

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Dermopharmazeutische Technologie und Dermatopharmakologie

# Dermatologische Rezepturen – Inkompatibilitätsklassiker und praktikable Lösungsansätze

*Dr. Andreas S. Ziegler*

*Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart*

Die Herstellung von Arzneimitteln gehört seit jeher zur ureigenen Kompetenz der Apotheke und umfasst weit mehr als das unreflektierte „Zusammenmischen“ einer ärztlichen Verordnung. Was überdies nicht nur hinsichtlich des pharmazeutischen Berufsethos, sondern auch hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit ausgesprochen bedenklich wäre. Schließlich können viele Rezepturprobleme überhaupt nur mit Hilfe der in Apotheken konzentrierten pharmazeutischen Kompetenz erkannt und behoben werden.

Eine diesbezüglich wichtige Rolle spielt die Tatsache, dass sich Ärzte bei der Wahl eines Arzneimittels primär an ihrem therapeutischen Ziel orientieren, weshalb – trotz bekannter standardisierter Formulierungen – nach wie vor überwiegend frei komponierte Rezepturen verordnet werden. Konfrontiert mit diesen möglicherweise therapeutisch sinnvollen, aber pharmazeutisch nicht plausiblen beziehungsweise inkompatiblen Verordnungen, stellt sich in Apotheken regelmäßig die Frage, wie mit derlei Problemrezepturen umzugehen ist.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Rezepturarzneimittel in aller Regel therapeutische Lücken schließen, für die keine geeigneten Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen. Die Zahl möglicher Ausweichoptionen hält sich daher – anders als bei der Verordnung generischer Industrieprodukte – notwendigerweise in Grenzen. Um den Patienten überhaupt versorgen zu können, was selbstredend das oberste Ziel apothekerlichen Handelns sein muss, bedarf es daher fundierter Überlegungen, wie eine ärztlich verordnete Problemrezeptur gegebenenfalls so modifiziert werden kann, dass eine dem therapeutischen Zweck angemessene und zugleich pharmazeutisch einwandfreie Zubereitung entsteht. Oder anders formuliert: Es ist zu prüfen, welche Möglichkeiten zur Verfügung stehen, eine nicht plausible Rezepturverordnung noch zu retten, um den Patienten zeitnah adäquat zu versorgen.

Neben einigen gesondert zu betrachtenden Spezialfällen, gibt es eine ganze Reihe von Rezepturproblemen, die im Apothekenalltag immer wieder auftreten. Hierzu gehören insbesondere:

## 1. Phenole und Macrogol-/Cellulosederivate

Bei Dermatika werden für hydrophile Cremes häufig nichtionische Emulgatoren mit



Macrogol-Komponenten (z.B. Polysorbate) eingesetzt. Nichtionische Cellulosederivate (z.B. Hydroxyethylcellulose) werden als Hydrogelbildner verwendet. Die genannten Substanzklassen bilden mit phenolischen Wirkstoffen Wasserstoffbrückenbindungen, die häufig zum Brechen der Emulsion bzw. zum Ausflocken des Hydrogels führen.

Es wird daher empfohlen, die Kombination von Phenolen mit Macrogol- bzw. Cellulosederivaten grundsätzlich zu vermeiden. Es sei denn, die phenolische Partialstruktur eines Wirkstoffs hat für dessen Stabilität bzw. Kompatibilität mit anderen Wirk- bzw. Ausgangsstoffen erfahrungsgemäß keine oder allenfalls geringe Bedeutung. In allen anderen Fällen ist sicherheitshalber von galenisch relevanten Inkompatibilitäten auszugehen.

### 2. Inkompatibilitäten aufgrund ionischer Wechselwirkungen

Tragen ein Wirk- und ein Hilfsstoff derselben Zubereitung entgegengesetzte Ladungen, so kann es zur Bildung schwer löslicher Arzneistoff-Hilfsstoff-Salze kommen. Dadurch kann auch die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs eingeschränkt sein. Allerdings sind nicht nur Wirkstoffe von solchen ladungsbedingten Inkompatibilitäten betroffen. Zum Beispiel kann die freie Konzentration eines ionischen Konservierungsmittels durch (teilweise) Ausfällung soweit absinken, dass die Konservierung der Zubereitung nicht mehr gewährleistet ist. Reaktionen dieser Art sind als Ursachen für Inkompatibilitäten insofern von großer Bedeutung, als viele wichtige Wirkstoffe in Salzform verarbeitet werden.

### 3. pH-bedingte Inkompatibilitäten

Wirkstoffe mit bestimmten funktionellen Gruppen (z.B. Ester, Amide, Lactone oder Lactame) sind in wässrigen Medien besonders hydrolyseempfindlich. Häufig ist die Hydrolyse-Anfälligkeit pH-abhängig. In vielen Fällen ist es daher möglich, die Hydrolyse auf ein tolerierbares Minimum zu reduzieren, indem man sich dem jeweiligen pH-Optimum so weit wie möglich annähert. Sollte der Wirkstoff im pH-Bereich der Zubereitung nicht ausreichend wirksam bzw. stabil sein oder sollten Hilfsstoffe ihre Funktion (z. B. Konservierung) nicht erfüllen können, wären entsprechende Anpassungen an der Rezeptur vorzunehmen (z. B. Pufferung, Grundlagenaustausch etc.).

### 4. Oxidationsempfindlichkeit

Oxidationsempfindliche Wirkstoffe können durch oxidative Vorgänge einen wesentlichen Teil ihrer Wirkung einbüßen oder diese gar vollkommen verlieren. Durch Luftsauerstoff verursachte Oxidationen können durch luftdichte Verpackungen und Behältnisse mit geringem Restleervolumen ein Stück weit ausgeschlossen werden. Möglicherweise ist aber auch der Zusatz von Antioxidantien erforderlich.

### 5. Inkompatibilität mit grenzflächenaktiven Wirkstoffen

Grenzflächenaktive Wirkstoffe treten in Emulsionen in Konkurrenz mit an der Grenzfläche fixierten Emulgatoren und destabilisieren so das Emulsionssystem als Ganzes.



Prinzipiell können alle tensidartig wirkenden Stoffe mit Emulgatoren wechselwirken, allerdings muss das nicht immer ein Problem sein; der Effekt kann sogar gezielt eingesetzt werden, um eine Stabilisierung zu bewirken (z. B. in Komplexemulgatoren wie dem emulgierenden Cetylstearylalkohol). Werden grenzflächenaktive Substanzen allerdings „unkontrolliert“ kombiniert, führt dies möglicherweise zu Unverträglichkeiten bis hin zum Brechen der Emulsionssysteme. Grenzflächenaktive Wirkstoffe sollten daher in solchen Systemen nicht verarbeitet werden, sofern keine geprüfte Rezeptur vorliegt.

Wie die genannten Fälle zeigen, können Rezepturprobleme, die die Kompatibilität oder Stabilität der Zubereitung betreffen, häufig behoben werden, indem bestimmte Hilfsstoffe zugesetzt oder Grundlagen ausgetauscht werden. Hierfür ist gemäß § 7 ApBetrO, rein rechtlich betrachtet, keine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt erforderlich, sofern die Wirkung der Zubereitung dadurch nicht nachteilig beeinflusst wird. In vielen Fällen ist sie dennoch sinnvoll, schon um die wiederholte Verordnung einer inkompatiblen Formulierung zu vermeiden.

Die Grundlage einer topischen Zubereitung kann demnach gegen eine andere ausgetauscht werden, solange sie keine eigene arzneiliche Wirkung hat und die arzneiliche Wirkung der Zubereitung nicht beeinträchtigt. Um Letzteres zu verhindern, sollte eine Grundlage gewählt werden, deren galenische Eigenschaften jenen der ursprünglich verordneten Grundlage möglichst ähnlich sind. So wäre beispielsweise eine hydrophile Salbe gegen eine andere hydrophile Salbe (z.B. Macrogolsalbe DAC) auszutauschen oder ein W/O-Emulsionssystem durch ein ebensolches (z.B. Hydrophobe Basiscreme DAC). Bei der Auswahl geeigneter Alternativen empfiehlt es sich, auf entsprechende Kompatibilitätstabellen zurückzugreifen, da so sichergestellt ist, dass der verordnete Wirkstoff in der neu gewählten Grundlage ausreichend stabil ist.

Lässt sich eine Inplausibilität nicht mit dem Arzt klären oder durch galenische Maßnahmen lösen, so kann die Rezeptur nicht hergestellt werden.

