehlung: 8-Hydroxychinolin-sulfat-Kaliumsulfat-Zusatz zu Hydrophiler Betamethasonvalerat-Creme (NRF 11.37.); hydrophile Creme; pH 4–5 → 6 Monate (Puffer aufgrund der sauren Reaktion von 8-Hydroxychinolin-sulfat-Kaliumsulfat möglicherweise verzichtbar).</li> </ul> <p>Cave: WW von 8-Hydroxychinolin-sulfat-Kaliumsulfat mit anionischen Grundlagen</p>
Betamethasonvalerat	Chlorhexidindigluconat		<p>Kombination bei entzündlichen Ekzemerkrankungen indiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Empfehlung: Betamethasonvalerat-Zusatz zu Hydrophiler Chlorhexidindigluconat-Creme (NRF 11.116.); hydrophile Creme; pH 4–6 → 3 Monate</li> </ul>
Betamethasonvalerat	Clioquinol		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stabilität für die Einarbeitung von Clioquinol in das nicht mehr erhältliche Fertigarzneimittel Linolacort® Beta war vom Hersteller geprüft; hydro-/lipophile Creme; pH 3,5–4,5 → 3 Monate [4]</li> </ul>
Betamethasonvalerat	Clotrimazol		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Geprüfte Stabilität in Basis Cordes® RK (ohne/mit Wasserzusatz), ZRB D01-K06 bzw. ZRB D01-K07; hydro-/lipophile Creme; pH 4–6 → 12 Wochen [2]</li> </ul>
Betamethasonvalerat	Erythromycin*		<p>Bei dem für Erythromycin erforderlichen basischen pH-Bereich, sind für Betamethasonvalerat Zersetzungsreaktionen zu erwarten. Kombinationen mit dem bei höheren pH-Werten stabileren Betamethasondipropionat, Hydrocortisonacetat und mit Triamcinolonacetonid sind über einen Zeitraum von 4 Wochen möglich.</p>

[1] Standardrezepturen 1990 (SR 90). Für das Apothekenwesen bestimmte Ausgabe, Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.), 15. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1990.

[2] Folia Ichthyolica. Ichthylol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co. (GmbH & Co.) KG. (Stand 2017)

[3] Neues Rezeptur-Formularium (NRF), Rezepturhinweise und Rezepturefinder (online). Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn 2017

[4] Ihre Dr. Wolff-Rezepturen. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. (Rezepturfiel Stand 2016)

[5] Hinweise zur Herstellung Permethrin-haltiger Rezepturen. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Heppenheim 2016

\* Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden. (► Kap. 8.1.3)

Makroskopisch sichtbar wird die Inkompatibilität zwischen grenzflächenaktivem Wirkstoff und einer Grundlage mit ungeeigneter Phasenlage meist durch ein Brechen der Emulsion, wie im Beispiel von 5 % Polidocanol 600 in Hydrophober Basiscreme DAC (◉ Abb. 12.1). Allerdings kann die Destabilisierung einer Emulsion nicht nur als manifeste, sondern auch als (zunächst) larvierte Inkompatibilität auftreten. Folglich darf nicht davon ausgegangen werden, dass problematische Zubereitungen, die nach der Herstellung homogen aussehen, dies auch über den gesamten Anwendungszeitraum bleiben.

Auch O/W-Systeme werden in ihrem Aufbau durch solche Substanzen beeinflusst. Bis zu einem bestimmten Wirkstoffanteil äußert sich dies jedoch vor allem in einer mehr oder weniger ausgeprägten Verflüssigung der Zubereitung (► Kap. 15). Diese kann entweder toleriert oder durch Zugabe viskositätserhöhender Substanzen kompensiert werden (▣ Tab. 15.1 bzw. ▣ Tab. 15.2).

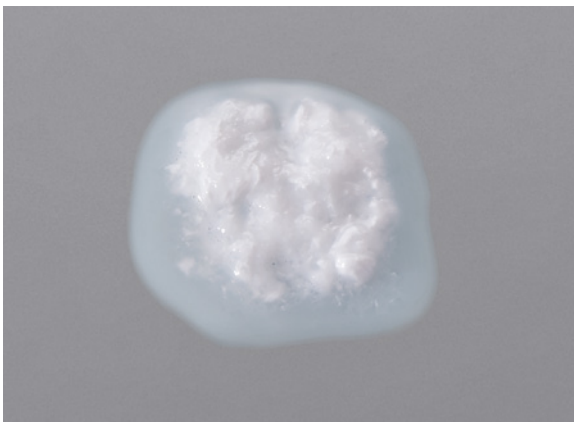
## 12.2 Allgemeine Handlungsempfehlung

### 12.2.1 Mischung phasenungleicher Zubereitungen

Verordnet der Arzt die Kombination einer W/O- mit einer O/W-Zubereitung, muss zunächst geklärt werden, ob aus therapeutischer Sicht letztlich eine lipophile oder eine hydrophile Zubereitung erwünscht ist, um ausgehend davon einen adäquaten Vorschlag zur Optimierung der Rezeptur zu unterbreiten.

Unter Beachtung der Charakteristika der verordneten Grundlagen bzw. Handelspräparate kann dann ein Alternativvorschlag erarbeitet werden, der folgende Punkte berücksichtigen sollte:

- Wirkstoff(e) in gewünschter Konzentration (ggf. kann auf eine andere, aber therapieäquivalente Substanz ausgewichen werden)



◉ **Abb. 12.1** 5 % Polidocanol 600 in Hydrophober Basiscreme DAC

- Zubereitung mit gewünschter Phasenlage
- Zubereitung mit gewünschtem Wassergehalt
- Zubereitung mit gewünschter bzw. angemessener Konsistenz

Selbstverständlich müssen bei der Erarbeitung eines Alternativvorschlags zudem die üblichen Fragestellungen hinsichtlich der mikrobiellen Anfälligkeit bzw. Konservierung (► Kap. 6 bzw. ► Kap. 7) und Kompatibilität aller Bestandteile (► Kap. 8 bis ► Kap. 13) beachtet werden.

#### Mischung von Linola<sup>®</sup> und Linola<sup>®</sup> Fett

Häufig verordnen Hautärzte eine Mischung der beiden Fertigpräparate Linola<sup>®</sup> (O/W-System) und Linola<sup>®</sup> Fett (W/O-System) zu gleichen Teilen, also eine Mischung von Systemen unterschiedlicher Phasenlage. Auch hier sollte hinterfragt werden, welche Phasenlage letztlich gewünscht ist, da je nach Herstellungsweise unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden.

Zur Herstellung einer O/W-Zubereitung (was vermutlich häufig beabsichtigt ist), werden entweder beide Bestandteile auf 65 °C erwärmt und dann gemeinsam kaltgerührt, wobei verdunstetes Wasser zu ersetzen ist, oder Linola<sup>®</sup> wird vorgelegt und Linola<sup>®</sup> Fett bei Raumtemperatur eingearbeitet.

Eine W/O-Zubereitung wird erhalten, indem Linola<sup>®</sup> Fett vorgelegt und Linola<sup>®</sup> nach und nach eingearbeitet wird. Diese Mischung zeigt eine festere Konsistenz als die O/W-Zubereitung.

Nach Klärung der vom Arzt gewünschten Phasenlage kann bei problematischen Rezepturen zunächst überprüft werden, ob im Bereich des angestrebten Wassergehalts alternative Handelspräparate mit der gewünschten Phasenlage zur Verfügung stehen (▣ Tab. 12.3 bis ▣ Tab. 12.5). Existieren solche Alternativen nicht, können grundsätzlich zwei Wege beschritten werden:




1. Erhöhung des Wasser- oder Lipidanteils in einer der verordneten Grundlagen durch direkte Zugabe, wobei die durch den Verdünnungseffekt erniedrigte Wirkstoffkonzentration zu beachten ist.
2. Einarbeitung von Rezeptursubstanzen in eine andere Grundlage, die von Hause aus hinsichtlich Phasenlage und Wassergehalt die gewünschten Charakteristika aufweist.

#### Erhöhung des Wasser- oder Lipidanteils

Meist ist der Zusatz von Wasser oder Lipidkomponenten zu einer mehrphasigen Grundlage in gewissem Maße möglich. Als Lipidkomponente sollten dabei bevorzugt lipophile Substanzen verwendet werden, die ohnehin bereits Bestandteil der Zubereitung sind. Eine denkbare Alternative wäre aber auch die Verwendung



■ **Tab. 12.2** Verarbeitung von Polidocanol in verschiedenen Grundlagen ausgehend von einer inkompatiblen Verordnung in Hydrophober Basiscreme DAC

Hydrophobe Basiscreme DAC	Wasserarme hydrophobe Alternative (NRF 11.119.)	Hydrophile Alternative (NRF 11.118.)
Hydrophobe W/O-Creme mit 70 % hydrophilen Anteilen	Hydrophobe W/O-Creme mit 20 % hydrophilen Anteilen	Ambiphile Creme, mit tendenziell hydrophilem Charakter
		
W/O-Cremes wie Hydrophobe Basiscreme DAC brechen in der Regel, wenn Polidocanol eingearbeitet werden soll. Um eine galenisch stabile Zubereitung zu erhalten, führt an einem Austausch der Grundlage kein Weg vorbei.	Die NRF-Monographie 11.119. beschreibt eine standardisierte Polidocanol-Rezeptur mit einer wasserarmen Grundlage, die Hydrophober Basiscreme DAC qualitativ ähnelt. Der Wasseranteil dieser Rezeptur beträgt allerdings lediglich ca. 10 % (statt 61 % bei Verwendung der Hydrophoben Basiscreme DAC).	Aufgrund des O/W-Tensidcharakters von Polidocanol ist die Verwendung hydrophiler Cremegrundlagen wie Basiscreme DAC weniger problematisch. Allerdings kann es zu einer Konsistenzabnahme kommen.

wasserfreier lipophiler Salben, die mit dem wirkstoffhaltigen Präparat kompatibel sind. Wird der Wasseranteil einer Zubereitung erhöht, ist ggf. auf die Notwendigkeit bzw. Möglichkeit einer geeigneten Nachkonservierung zu achten (► Kap. 6 und ► Kap. 7).

Eine geringfügige Erhöhung des Anteils der äußeren Phase ist in der Regel unproblematisch. Soll der Anteil der inneren Phase erhöht werden, ist die Kapazität des jeweiligen Emulgators zu beachten. Daten darüber, welche Mengen innerer Phase in eine bestimmte Grundlage maximal eingearbeitet werden können, enthalten u. a. das Arzneibuch, das DAC/NRF oder die entsprechenden Herstellerinformationen bzw. die Zusammenfassung dieser Angaben in ■ Tab. 12.7.

### Wirkstoffearbeitung in eine alternative Grundlage

Ist durch eine Erhöhung des Wasser- oder Lipidanteils der verordneten Zubereitung der gewünschte Wassergehalt nicht erreichbar, so ist der Wechsel auf eine andere Grundlage erforderlich. Diese sollte a priori die gewünschte Phasenlage und den gewünschten Wassergehalt aufweisen. Auch Besonderheiten, wie (nicht) enthaltene Konservierungsmittel sind zu beachten. Zudem ist es für diese Variante nötig, den gewünschten Wirkstoff (oder eine therapeutisch äquivalente Alternative) als Rezeptursubstanz zur Verfügung zu haben. Bei harnstoffhaltigen Grundlagen ist die Verfügbarkeit der

Rezeptursubstanz unproblematisch, anders als bei manchen glucocorticoidhaltigen Fertigarzneimitteln, die in der Rezeptur verarbeitet werden. Diflucortolon-21-valerat, Amcinonid oder Flupredniden-21-acetat beispielsweise sind derzeit nicht als Rezeptursubstanz erhältlich. Bei der Suche nach geeigneten Alternativen muss die therapeutische Stärke beachtet werden – ein Austausch kann nur nach Rücksprache mit dem Arzt und nur innerhalb äquivalenter Wirkklassen erfolgen (► Kap. 5.4).

### 12.2.2 Grenzflächenaktive Wirkstoffe

Da die Einarbeitung grenzflächenaktiver Wirkstoffe in Mehrphasensysteme (vor allem bei W/O-Systemen) meist nur eingeschränkt möglich ist, sollte in diesem Fall möglichst auf geprüfte und validierte Zubereitungen zurückgegriffen werden. Wichtige Standardrezepturen für grenzflächenaktive Wirkstoffe sind in ■ Tab. 12.6 zusammengestellt. In diesen erprobten Formulierungen wird der Wasseranteil mitunter drastisch (auf 5 % bis 10 %) reduziert, wodurch – zumindest in den genannten Fällen – eine ausreichende Stabilität erreicht werden kann. Für die inkompatible Verordnung von Polidocanol 5 % in Hydrophober Basiscreme DAC (► Kap. 12.1.3) bedeutet dies beispielsweise, die Verwendung der in NRF 11.119. monographierten wasserarmen Alternative (■ Tab. 12.2 bzw. ■ Tab. 12.6).

Aufgrund des O/W-Tensidcharakters vieler grenzflächenaktiver Wirkstoffe ist die Verarbeitung in hydrophilen Cremegrundlagen meist weniger problematisch. Allerdings ist auch in diesen Fällen mit einer Mischmizellbildung zu rechnen, die infolge einer Veränderung der inneren Cremestruktur zu einer Konsistenzabnahme führen kann. Diese Verflüssigungstendenz wird durch eine Verarbeitung im automatischen Rührsystem, insbesondere bei hohen Umdrehungszahlen, zusätzlich verstärkt, weshalb bei der Verarbeitung oberflächenaktiver Substanzen in hydrophilen Emulsionen bzw. Cremes unbedingt auf die Wahl geeigneter Rührparameter zu achten ist (► Kap. 17). Gegebenenfalls stellt in diesen Fällen eine manuelle Zubereitung die bessere Alternative dar. Wie die handgerührte Zubereitung von Polidocanol 5 % in Basiscreme DAC (NRF 11.118.) zeigt (▣ Tab. 12.2), kann die Einarbeitung eines grenzflächenaktiven Wirkstoffs in hydrophile Standardgrundlagen im konkreten Fall auch ohne Anpassung der Grundlagenzusammensetzung funktionieren.

### 12.3 Rezepturbeispiel

#### Verordnung

Nerisona Creme	50,0 g
Nerisona Salbe	50,0 g
M. D. S.: Eine Woche lang einmal täglich dünn auf den Unterschenkel auftragen.	

Bei dieser Rezeptur handelt es sich um die Mischung einer W/O-Creme (Nerisona Salbe, Wassergehalt 30 %) mit einer O/W-Creme (Nerisona Creme, Wassergehalt 68 %). Beide Zubereitungen enthalten als Wirkstoff 0,1 % Diflucortolon-21-valerat. Der resultierende Wassergehalt der verordneten Mischung berechnet sich zu  $(30\% + 68\%):2 = 49\%$ . Aufgrund der unterschiedlichen Phasenlage der beiden Rezepturkomponenten ist jedoch nicht von einer stabilen Emulsionszubereitung auszugehen, sodass nach galenisch vertretbaren Alternativen gesucht werden muss. Hierbei ist zu entscheiden, ob letztlich eine W/O- oder eine O/W-Zubereitung hergestellt werden soll.

Je nach vom Arzt gewünschter Phasenlage müsste entweder Nerisona Creme aufgefettet oder der Wassergehalt von Nerisona Salbe erhöht werden. Zur Auffettung besonders geeignet wäre die wirkstoffhaltige (aber wasserfreie) Nerisona Fettsalbe, da so die gewünschte Wirkstoffkonzentration erhalten bliebe. Optional könnte, unter Berücksichtigung der in ► Kap. 12.2.1 genannten Aspekte, ein alternativer Formulierungsvorschlag erarbeitet oder auf eine (ggf. modifizierte) Standardrezeptur zurückgegriffen werden.

#### 12.3.1 Herstellung einer lipophilen Creme

Um durch den Zusatz von Wasser zu Nerisona Salbe den gewünschten Wassergehalt zu erzielen, müsste man 72,86 g der Salbe 27,14 g Wasser zusetzen. Aus zwei Gründen ist dies keine sinnvolle Vorgehensweise:

1. Der Wirkstoffgehalt der Zubereitung wäre deutlich niedriger (0,07 %) als in der Originalrezeptur.
2. Es ist fraglich, ob die in Nerisona Salbe enthaltene Emulgatormenge zur Einarbeitung des Wassers ausreicht.

Für die Herstellung einer, der Verordnung vergleichbaren lipophilen Creme müsste demnach eine komplett neue Rezeptur konzipiert werden. Da der Wirkstoff nicht als Rezeptursubstanz zur Verfügung steht, muss zunächst ein alternatives Glucocorticoid gewählt werden. Diflucortolon ist ein Glucocorticoid der Klasse 4 (sehr stark wirksam), ebenso wie das als Rezeptursubstanz erhältliche Clobetasolpropionat, das ggf. als Alternative in Frage kommt. Eine solche Wirkstoffänderung müsste allerdings mit dem Arzt abgestimmt und von diesem autorisiert werden.

Als lipophile Grundlage mit einem Wassergehalt von 50 % käme beispielsweise Wollwachsalkoholcreme DAB in Betracht. Aufgrund des allergenen Potentials kann es jedoch sein, dass deren Verwendung unerwünscht ist. Eine weitere Möglichkeit wäre die Verwendung von Hydrophober Basiscreme DAC (Wassergehalt 64 %) oder (vorausgesetzt die benötigten Ausgangsstoffe sind verfügbar) eine an die Zusammensetzung der Hydrophoben Basiscreme DAC angelehnte Rezeptur, mit einem auf 49 % reduzierten Wassergehalt.

#### Optimierte Rezeptur: Lipophile Variante

Lipophile Clobetasolpropionat-Creme 0,05 %	
Clobetasolpropionat (mikronisiert)	0,05 g
Triglyceroldiisostearat	4,30 g
Isopropylpalmitat	3,50 g
Hydrophobes Basisgel DAC	35,00 g
Kaliumsorbat	0,20 g
Wasserfreie Citronensäure	0,10 g
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	0,35 g
Glycerol 85 %	7,50 g
Gereinigtes Wasser	ad 100,00 g
M. D. S.: Eine Woche lang einmal täglich dünn auf den Unterschenkel auftragen.	

Da Clobetasolpropionat jedoch meistens in hydrophilen Cremes rezeptiert wird, ist der Lösungsvorschlag in ► Kap. 12.3.2 vermutlich häufig der gewünschte.