



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Halbfeste Dermatika im österreichischen
Apothekenalltag: Historische Entwicklung, Status Quo
und Perspektiven“

verfasst von / submitted by

Magdalena Schirmer, BA

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2021 / Vienna, 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Claudia Valenta

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Mag. Dr. Victoria Klang

Für meine Großmutter Erika

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser literarischen Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Zumeist gebührt mein Dank Frau Dr. Victoria Klang, die mir in der Planung und Durchführung meiner Diplomarbeit mit außerordentlicher Hingabe und Geduld zur Seite gestanden ist und mich stets durch ihre konstruktive Kritik und Expertise bestärkt hat.

Ich bedanke mich bei Frau ao. Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Claudia Valenta für die Übernahme der Betreuung meiner Diplomarbeit sowie den persönlichen, hilfreichen Austausch.

Ein Dank gebührt auch Mag. Monika Wolfram und Dr. Magdalena Hoppel von der österreichischen Apothekerkammer, die mir bei der Konkretisierung der Arbeit geholfen haben und mich bei der Literaturrecherche unterstützt haben.

Auch bei meinen Eltern möchte ich mich bedanken, die mich in meiner Studienwahl immer bestärkt und unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich bei der besten Kommiliton*innen- und Freund*innengruppe, den „Dönerbanditen“ bedanken, welche die Studienzeit zu einer unvergesslichen Erfahrung gemacht haben und mit denen ich alle Hochs und Tiefs des Studiums gemeinsam erlebt habe.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung und Zielsetzung | 9 |
| 2 | Methodik..... | 11 |
| 3 | Historische Entwicklung..... | 12 |
| 3.1 | Antike und Mittelalter..... | 12 |
| 3.2 | Neuzeit | 14 |
| 4 | Definition und Unterteilung gängiger halbfester Dermatika | 18 |
| 4.1 | Salben..... | 19 |
| 4.2 | Cremes..... | 20 |
| 4.3 | Gele | 21 |
| 4.4 | Pasten..... | 24 |
| 5 | Hilfsstoffe | 25 |
| 5.1 | Antioxidantien..... | 26 |
| 5.2 | Emulgatoren | 27 |
| 5.3 | Konservierungsmittel..... | 31 |
| 6 | Die aktuelle Situation - Status quo..... | 34 |
| 6.1 | Die praktische Situation – warum magistral rezeptieren? | 34 |
| 6.2 | Die wirtschaftliche Situation | 35 |
| 6.3 | Die rechtliche Situation | 36 |
| 6.4 | Aktuelle Probleme der magistral hergestellten Dermatika | 38 |
| 6.4.1 | Stabilität..... | 38 |
| 6.4.2 | Allergisierung..... | 43 |
| 6.4.3 | Unwirksamkeit und Dosierungsfehler | 46 |
| 6.4.4 | Inkompatibilitäten | 47 |
| 6.4.5 | Obsoletere Rezepturen | 49 |
| 6.4.6 | Probleme der Herstellungstechniken..... | 50 |
| 6.4.7 | Compliance und kosmetische Nachteile | 51 |
| 6.4.8 | Nachhaltigkeit..... | 52 |
| 7 | Zukunftsperspektiven und Zielparameter – Grenzen und Möglichkeiten..... | 58 |
| 7.1 | Expertise und praktische Fähigkeiten..... | 58 |
| 7.1.1 | Arzneibuchqualität und deren Gewährleistung | 58 |
| 7.1.2 | Compounding Pharmacies | 60 |
| 7.1.3 | Fachapotheker*innen | 62 |
| 7.1.4 | Interprofessionelle Zusammenarbeit | 62 |
| 7.2 | Nachhaltigkeit..... | 64 |

| | | |
|-------|---------------------|----|
| 7.2.1 | Konservierung | 64 |
| 7.2.2 | Naturkosmetik | 65 |
| 8 | Conclusio | 67 |
| 9 | Abstract | 70 |
| 10 | Quellenangaben..... | 71 |

1 Einleitung und Zielsetzung

In der öffentlichen Apotheke stellt die Herstellung magistraler Rezepturen neben der Kund*innenbetreuung an der Tara eine wichtige Kernaufgabe des Apothekenalltags dar. Es handelt sich um individuell zubereitete Einzelrezepturen für Patient*innen, welche meist von Ärzt*innen verordnet werden. Insbesondere in Österreich erfahren die halbfesten Dermatika in der magistralen Rezeptur besondere Beliebtheit, was sich auch in der Etablierung diverser, teilweise sehr regionalspezifischer Fertiggrundlagen widerspiegelt. Auch rechtlich betrachtet haben magistral zubereitete Rezepturen international einen Ausnahmestatus inne, da industriell hergestellte Arzneimittel im Gegensatz dazu den Zulassungsprozess durchlaufen müssen und auch stärker und strenger reglementiert werden. Im Gegensatz dazu liegt die Überprüfung der Qualität magistral hergestellter Einzelrezepturen in erster Linie in den Händen der herstellenden Person und beschränkt sich im Grunde in vielen Fällen auf eine rein organoleptische Prüfung. International begutachtete Standards fehlen hier. Auch wenn im deutschen Sprachraum bereits eine standardisierte Vorgehensweise laut DAC/NRF vorliegt, wird von dieser im österreichischen Raum nicht immer Gebrauch gemacht. Trotzdem ist der Einsatz individuell angepasster magistraler Rezepturen für die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen essentiell, da oft Dosierungs- und Darreichungsalternativen fehlen. Die Gewährleistung der bestmöglichen pharmazeutischen Qualität kann durch zahlreiche potentielle Fehlerquellen gefährdet werden; daher sollte auch hier eine im Alltag umsetzbare Qualitätssicherung sichergestellt werden. Dies kann vor allem im österreichischen Apothekenalltag aufgrund variabel angewandter Standards oft nicht gewährleistet werden, wodurch das Vertrauensverhältnis zwischen Pharmazeut*innen als first-line Versorger*innen und Patient*innen leidet. Eine Vorab-Überprüfung der Plausibilität der Verordnung sollte in jedem Fall durchgeführt werden, um eine akzeptable Qualität von Dermatika und damit eine zufriedenstellende therapeutische Wirkung zu gewährleisten.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Leser*innen an die Thematik der halbfesten Dermatika in Österreich und im Speziellen im Apothekenalltag herangeführt werden. Mittels der durchgeführten Literaturrecherche soll erarbeitet werden, wie sich halbfeste Dermatika und auch Kosmetika in Österreich historisch etabliert und zu ihrem heutigen Stellenwert gekommen sind. Weiters soll erörtert werden, welche Vor- und Nachteile, Probleme und Herausforderungen im derzeitigen Alltag in der magistralen Rezeptur und darüber hinaus bestehen und welche Konzepte, Methoden und Entwicklungen wünschenswert und realistisch für die Zukunft wären. Dafür wird zunächst ein chronologisch-historischer Überblick sowie eine systematische Einführung in die Definitionen der halbfesten Dermatika sowie verwendeter Hilfsstoffe gegeben.

Nach umfassender Analyse der gegenwärtigen Situation, regelmäßig auftretenden Probleme in der Rezeptur sowie Bezugnahme auf rechtliche und wirtschaftliche Hintergründe soll bewertet werden, welche Trends, Neuerungen und Veränderungen einen Einfluss auf die österreichische magistrale Rezeptur im Dermalbereich haben könnten. Das daraus gezogene Résumé und die Erkenntnisse

dieser Arbeit sollen einen kompakten Überblick über die aktuelle Situation geben und den Blick für mögliche Zukunftsvisionen schärfen.

2 Methodik

Als Ressourcen für die Recherche wurde in Bezug auf die historische Aufarbeitung vor allem mit dem digitalen Zeitungslesesaal der Österreichischen Nationalbibliothek ANNO gearbeitet, sowie mit dem Archiv der Bibliothek der Österreichischen Apothekerkammer. Außerdem wurden Literaturdatenbanken wie *PubMed* oder *JSTOR* für die zusätzliche Recherche zu potentiellen internationalen Vergleichen bzw. internationalen Erwähnungen der österreichischen magistralen Rezeptur verwendet. Als Schlagworte wurden beispielhaft Begriffe wie etwa „drug compounding“, „cream bases“, „magistral mixtures“ und „semisolid preparations“ verwendet.

Für die Auswertung und Bearbeitung der aktuellen Situation, inklusive der rechtlichen Situation in Bezug auf Qualität und Plausibilität der magistralen Arzneimittelherstellung, Wirtschaftlichkeit und aktuellen Problemen, welche in der magistralen Rezeptur zu bewältigen sind, umfassen die ausgewählten Quellen diverse aktuelle Fachbücher und Fachliteratur, relevante österreichische, deutsche sowie internationale Gesetze und Standards, Leitlinien und Rezepturformulare sowie Berichterstattungen österreichischer, aber vor allem auch deutscher Online-Portale von pharmazeutischen Fachzeitschriften (*Deutsche Apotheker Zeitung*, *Pharmazeutische Zeitung*, *Österreichische Apotheker-Zeitung*).

Generell ist hier zu erwähnen, dass in Ermangelung regionalspezifischer Literatur oft auf deutsche Alternativen ausgewichen wurde. Die allgemeine Internetrecherche wurde mit Google durchgeführt; wissenschaftlich hat sich die Literaturrecherche auch auf Ergebnisse der Suchmaschinen *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), *Google Scholar* (<https://scholar.google.at/>) und *SciFinder*® (<https://scifinder-n.cas.org/>) gestützt. Die Suche wurde sowohl in deutscher als auch englischer Sprache durchgeführt; Suchbegriffe waren hier etwa „preservatives semisolid preparations“, „surfactants skin“, „mineral oils/palm oil sustainability/alternatives“, „mineral oils skin care allergy“ und „compounding pharmacies“.

3 Historische Entwicklung

3.1 Antike und Mittelalter

Die Existenz und Herstellung von Salben zur Hautpflege datieren zurück in das Altertum – schon im alten Ägypten um 1500 v.Chr. erwähnte das *Papyrus Ebers*, eines der umfangreichsten und berühmtesten medizinischen Werke der damaligen Zeit, die Salbe als mögliche Verabreichungsform von Arzneistoffen.

Ungewöhnliche Inhaltsstoffe wie Krokodildung, Straußeneier oder verbrannter, in Öl eingelegter Frosch sowie Mineralien wie Schwefel und Schwersalzmehalle fanden Eingang in die damalige Therapie der Hauterkrankungen [1]. Auch Ärzte der Antike wie Hippokrates und später Galenos von Pergamon und Dioskurides empfahlen die Verwendung von Salben als streichfähiges Arzneimittel. Konkret bestanden Formulierungen u.a. aus Myrrhenöl, Sanddorn, Blei und Kiefernrinde [2], außerdem waren Öle und tierische Fette unabdingbare Bestandteile dieser und wurden auch pur zum Schutz der Haut und als Weichmacher verwendet [3]. Honig war ein weiterer Inhaltsstoff, welcher schon in frühaltertümlichen Überlieferungen in öligen Kombinationen als Heilmittel bei Hautinfektionen und Ulzera seine Verwendung fand [4], oder auch Bienenwachs, welches auch heute noch als Salbengrundstoff in Verwendung ist. Weitere skurrile topische Rezepturen der römischen Kaiserzeit beinhalteten Blut, Eingeweide und Kot, welche auch in Kombination mit Honig und Essig bei diversen Geschwüren verordnet wurden [5] und später den Ruf der „Dreckapotheke“ in der Epoche des Paracelsus bezeichnenderweise mitgeprägt haben [6].

In der altgriechischen und altrömischen Literatur fand aber auch Lanolin schon in die damalige Externa-Therapie Eingang – entweder in Form von gereinigtem Wollfett oder aber als sogenanntes *Oesypus* [7]. *Oesypus* wurde als fettige Substanz beschrieben, welche durch das Auskochen von Schafwolle und nachfolgendem Sammeln der oben aufschwimmenden öligen Bestandteile hergestellt wurde und vor allem als Verbandsalbe indiziert war [8]. Es wurde sowohl in den Arbeiten von Ovid als auch von Dioskurides erwähnt und es wurde ihm sogar ein kontinuierliches Fortbestehen in den unterschiedlichsten Pharmakopöen bis ins 18. Jahrhundert nachgesagt, teils in der Form, welche Dioskurides konstatierte. Problematisch wurde allerdings auch damals schon die Stabilität des *Oesypus* gesehen, was durch einen unangenehmen Geruch durch die freien Fettsäuren sowie ranzige Komponenten verursacht wurde und ein Hindernis im Gebrauch darstellte [7].

Auch in der Ölgewinnung datieren die ältesten Funde sogar bis zurück in die Steinzeit, wo mit sogenannten „Jericho-Möhlen“ Nüsse und Mandeln zerquetscht wurden, indem ein runder Stein diese in einen schüsselförmigen Unterstein drückte [9]. Die gewonnenen Öle aus fettreichen Früchten, Samen und Pflanzen wurden dann schon im frühen Altertum für medizinische Zwecke bzw. zur Hautpflege und Massage verwendet [10]. In der Antike existierte allerdings noch keine eindeutige

Differenzierung zwischen Ölen und Salben und die meisten Zubereitungen, welche als antike „Salben“ hergestellt wurden, waren dünnflüssige, pflanzliche Öle. Der Begriff der Salbe als „*Unguentum*“, wie er heute verwendet wird, etablierte sich erst später [11].

Sowohl in der Antike als auch im frühen Mittelalter wurde die Herstellung von Arzneimitteln in Österreich vorwiegend von Ärzten bzw. in privaten Haushalten ausgeübt – im Mittelalter dann auch von Klöstern, welche die übriggebliebenen Weisheiten der antiken Ärzte aufbewahrten. Es existierten zu dieser Zeit folglich noch keine Gesetze, wem die Arzneimittelherstellung juristisch zuzusprechen war. Des Weiteren gab es auch noch keine Trennung des Ärzt*innen- und Apotheker*innenberufs, welche sich erst 1241 durch den Staufenkaiser Friedrich II. in Form der *Novae Constitutiones* etablierte und dem Arzt die diagnostischen und therapierenden Zuständigkeiten sowie jene der Arzneimittelherstellung und des –verkaufs dem Apotheker erlaubte. Besonders der geschäftliche Zusammenschluss der beiden Berufe sowie das Entstehen einer Konkurrenzsituation sollte dadurch verhindert werden.

Die Idee des Apothekenwesens hat ihren Ursprung vermutlich im arabischen Raum des 8. und 9. Jahrhunderts, wo Kräuter- und Drogenexperten gemeinsam mit abendländischen Mönchen der Klöster zusammenarbeiteten. Daraus entstanden nach der Erlassung der kaiserlichen Medizinalgesetze und der schon erwähnten beruflichen Distanzierung immer urbaner anmutende Apothekenordnungen, welche vor allem im 14. Jahrhundert durch die desaströsen Hygienevoraussetzungen in Zeiten der Pest und der damit einhergehenden Notwendigkeit eines verbesserten Gesundheitswesens bedingt wurden. Im Vergleich zum ursprünglichen Apothekergewerbe, das quasi nomadischen Charakter besaß und demnach Pharmazeuten als Händler von Stadt zu Stadt zogen, zeichnete sich die sesshafte Apotheke nun als feststehender Ort mit einer Offizin aus, in welcher Arzneimittel hergestellt wurden [12].

Salben und Salbengrundlagen bewahrten als einzige Externa fortschreitend eine wirkliche Bedeutung in der Therapie. Im 16. Jahrhundert waren in den vorhandenen Arzneibüchern vorrangig Rezepturen mittelalterlichen Ursprungs zu finden; hier wurde zum Beispiel die Quecksilbersalbe zur Behandlung von Syphilis angeführt [13,14]. Salben machten rund 10% der damaligen Vorschriften in der Pharmakopöe aus, da man zu jener Zeit auch innere Leiden mit Externa zu kurieren versuchte. So existierten etwa eine *Unguentum pectorale*, *Unguentum somniferum*, *Unguentum pro splene* oder *Unguentum pro stomacho*. Betrachtet man die verwendeten Stoffe, welche als Salbengrundlagen fungierten, so wurde viel mit Pflanzenölen in Kombination mit Bienenwachs formuliert, aber auch Schweinefett, frische Butter und vereinzelt rohes Wollfett, Walrat und Honig war in den Rezepturen zu finden. Besonders augenfällig war zu damaliger Zeit auch eine gewisse *Unguentum artheticum* des Gelehrten Mathioli, welche an die 100 Bestandteile umfasste und die unterschiedlichsten Inhaltsstoffe aufwies: von heimischen Blüten und Blättern über in Wein gewaschenen Regenwürmern bis hin zu Bärenfett und Hirschknochenmark und Bibergeil, welche letztlich mit Wachs zu einer Salbe verarbeitet wurden.

Im 17. Jahrhundert orientierte man sich in Wien an der Augsburger Pharmakopöe, in deren Arzneimittelkatalog sich auch 36 Salben wiederfanden. Chemisch betrachtet bestanden Salben nun vermehrt aus ätherischen Ölen und anorganischen Stoffen, da neue Erkenntnisse in der *Iatrochemie* des Paracelsus die Rezepturen beeinflussten.

Dementsprechend entwickelten sich die darauffolgenden Pharmakopöen in deutlich umfangreichere Werke; dies resultierte etwa im *Dispensatorium Pharmaceuticum Austriaco-Viennense* von 1770. Dieses enthielt trotz den knapp 1600 Arzneimitteln nur rund 60 Salben, was vergleichsweise wenig ist [13]. Über die kommenden Jahrzehnte konnte im deutschsprachigen Raum eine Reduktion und Simplifizierung der Arzneien beobachtet werden [15]. In den nachfolgenden Werken der *Pharmacopoea Austriaco-provincialis* von 1774 und 1794 machten Salben jeweils rund 5% der angeführten Mittel aus. Außerdem wurden viele Präparate so drastisch vereinfacht, dass sie vielfach nicht mehr zu erkennen waren, wie etwa die damalige Eibisch-Salbe. Öl wurde hier durch Schweinefett ersetzt und zusätzlich Kurkuma und Terpentin mit den Mazeraten der beinhalteten Pflanzenteile zur *Unguentum citrinum vulgo Althaeae* verarbeitet; Eibischschleim als einer der Hauptzutaten war in dieser Rezeptur nach der Veränderung nun nicht mehr vertreten [13].

3.2 Neuzeit

Im 19. Jahrhundert bewegte man sich durch die Initiierung neuer Salbengrundstoffe wie der Vaseline und dem gereinigten Wollwachs in eine modernere Richtung der halbfesten Dermatika [6].

Grundsätzlich war man zunächst aufgrund der Auswirkungen der Napoleonischen Kriege und der damit einhergehenden Kontinentalsperre gezwungen, heimische Ersatzmittel für einige Arzneidrogen aus Übersee zu finden. Außerdem machte sich auch eine Skepsis bezüglich der gängigen Salben in der Externa-Therapie breit [16]; dem entsprechend waren Salben mit nur noch knapp 2% des offiziellen Arzneikontingents der Composita vertreten.

Als neue Salbengrundlage verwendete man nun auch *Unguentum simplex*, welche ein mit Hammeltalg vermisches Schweinefett ist und auch in den nachfolgenden österreichischen Pharmakopöen zu finden war [13]. Es wurde sowohl in der Chirurgie als Abhilfe zum rascheren Abheilen und Verbinden von Wunden als auch bei Hautkrankheiten wie etwa *Lupus vulgaris* oder der Flechte verwendet [17,18]. Besonders die Klinik für Hautkrankheiten des Professor Hebra in Wien war bekannt für die Anwendung von *Unguentum Simplex*; in Mischung mit *Unguentum cinereum* kam es in der indifferenten Therapie bei Schwellungen und brennendem Schmerz auf der Haut in Folge des *Erythema papulatum* zum Einsatz [19]. In Hebras Hautklinik wurden aber auch etwa *Thiol-Salbe* bei nässenden Ekzemen oder *Diachylonsalbe* bei Hautleiden wie chronischen Ekzemen oder der Flechte zur Anwendung gebracht [20,21,22].

Die *Diachylonsalbe* nach Hebra war ein Gemisch aus Bleipflaster mit Leinöl, welches aber meist aufgrund eines unattraktiven Geruchs auch noch mit Lavendelöl versetzt wurde [13]. Neben der Behandlung angeführter Leiden wurde die Salbe auch in Kombination mit Wachspapierstreifen bei Hautaffektionen wie Wunden oder Herpes angewendet, da es kostengünstig sowie gut haftend war und auch eine kühlende Wirkung zeigte [23]. Es wurde später auch konstatiert, dass verwendete Fett bzw. Öl durch Vaseline zu ersetzen, um dadurch zu verhindern, dass die Zubereitung ranzig wird [13,24]. Auch für die Behandlung der *Otitis externa* - sofern das akute Stadium der Entzündung überwunden ist - gibt es Berichte [25], allerdings wurde auch mehrfach von Bleivergiftungen nach Behandlung mit selbiger Salbe berichtet [26,27].

Abgesehen von diesen beiden Zubereitungen wurden nun auch keine pflanzlichen Wirkstoffe mehr in Salben verarbeitet und auch auf Harze, Balsame und ätherische Öle wurde fortan in der Salbenherstellung verzichtet. Grund hierfür waren vor allem die fortschreitende Sichtbarmachung und Erforschung anorganischer Stoffe sowohl für die innerliche Anwendung, als auch für die damalige Externa-Therapie. Beispiele dafür waren etwa die Verarbeitung von Quecksilber in Form von *Unguentum Hydrargyri cinereum*, wo verriebenes, metallisches Quecksilber mit Hammeltalg und Schweinefett vermischt wurde oder das *Unguentum Hydrargyri citrinum*, in welcher eine frische Quecksilberlösung in Salpetersäure mit Schweinefett verbunden wird [13]. Ganz im Rahmen des verstärkten Fokus der Externa-Therapie auf innere Leiden wurde auch versucht, Syphilis mittels einer Einreibungskur mit Quecksilbersalbe als „graue Salbe“ bzw. *Unguentum mercuriale fortius/commune* zu behandeln [28]. Kritiker sahen diese wenig später aber „mit Jubel aus dem Arzneyschatz verbannt“ [29].

Generell waren Schweinefett, Hammeltalg und gelbes sowie weißes Wachs die meistverwendeten und auch ausreichenden Salbengrundlagen [13]. Bis zum Revolutionsjahr 1848 änderte sich die bestehende österreichische Pharmakopöe nur geringfügig, einzig das *Unguentum mercuriale fortius* mit 50% Quecksilber in gleichen Teilen Kakaofett und Schweineschmalz fällt aufgrund der pflanzlichen Salbengrundlage auf. Indikationen für diese Salben bzw. der Verwendung von Quecksilber waren etwa Flechten und chronische Ausschläge, aber auch die erwähnte äußerliche Therapie von Syphilis in Form der „grauen Salbe“ [13,28].

1848 trat mit der *Pharmacopoea Austriaca V* ein Arzneibuch in Kraft, welches sich nun wieder deutlicher von den vorangegangenen Versionen abgrenzte, was das Ausmaß und die Art der offizinellen *Materia medica* betraf. Es befanden sich nun wieder knapp 900 Arzneimittel in der Ausgabe, wovon 25 unterschiedliche Arten von Salben existierten und auch ein Anteil von circa 6% der Composita Salben ausmachten [13]. Thematisch passend entwickelte sich zeitgleich auch die Dermatologie zur eigenständigen klinischen Fachrichtung und es wurde somit der Fokus auch wieder mehr auf die lokale äußerliche Therapie gelegt. Damit einher gingen auch Neuerungen der Arzneimittel [30] – generell kann eine Vielzahl und bunte Mischung an Mitteln verzeichnet werden, wobei diese vielerorts auch kritisch beurteilt wurde. Die starke Nachfrage nach Salben und Externa-Therapie könnte auf die simple Gewöhnung der Bevölkerung zurückzuführen gewesen sein; daher ist deren Nutzen

zu hinterfragen. Viele Rezepturen zur dermalen Anwendung fanden zu ursprünglicheren Versionen zurück und beinhalteten auch einige antiquierte Bestandteile wie etwa Rinderknochenmark. Jedoch machte unter den Salbengrundlagen Schweinefett den Großteil der Grundlagen aus.

Schon in der nächsten österreichischen Pharmakopöe, der *Pharmacopoea Austriaca VI*, standen die Zeichen wieder mehr auf Simplifizierung im Geist der zweiten Wiener Schule. Das Gebiet der Salben und deren Grundlagen wurde auf zwölf Salben mit sechs wachs- und fettartigen Grundlagen begrenzt. Die einzige Ausnahme bzw. neue Addition war die *Unguentum Glycerini* als fettfreie Grundsalbe, ansonsten prägten neun der von 1855 übernommenen Salben die österreichische Pharmakopöe bis in die Anfänge des 20. Jahrhunderts, nämlich *Unguentum aromaticum*, *Unguentum Cerussae (Plumbi carbonici)*, *Unguentum emolliens (leniens)*, *Unguentum Hydrargyri*, *Unguentum Juniperi*, *Unguentum Plumbi acetici*, *Unguentum Sabadillae*, *Unguentum simplex* und *Unguentum sulfuratum* [13].

Die Fortschritte des industriellen Zeitalters beeinflussten nun auch pharmazeutische Entwicklungen. Bevor die Ausarbeitung der nächsten Pharmakopöe begann, hatte die Salbenbereitung zwei wichtige und prägende Entwicklungen zu vermerken, nämlich die Entdeckung von Vaseline und Lanolin. Beide Produkte entstanden bei der chemischen industriellen Verarbeitung von Fett. Robert Chesebrough entdeckte das Nebenprodukt der amerikanischen Erdölindustrie, welches von den Arbeiter*innen zur schnelleren Abheilung ihrer offenen Schnitte und Wunden verwendet wurde. Der Residuum der Petroleumdestillation wurde in den USA als „*Wonder Jelly*“ großflächig vermarktet [31] und die Herstellungsweise zunächst geheim gehalten, wodurch die Monopolstellung gesichert war. Die anfängliche Euphorie und Zuschreibung eines therapeutischen Nutzens in der Behandlung von Husten, Heiserkeit und Diphtherie waren bereits abgeklungen bzw. wurden nicht verifiziert, als Vaseline etwas später auch in Europa Eingang in den Markt fand – jedoch nur als Salbengrundlage [13]. Die erste österreichische Erwähnung und Bearbeitung stammte vom Dermatologen Moritz Kaposi [32], dessen Apotheke in Wien folglich zum Hauptdepot und zur Vertriebsstelle der Vaseline in Österreich-Ungarn wurde. Die genaue Zusammensetzung der amerikanischen Vaseline war noch unbekannt, jedoch versuchte man sich an der Erzeugung von Salbengrundlagen, welche vaselinartig waren, und gab Äquivalenz zum amerikanischen Vorreiter vor. Meist wurden dazu feste und flüssige Paraffine verarbeitet und zum Beispiel auch im deutschen Arzneibuch anstatt der amerikanischen Vaseline als *Unguentum Paraffini* notiert. Folglich wurde diese auch als Grundlage für etwa *Unguentum Hydrargyri album* oder *Unguentum Cerussae* verwendet [13].

Trotz der schnell steigenden Beliebtheit herrschten von Beginn an Zweifel an der Unbedenklichkeit der Paraffinsalbe als Salbengrundlage. Doch es triumphierten „Halbbildung, Bequemlichkeit und Merkantilismus über wissenschaftliches Denken in der Apotheke“ [33] und die Paraffinsalbe fand Eingang in den Verkauf. Die Paraffinsalbe verschwand erst 1910 wieder zugunsten des Vaselins aus dem deutschen Arzneibuch. In Österreich reagierte man allgemein verhaltener auf Vaseline

und nahm es im Nachtrag zur *Pharmacopoea Austriaca VI* noch nicht auf, dafür aber die schon erwähnte *Diachylonsalbe* nach Hebra [13]. In die anschließende Version der *Pharmacopoea Austriaca VII* im Jahr 1889 fand Vaseline nun Eingang, da die Herstellung fortan aus galizischem Erdöl möglich war und dem amerikanischen Pendant quasi ident, wenn nicht sogar qualitativ überlegen war [34].

Die zweite wichtige Salbengrundlage, die, wie oben schon behandelt, ihren Ursprung eigentlich schon im Altertum als Wollschweiß fand, dann aber wieder in Vergessenheit geriet, wurde im 19. Jahrhundert in den Arzneifundus inkorporiert. Lanolin bzw. Wollwachs wurde von Oscar Liebreich durch die chemische Entwicklung cholesterinenthaltender Fettstoffe entdeckt und in ihrer Funktion als Emulgator vorgestellt. Durch die chemische Aufreinigung des rohen Wollfetts der Schafe wird die Salbengrundlage gewonnen, die ein besonders hohes Aufnahmevermögen für Wasser an den Tag legte, scheinbar chemisch und dermatologisch unbedenklich war und auch die Einarbeitung und Abgabe von Wirkstoffen zuließ [35]. Dementsprechend schnell entwickelten sich neben unterschiedlichen Salben auch zahlreiche andere Formulierungen mit Lanolin als Bestandteil, wie etwa Pflaster, Puder oder Suppositorien. In der damaligen österreichischen Pharmakopöe von 1889 wurde eine Wasseraufnahmefähigkeit von ca. 30% festgehalten; in der folgenden Ausgabe aus dem Jahr 1906 unterschied man dann auch zwischen *Adeps Lanae* und *Adeps Lanae hydrosus* [13].

In der Pharmakopöe von 1889 wurde über Lanolin erstmals allgemein in einem Abschnitt elaboriert und es wurde zum Beispiel auf ihre grundsätzliche Herstellungspraxis eingegangen. Zusätzlich neu ins Arzneibuch aufgenommen wurde etwa *Unguentum Zinci oxydati* mit *Adeps Porci benzoatus* als Salbengrundlage.

Die österreichische Pharmakopöe von 1906 blieb über den ersten Weltkrieg hindurch erhalten, da Bearbeitung dieser zu diesen Zeiten nicht durchführbar war. Darunter litt aber auch die Anwendung von Salben; als Grundlage wurde nun auch fast ausschließlich Vaseline verwendet. Während der Dreißigerjahre wurde das Thema Salben und Salbengrundlagen im Österreichischen Arzneibuch völlig umgestaltet, allerdings gelangte dieser Entwurf nie zur Vollstreckung und es wurde stattdessen die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuchs in Gebrauch genommen, welche allerdings bereits im Allgemeinen nicht mehr auf dem aktuellen Stand war. Fortschritt brachte hier lediglich die Rezeptur der *Quecksilberpräzipitat-Salbe*, jedoch wurde auch hier die Zweckmäßigkeit der Formulierung in der medizinischen Anwendung angezweifelt.

Anfang des 20. Jahrhunderts erwähnten damalige Quellen wie etwa die *Pharmaceutische Post* unter den neuen Arzneimitteln die neue Salbengrundlage *Laneps*, welche ein Kondensationsprodukt hochmolekularer Kohlenwasserstoffe war, welches durch nur minimales Beimengen fester Stoffe zu einer Salbe übergeführt werden konnte. Es ähnelte äußerlich dem Lanolin und überzeugte zudem durch Geruchslosigkeit, gute Haltbarkeit und hohe Viskosität. Außerdem wurde eine mögliche Einarbeitung von Wasser im Rahmen von bis zu 50% konstatiert und auch auf Haut und Schleimhaut schien es keine reizende Wirkung zu haben [36,37]. Daher wurde auch angedacht, das Schweineschmalz durch *Laneps* zu ersetzen, um so den

neuen, auf synthetischem Weg erzeugten Arzneimitteln Platz zu schaffen [38,39]. Allerdings kam es zu Lieferschwierigkeiten, da die Lieferung von *Laneps* aus dem Deutschen Reich nach Österreich nicht gestattet wurde [40,41]. 1919 fand sich *Laneps* in der *Internationalen klinischen Rundschau* auch in der Therapie schuppender Haut wieder, wo die milde Fettsubstanz durch die Reizlosigkeit und neutralen Reaktion zur Anwendung kam [42].

Viele Salben des Arzneibuchs wichen nun auch in ihrer Zusammensetzung und folglich ihrem Aussehen von den bisher in Österreich bekannten Produkten mit gleichem Namen ab. Dies markierte den Anfang der vermehrten ärztlichen Verschreibung sowie des vermehrten Verkaufs von pharmazeutischen Spezialitäten im Vergleich zu Salben aus dem Arzneibuch [13].

4 Definition und Unterteilung gängiger halbfester Dermatika

Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung sind plastisch verformbare Systeme, welche aus einer einfachen oder zusammengesetzten Grundlage bestehen, in welcher ein oder mehrere Wirkstoffe gelöst oder dispergiert sind. Die Grundlagen der halbfesten Dermatika setzen sich aus natürlichen oder synthetischen Stoffen zusammen und zeigen je nach Art der Grundlage wasserabweisende hydrophobe oder hydrophile Eigenschaften und können auch die Wirkung der Zubereitung prägen.

Zusätzlich sind meist auch weitere Bestandteile und Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Emulgatoren, Antioxidantien, Penetrationsbeschleuniger oder Verdickungsmittel vorzufinden [43].

Charakteristisch ist die schon erwähnte Streichfähigkeit der Zubereitungen, wodurch ein gezieltes Auftragen am Wirkort möglich ist. Erklärbar ist dies sowie die halbfeste Eigenschaft durch den kolloidalen Aufbau der Grundlagen. Die genaue Mikrostruktur von Salbengrundlagen ist oftmals jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt, da auch einfache Bestandteile oft vielschichtig aufgebaut sind, also ein Vielstoffgemisch darstellen [6].

Hier besprochene halbfeste Zubereitungen werden auf gesunde, verletzte oder erkrankte Haut bzw. Schleimhaut appliziert und üben ihre Wirkung je nach Indikation meist lokal oder auch transdermal aus. Neben dem Zweck des Hautschutzes als Deck- und Schutzsalben wird in der Therapie der meisten Hautkrankheiten die Penetration des Wirkstoffs der obersten Hautschichten forciert.

Auch die physiologische Beschaffenheit der Haut (behaarte Areale, Schleimhaut) sowie der Hauttyp (seborrhöischer Hauttyp, sebestatischer Hauttyp) spielen in der Anwendung eine wichtige Rolle [6]. Das europäische Arzneibuch nennt hier neben Salben auch lipophile und hydrophile Cremes, Gele und Pasten [43]. Hier wird allerdings nicht immer einheitlich definiert und so wird im pharmazeutischen

Fachjargon oft fälschlicherweise der Begriff „Salbe“ für alle Zubereitungen auf der Haut, welche die schon genannte Streichfähigkeit besitzen, verwendet. Die Herstellung der genannten halbfesten Zubereitungen dominiert in der Rezeptur und Defektur der Apotheken. Auch im Handel erhältliche halbfeste Dermatika und Fertigarzneimittel werden oft als vermeintliche „Salben“ titulierte. Diese Unschärfe im Bereich der Nomenklatur bedingt eine hohe Fachkenntnis auf Seiten der Apotheker*innen bzw. macht einfache Tests notwendig, um die Formulierungen in der Rezeptur erfolgreich weiterverarbeiten zu können [6].

Die Akuität der Indikation bestimmt die Wahl der halbfesten Dermatika: nach dem groben Prinzip der ähnlichen Konsistenz für ähnliche Dermatosen wird eine nässende, akute Hautkrankheit mit feuchten, hydrophilen Vehikeln therapiert. Chronische dermatische Leiden werden hingegen mit hydrophoben Salben therapiert, da diese aufgrund ihres hauterweichenden okklusiven Charakters auch in tiefere Hautschichten eindringen können [6, 44].

4.1 Salben

Salben bestehen laut dem europäischen Arzneibuch aus einer einphasigen Grundlage, in welcher Dispersionen von festen oder flüssigen Medien existieren können. Hier unterscheidet man zwischen hydrophoben, wasseraufnehmenden und hydrophilen Salben [43] – da allerdings eine Wasserphase nicht vorzufinden ist, erleichtert dieses Charakteristikum die Abgrenzung zu den Cremes. Schwieriger wird oftmals die Differenzierung von hydrophoben Salben und lipophilen Gelen, da hier bestimmte Parallelen vorfindbar sind [6,44].

Als Basis sind hier hydrophobe Salben zu nennen. Diese setzen sich aus apolaren Bestandteilen zusammen und tolerieren praktisch kein Wasser in ihren Formulierungen. Charakteristische Grundlagen dieser Zubereitungen sind Hart- und Flüssigparaffine (gereinigte Mischung flüssiger, gesättigter Kohlenwasserstoffe), Vaseline, tierische Fette und pflanzliche Öle, Wachse, synthetische Glyceride oder flüssige Polyalkylsiloxane. Außerdem beinhalten diese Zubereitungen keine Emulgatoren und werden durch die wasserabweisende Eigenart vor allem als Schutzsalben angewendet. Bei akuten Dermatosen ist die Anwendung einer solchen hydrophoben Salbe allerdings nicht zu empfehlen [6].

Abgesehen davon gibt es noch wasseraufnehmende Salben. Formulierungen dergleichen enthalten meist die Grundlagen der hydrophoben Salben und können je nach Zugabe von Emulgatoren eine gewisse Wassermenge aufnehmen. Je nach Emulgatortyp entstehen Wasser-in-Öl (W/O) bzw. Öl-in-Wasser Emulsionen (O/W) bzw. Absorptionssalben [6,44]. Das Einarbeiten von Emulgatoren geschieht aufgrund der oftmals sehr hohen Schmelzpunkte unter Wärmezufuhr und wird bis zum Kaltwerden fortgeführt, da nur dadurch eine Homogenisierung der Grundlage mit dem Emulgator erreicht wird.

W/O-Absorptionssalben zeigen eine bessere Wirkstoffabgabe und Tiefenwirkung sowie Hautaffinität, wodurch sie bevorzugt bei sebestatischer Haut und subakuten bis chronischen Hautkrankheitsstadien indiziert sind.

O/W-Absorptionssalben sind aufgrund der O/W-Emulgatoren mit Wasser abwaschbar und können auch auf behaarter Haut angewendet werden, welche bevorzugt normal bis feucht bzw. sezernierend sein sollte. Zusätzlich ist die Wirkstoffabgabe und die Hautaffinität erhöht und es kann bis zum Vierfachen des Eigengewichts der Absorptionssalbe an Wasser eingearbeitet werden [44].

Weiters sind auch hydrophile Salben zu erwähnen. Die Grundlagen der hydrophilen Salben bestehen meist aus Mischungen flüssiger und fester Macrogole und sind mit Wasser mischbar [43]. Sie bilden ebenfalls Kristallite aus - allerdings weisen diese eine andere Mikrostruktur auf als Creme-Systeme. Macrogol-Grundlagen verursachen keine Hautreizung, haften und verteilen sich gut auf der Haut und sind gut abwaschbar. Auch die Schweißproduktion und der Gasaustausch werden nicht beeinflusst. Allerdings trocknen sie die Haut durch ihr osmotisches Verhalten aus, was in der Wundheilung aber auch genutzt werden kann, indem Wundsekret aufgenommen und die Wunde somit ausgetrocknet werden kann. Wird Wasser in die Macrogol-Grundlage eingearbeitet, kann dies aber weitgehend verhindert werden. Außerdem zeigen Macrogole bakterizide Eigenschaften, wodurch keine Konservierung notwendig ist [6].

4.2 Cremes

Das Arzneibuch definiert Cremes als mehrphasige Zubereitungen mit mindestens einer lipophilen und einer hydrophilen Phase, welche die Differenzierung zur Salbe prägt. Durch die Präsenz des Emulgators können auch hier Emulsionen mit lipophilem (lipophile Cremes) und hydrophilem (hydrophile Cremes) kolloidalem Charakter kreiert werden [43]. Grundsätzlich wurden in der Herstellung von Cremes früher vor allem anionische Emulgatoren benutzt; heutzutage verwendet man hier sehr häufig nichtionische Emulgatoren [44,45]. Diese werden im Kapitel „Hilfsstoffe“ noch genauer erläutert.

Lipophile Cremes besitzen eine W/O-Verteilung und entstehen durch Wasserzugabe in lipophile, W/O-emulgatorhaltige Grundlagen. Diese Zubereitungen zeigen eine hohe Stabilität gegenüber Mikroorganismen, da Wasser tröpfchenweise dispergiert vorliegt, was die mikrobielle Ausbreitung deutlich erschwert. Erhöht sich der Wassergehalt, so wird die Zugabe von Konservierungsmitteln empfohlen. Lipophile Cremes besitzen fettende Charakteristika, hinterlassen also einen Fettfilm auf der Haut und sind nicht abwaschbar – sie kommen daher bei sebestatischer Haut und chronischen Dermatosen zum Einsatz. Es wird die Hydratation des Stratum corneum gefördert, allerdings wirken diese Zubereitungen aufgrund des eingearbeiteten Wassers weniger okklusiv als zum Beispiel Lipogele bzw. lipophile oder wasseraufnehmende Salben.

Flüssig gestaltete W/O-Cremes können als W/O-Lotionen bezeichnet werden; vor allem bei der Anwendung auf größeren Arealen sebostatischer Haut kann durch die Zusammenstellung mit bestimmten Ölen ein schnelleres Verteilen und Einziehen in die Haut gewährleistet werden. Grundlage für diese Rezepturen sind ein flüssiger W/O-Emulgator sowie das mechanisch aufwändigere Vermischen der Bestandteile. Vor allem in wasserfesten Sonnenschutz-Zubereitungen wird immer öfter auf die beschriebenen Formulierungen zurückgegriffen [44].

Weiters gibt es hydrophile Cremes, welche die am häufigsten verwendete Form der halbfesten Dermatika darstellen. Die äußere Phase ist die wässrige Phase und hydrophile Cremes enthalten O/W-Emulgatoren, manchmal auch in Kombination mit W/O-Emulgatoren. Um die Hautaffinität und Spreitung zu erhöhen, können synthetische Öle wie z.B. Isopropylmyristat oder Neutralöl, flüssige Wachse (z.B. Oleyloleat) oder langkettige Alkohole (z.B. Octyldodecanol) hinzugefügt werden. Alle O/W-Cremes sind mit Wasser abwaschbar, ziehen schnell ein und können durch die Verdunstung von Wasser aus der äußeren Phase auch eine kühlende Wirkung auf die Haut ausüben und die Resorption eines Wirkstoffs durch höhere Konzentrationen im nicht verdunsteten Teil der Zubereitung erhöhen - vorausgesetzt, dass keine Auskristallisation der Wirkstoffe stattgefunden hat. Sie wirken auch austrocknend, wodurch die Indikation die der subakuten bzw. subchronischen Hauterkrankungen bzw. der seborrhoischen Haut ist [6].

Auch hier existiert die flüssigere Zubereitung der O/W-Lotion, welche grundsätzlich eine mit zusätzlicher Wassermenge verdünnte O/W-Creme repräsentiert. Hier ist die gleichmäßige und schnelle Verteilung von kühlenden und auch antiphlogistischen Zubereitungen über größere, behaarte, schwer zugängliche oder intertriginöse Hautareale ebenfalls gut praktikierbar [44].

Obwohl amphiphile Cremes in der Systematik der halbfesten Zubereitungen nicht offiziell im Europäischen Arzneibuch angeführt werden, existieren zahlreiche Formulierungen dieser Übergangsform zwischen hydrophoben und hydrophilen Cremes. Sie werden aber in Bezug auf ihre Zusammensetzung den hydrophilen Cremes zugeordnet, da O/W-Emulgatoren eingearbeitet sind, wobei abgrenzend zur hydrophilen Creme eine Kohärenz der Lipid- und Wasserphase existiert. Man kann sowohl Wasser, als auch Fette und Öle einarbeiten; die Zubereitung verfügt über eine gute Streichfähigkeit und ist leicht abwaschbar [46].

4.3 Gele

Gele stellen nach dem Europäischen Arzneibuch Flüssigkeiten dar, welche mit Hilfe von Quellmitteln geliert werden [43]. In der Regel zeigen sie eine bikohärente Systematik, haben also ein Gerüst aus festen Teilchen oder Makromolekülen, worin die flüssigen Bestandteile immobilisiert sind. Die Kolloidstruktur der Gele ist aufgrund der simpleren Zusammensetzung im Gegensatz zu jener der Salben und Cremes leichter zuordenbar. Je nach Gelbildner kann man fast bei allen Gelen ein

Linearkolloidgerüst (bei Hydrogelen mit Cellulosederivaten), Laminarkolloidgerüst (bei Bentonitgelen) oder Sphärokolloidgerüst (bei Gelen mit hochdisperssem Siliciumdioxid) erkennen [6].

Zuerst sind hier lipophile Gele anzuführen. Diese werden auch Oleogele genannt und enthalten als Grundlagen in der Regel dickflüssiges Paraffin mit Polyethylen oder ein fettes Öl. Sie werden mit kolloidalem Siliciumdioxid oder auch Zink- und Aluminiumseifen geliert, wodurch sie in ihren Eigenschaften den Triglycerid- und Kohlenwasserstoffsalben sehr ähnlich sind. Aufgrund der verwendeten Gelbildner bildet sich ein Sphärokolloidgerüst [6]. Lipophile Gele sind thixotrop, lassen sich gut verteilen und verändern die Konsistenz bei wechselnden Temperaturen kaum merklich. Sie sind reizlos auf der Haut und zeigen ein günstiges Eindringvermögen für enthaltene Wirkstoffe [44], nur in höheren Konzentrationen können sie die Haut austrocknen [6].

Hydrophile Gele werden auch Hydrogele genannt. Sie werden als Zubereitungen definiert, deren Grundlagen meistens aus Wasser, Glycerol oder Propylenglykol bestehen und die mit passenden Quellstoffen wie Stärke, Cellulosederivaten, Carbomeren oder Magnesium-Aluminium-Silicaten geliert werden [43]. Je nachdem, wie viel Wasser inkorporiert wird, entstehen unterschiedliche Konsistenzen: Gallerten entstehen bei wenig Wasserzugabe, plastisch verformbare Gele bei höherem Wasseranteil.

Hydrogele sind fettfrei, gut abwaschbar und entfalten ihre Wirkung als Polyacrylatgele auch in tieferen Hautschichten oder bilden als Cellulosegele einen Film auf der Haut, wodurch zum Beispiel ein flexibler Abschluss einer Wunde möglich ist [44]. Auch die Applikation auf seborrhoischer Haut, zum Beispiel als Träger für Aknetherapeutika oder nichtsteroidaler Antirheumatika, zählt zu den Einsatzgebieten der Hydrogele. Im Fall eines hohen Wasseranteils wirken sie auch kühlend auf der Haut. Typisch in der Rezeptur von Hydrogelen ist auch das Feuchthaltemittel, welches die Streichfähigkeit und Elastizität des Gels erhält, und das aufgrund der hohen Wasserkonzentration notwendige Konservierungsmittel [6].

Hydrogelbildner lassen sich nach Bedeutung im Apothekenalltag grob in zwei Gruppen einteilen, Celluloseether-Derivate und Carbomere. Allerdings sind auch noch weitere Hydrogelbildner aus dem Europäischen Arzneibuch aufzuzählen, wie zum Beispiel Poloxamere, Arabisches Gummi, Traganth, Bentonit oder Gelatine. Je nach Wirkstoff, der eingearbeitet wird, sind hier ionische bzw. nichtionische Eigenschaften der Gelbildner erwünscht und auch auf die Kompatibilität mit Alkohol und Hitze ist bei der Gelverarbeitung zu achten [47].

Carbomergele bestehen aus Polyacrylsäuren mit hohem Molekulargewicht, welche mit Polyalkenethern von Zuckern oder Polyalkoholen quervernetzt sind - den im europäischen Arzneibuch wie ebendar genannten Carbomeren [43]. Die Unterteilung der Carbomere erfolgt nach Viskosität (Angaben in Milipascal pro Sekunde), wobei in der Rezeptur vor allem Carbomer 50 000 (*Carbopol*® 980) und

Carbomer 35 000 (*Carbopol*® 974P) in Verwendung sind. Carbomer 50 000 sollte allerdings nicht in Hydrogelen zur Anwendung auf der Schleimhaut verwendet werden [43]. Für die Gelbildung müssen die Carbomere allerdings in Wasser dispergiert und mit organischen oder anorganischen Basen neutralisiert werden. Ein häufiges Beispiel für solch eine organische Base ist Trometamol. Die zusammengeballten, protonierten Polyacrylsäuren werden durch die entsprechende Zugabe an Base deprotoniert, wodurch sich die Ladungen im Polyacrylsäureagglomerat abstoßen und einen größeren Abstand einnehmen. Dadurch lösen sich die Agglomerate auf und die Polyacrylsäureketten strecken sich unter Aufnahme von Wasser aus. Polyacrylatgele werden von der Haut gut vertragen und weisen im pH Bereich zwischen 5 und 10 nur einen gering thixotropen und viskosebeständigen Charakter auf, allerdings wird die magistrale Verwendung durch die hohe Empfindlichkeit gegenüber Elektrolyten, Säuren und Basen sowie existierenden Inkompatibilitäten mit mehrwertigen Kationen in Wirkstoffen oder Polymeren beschränkt.

Alternativ kommen hier Celluloseether als Gelbildner in Verwendung, welche sowohl in anionischer als auch in nichtionischer Form eingesetzt werden. Die verwendete Konzentration dieser Gelbildner beläuft sich auf ca. 3-6%. Als besonders gut geeignete Beispiele der nichtionischen Gelbildnern sind hier Methylhydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Methylcellulose anzuführen. Die gebildeten Gele mit nichtionogenem Charakter weisen eine Stabilität über einen weiten pH-Bereich auf und sind mit den meisten Arzneistoffen kombinierbar, allerdings ist die Quellung stärker von der Temperatur abhängig als bei ionischen Cellulosederivaten. Werden Elektrolyte, Gerbstoffe oder Phenole zugesetzt, so kann dies zu einer Präzipitation infolge der Dehydratisierung führen.

Ein Beispiel für einen ionischen Gelbildner der Celluloseether ist Natriumcarboxymethylcellulose (Carmellose-Natrium, Na-CMC) - auch hier führt der ionische Charakter zu einigen Inkompatibilitäten: kationische Verbindungen, vor allem mehrwertige Metallionen, führen in Kombination zu schwer löslichen Niederschlägen und bei niedrigen pH-Werten kann freie Säure ausgefällt werden. Allerdings können Gerbstoffe und Phenole gut mit Carmellose-Natrium kombiniert werden [6].

Gelegentlich werden, wie oben schon erwähnt, auch Tragant, Guar und Gelatine zur Hydrogelherstellung verwendet, wobei hier der Fokus mehr auf der Verwendung als Verdickungsmittel bei flüssigen Zubereitungen liegt bzw. sich die gelbildenden Eigenschaften von Gelatine vermehrt in anderen Bereichen der Formung von Arzneimitteln (Kapselhüllen, Gallerten zur vaginalen Applikation) zu Nutze gemacht werden.

Hydrogele mit anorganischen Gelbildnern sind im Europäischen Arzneibuch und auch im DAC und DAB nicht angeführt – allerdings wird Bentonit als anorganischer Gelbildner in der Schweiz, den Niederlanden und auch in Amerika vor allem in der Herstellung von Schüttelmixturen verwendet [44]. Bentonitgele sind grundsätzlich im pH-Bereich von 4,5 bis 10,5 stabil und sind durch reizfreie, dermatologische Eigenschaften gut nutzbar, allerdings kann durch Einarbeiten kationischer Arzneistoffe

die Gelqualität vermindert werden. Die mehrstündige Quellzeit dieser Gele kann durch eine Herstellung mit heißem Wasser verkürzt werden und die Struktur des Gelgerüsts kann als kartenhausähnlich mit Wassereinlagerungen beschrieben werden. Außerdem kann bei vielen Bentonitgelen eine deutlich erkennbare Gel-Sol-Gel Umwandlung durch Bewegung aufgrund ihrer thixotropen Eigenschaften festgestellt werden [6].

Ein weiterer zu erwähnender Hydrogelbildner ist hochdisperses Siliciumdioxid. Im Gegensatz zur Gelierung in Lipogelen sind hier aber höhere Konzentrationen (15-20%) erforderlich. Grund dafür ist die kompliziertere Gelbildung aufgrund der elektrostatischen Abstoßung der schwach negativ geladenen Teilchen, welche die notwendige Annäherung für das Entstehen des Gelgerüsts bedingt und erst ab höheren Konzentrationen möglich macht. Auch eine Wasserzugabe kann die Silanolgruppen absättigen; Elektrolyte und hier besonders kationogene Tenside setzen die elektrostatische Abstoßung herab, wodurch nur eine verminderte Substanzgabe von etwa 4% notwendig ist.

Es gibt auch Hydrogele auf Basis von Poloxameren. Diese synthetischen, sogenannten Blockpolymere, die aus Propylenoxid und Ethylenoxid gebildet werden und aus einem lipophilen Polyoxypropylenanteil und einem hydrophilen Polyoxyethylenanteil bestehen, finden Verwendung als O/W-Emulgatoren in Tensidgelen [44].

4.4 Pasten

Pasten werden als halb feste Zubereitungen zur kutanen Anwendung bezeichnet, wobei die Grenze, ab welchem Feststoffgehalt die Bezeichnung Paste zutrifft, nicht klar definiert wird. Im deutschen Arzneibuch enthalten die Grundlagen 30-50% an fein dispergierten Pulvern [44]. Zubereitungen mit mehr als 50% Pulveranteil können aufgrund der nicht vorhandenen Streichfähigkeit nicht mehr als halb feste Dermatika bezeichnet werden [47], im NRF gelten Zubereitungen mit bis zu 20% Feststoffanteil noch als Suspensionssalben. Alle Dispersionsmedien können als Grundlage fungieren, den Großteil der sich auf dem Markt befindenden Pasten basieren auf W/O- und O/W-Absorptionssalben (wasseraufnehmende Salben nach EuAB) sowie auf W/O- und O/W-Cremes [44]. Die Pulverbestandteile stellen meist Zinkoxid, Titandioxid, Talkum und unterschiedliche Stärken dar. Die Pulvermenge und Matrixkonsistenz bedingen die Festigkeit der Pasten; man unterscheidet hier zwischen harten und weichen Pasten, auch wenn dies im Europäischen Arzneibuch nicht weiter definiert wird.

Harte Pasten bestehen aus 50% Pulverbestandteilen (feste Phase) und einer lipophilen Salbengrundlage. Hier wird häufig Vaseline, Wollwachs oder Paraffin verwendet. Diese Zubereitungen sind bei subakuten und chronischen Hautkrankheiten sowie bei seborrhoischer Haut indiziert. Sie haben einen protektiven und abdeckenden Effekt auf der Haut und können durch die Verwendung von Kohlenwasserstoffen auch einen okklusiven Effekt ausüben. Harte Pasten sollten nicht bei akuten entzündlichen

Dermatosen eingesetzt werden, um Ulzera und bakterielle Infektionen zu verhindern. Auch eine potentielle Kontaktallergisierung ist bei Pasten mit stärkehaltigen Bestandteilen oder Wollwachs möglich.

Weiche Pasten enthalten ca. 30% Pulverbestandteile und werden in der Therapie von abheilenden, nicht exsudativen Hauterkrankungen und trockener Haut eingesetzt. Im Gegensatz zu den harten Pasten können weiche Pasten auch Wasser und Sekret absorbieren, wodurch auch eine leicht antiseptische Wirkung erzeugt wird. Als halb feste Grundlage wird hier meist eine lipophile Salbe verwendet - die jeweils verwendete Grundlage und deren Eigenschaften dominieren diese Formulierungen jedoch stärker. Soeben beschriebene Wirkungen können durch Zugabe von Emulgatoren vom O/W- oder W/O-Typ oder durch Verwendung hydrophiler oder amphiphiler Cremegrundlagen leichter erzielt werden. Jedoch zeigen auch weiche Pasten mit Kohlenwasserstoffen als Grundlage einen starken Okklusionseffekt, sie sind daher ebenfalls nicht bei akuten Dermatosen zu verwenden [46].

5 Hilfsstoffe

Historisch existieren Definitionen von pharmazeutischen Hilfsstoffen als einfache, mehr oder weniger inerte Träger für Wirkstoffe oder Stoffe zur Unterstützung bzw. Findung der geeigneten Konsistenz und Form eines Arzneimittels [48,49]; man bezog sich aber damals meist auf jene Substanzen, die bei der Herstellung von Pillen verwendet wurden, einer inzwischen veralteten pharmazeutischen Darreichungsform [50].

Pharmazeutische Hilfsstoffe sind also Substanzen, die in einer pharmazeutischen Darreichungsform nicht wegen ihrer direkten therapeutischen Wirkung enthalten sind, sondern um den Herstellungsprozess zu unterstützen, die Stabilität und Bioverfügbarkeit zu schützen, zu unterstützen oder zu verbessern; auch die Compliance der Patient*innen kann verbessert werden [51,52].

In der Vergangenheit galten Hilfsstoffe als billige und inerte Substanzen, deren einziger Zweck darin bestand, Wirkstoffe zu transportieren. Heute ist man sich jedoch der Wichtigkeit für die Beeinflussung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Aufnahme von Wirkstoffen bewusst. Darüber hinaus kann eine Entwicklung weg von synthetischen Hilfsstoffen und hin zu "natürlichen" Verbindungen, die potenziell weniger toxisch, leichter zugänglich und gegebenenfalls billiger sind, beobachtet werden. Zusätzlich werden diese von den Verbraucher*innen im Zeitalter der Gesundheitsängste, der vermehrten Skepsis und des Hinterfragens im Zusammenhang mit synthetischen Produkten eher akzeptiert [53].

5.1 Antioxidantien

Antioxidantien sind Verbindungen, die leicht oxidierbar sind und schon in sehr geringer Konzentration eine temporäre Schutzwirkung gegen Luft- bzw. Autooxidation auf oxidationsempfindliche Stoffe ausüben [54]. Am meisten durch Autooxidation gefährdet sind Fette, Öle, Wachse, ungesättigte Fettsäuren und Ester; die Zersetzung macht sich dann infolge eines Ansteigens der Säure- und Peroxidzahl durch einen unangenehmen Geruch bemerkbar [55]. Antioxidantien sollen chemisch und physikalisch indifferent sein und auch keine physiologische Wirkung zeigen; eine möglichst geringe Giftigkeit, olfaktorisch angenehme Eigenschaften sowie eine Wirksamkeit, die schon durch kleine Mengen erzielbar ist, sind weitere einzufordernde Eigenschaften. Grundsätzlich wird zwischen Antioxidantien für hydrophile und jenen für lipophile Zubereitungen unterschieden [56].

Zu Ersteren zählen Ascorbinsäure und deren Natrium- und Calciumsalz, Kaliummetabisulfit, Natriummetabisulfit und Natriumsulfit. Letztere drei werden in der Kosmetik meist in Konzentrationen von 0,01-0,7% angewendet. Auch Edetinsäure, und Natriumedetat können in wässrigen Systemen und in der Praxis neben antimikrobiellen Eigenschaften vor allem in der Kosmetik in Konzentrationen von 0,022% verwendet werden [57].

Die öligen Antioxidantien weisen Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Dodecylgallat, Octylgallat, Propylgallat, d-alpha- sowie d,l-alpha-Tocopherol als Beispiele auf. Die antioxidative Wirkung von etwa Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol macht sich auch die Kosmetik bei Zubereitungen, welche Fette und Öle beinhalten, zu Nutze. Auch Dodecylgallat und Octylgallat werden öligen Systemen, vor allem Emulsionen, in Konzentrationsbereichen von 0,01-0,04 zugesetzt; beide Stoffe gelten in den angewendeten Konzentrationen als nicht toxisch bzw. nicht reizend. Palmitoylascorbinsäure kommt allein oder kombiniert mit alpha-Tocopherol in Salben, Cremes und Gelen mit Wirkstoffen, die leicht oxidierbar sind, zum Einsatz [56]. Tocopherol selbst wird in pharmazeutischen Präparationen auch in Konzentrationen von 0,001-0,02% alleine oder kombiniert mit Estern der Gallussäure eingearbeitet; in der Kosmetik findet es auch als Hautkonditionierungsmittel Verwendung und zeichnet sich als eine toxikologisch unbedenkliche, nicht reizende Substanz aus [58].

Antioxidantien werden für eine Wirkooptimierung meist kombiniert eingesetzt. Auch sogenannte Synergisten, wie etwa Ascorbinsäure, Zitronensäure oder Weinsäure, welche selbst nicht antioxidativ wirken, aber ebenfalls eine Verbesserung der Wirksamkeit zur Folge haben, können zugesetzt werden.

Einige Wirkstoffe können durch die Anwesenheit von Sauerstoff stark in ihrer Wirkung eingeschränkt werden, da sie instabil sind. Als wichtige Rezepturbeispiele sind hier Vitamin-A-Säure oder Glucocorticoide mit einem Hydroxymethylketon zu nennen, wenn sie in wasserhaltigen Medien vorliegen [44]. Tretinoin bzw. Vitamin-A-Säure sollte daher möglichst lichtgeschützt und in der Kälte gelagert werden, um den

Einfluss von Sauerstoff und Licht so gering wie möglich zu halten; die Verarbeitung sollte aber erst bei Raumtemperatur erfolgen [47]. Generell kann bei Zubereitungen mit Inhaltsstoffen, die empfindlich gegenüber Oxidation sind, auch noch versucht werden, auf saure pH-Werte einzustellen, sofern es die physiologische Kompatibilität zulässt. Für einen geringen Einfluss oben genannter Licht- und Sauerstoffeinwirkung kann bei der Wahl der Packmittel auf Braunglas oder Aluminium-Tuben zurückgegriffen werden. Auch Verunreinigungen durch Schwermetallionen können als Katalysator für Redoxreaktionen fungieren; vermeidbar sind diese durch Hinzufügen von Komplexmierungsmitteln wie etwa Natrium-EDTA [44].

5.2 Emulgatoren

Als Emulgatoren bezeichnet man Stoffe, welche eine Erniedrigung der Grenzflächenspannung zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten erzielen, indem sie sich an der Phasengrenzfläche ansiedeln. Sie gehören der großen Gruppe der Tenside an, welche allgemein als grenzflächenaktive Verbindungen definiert werden [45,56]. Je nach Anwendung zählen zu den Tensiden auch Netzmittel, Waschmittel, Schauminhibitoren und Lösungsvermittler, wobei die Begriffe einige Überschneidungen aufweisen, jedoch in der Thematik der halbfesten Dermatika eine eher untergeordnete Rolle spielen [59]. Es handelt sich also um amphiphile, bipolare Stoffe mit sowohl hydrophilen als auch lipophilen Teilstrukturen, welche sich bei der Grenzflächenanlagerung zu der jeweils affinen Phase bewegen. Dadurch wird die Spannung an der Phasengrenzfläche verringert und die innere Phase der Emulsion wird stabilisiert. Entsprechend der chemischen Struktur des Emulgators können O/W- sowie W/O-Emulsionen entstehen und stabilisiert werden [45,47]. Eine grundlegende Eigenschaft der Tenside ist die Mizellbildung; bei den gängigen O/W-Mizellen lagern sich wasserlösliche Tenside ab einer gewissen Konzentration, die als kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) bezeichnet wird, in wässriger Lösung zu sogenannten Kugelmizellen zusammen. Es resultieren also sphärische Tensid-Aggregate. Aufgrund von hydrophoben Wechselwirkungen erfolgt die Orientierung der unpolaren Molekülstrukturen nach Innen und die polaren Kopfgruppen befinden sich der Außenfläche der Kugelmizellen. Energiegewinnend wirkt dies daher, weil dadurch keine Wasser-Cluster um die lipophilen Moleküle gebildet werden [60].

Grundsätzlich werden vier Klassen von Emulgatoren unterschieden, welche im Kapitel *Definitionen und Unterteilungen halbfester Dermatika* auch schon kurz erwähnt wurden: anionenaktive Emulgatoren, kationenaktive Emulgatoren, nichtionogene Emulgatoren und amphotere Emulgatoren [56]. Abhängig von den ionischen bzw. nichtionischen Eigenschaften des Emulgators können im Herstellungsschritt dadurch auch Wechselwirkungen mit anderen Bestandteilen der Rezeptur und Kompatibilitätsprobleme entstehen [61]. In Dermatika werden hauptsächlich anionische und nichtionische Emulgatoren verwendet.

Numerisch können Emulgatoren auch mithilfe des HLB-Systems nach Griffin eingeteilt werden. Dieses klassifiziert die „hydrophilic lipophilic balance“ der Emulgatoren je nach Größe der hydrophilen und lipophilen Anteile – je größer die hydrophilen Teile des Emulgators, umso höher ist der HLB-Wert. Die Werteskala reicht für nichtionische Emulgatoren von 0 bis 20. Oberflächenaktive Substanzen, die sich zwischen HLB-Werten von 3 und 16 bewegen, sind als Emulgatoren geeignet. Wenn es sich um einen ionischen Emulgator handelt, so sind meist Werte über 20 üblich, da geladene Kopfgruppen einen großen Einfluss ausüben [47].

Kationenaktive Emulgatoren, auch als Invertseifen angeführt, sind Salze aus einem amphiphilen Kation und einem anorganischen oder organischen Anion. Sie werden zur Stabilisierung von Emulsionen eher weniger verwendet. Da im alkalischen Bereich bei pH-Werten von etwa 9 ein hohes desinfizierendes Potential bekannt ist, wird dies pharmazeutisch zur Konservierung von Dermatika oder wässrigen Zubereitungen wie Augentropfen genutzt. Meist handelt es sich hier um quartäre Ammoniumverbindungen mit mindestens einer längeren, lipophilen Kohlenwasserstoffkette [6,56].

Amphotere Emulgatoren können sowohl als kationen- oder anionenaktive Verbindungen fungieren. Hier haben nur die Gruppen der Betaine und der Lecithine (Phosphatidylcholine) pharmazeutische Relevanz, allerdings sind letztere nur begrenzt haltbar und weisen eine hohe Oxidationsempfindlichkeit auf. Betaine werden in Arzneibüchern nicht als Emulgatoren angeführt; sie sind aber in der Kosmetik weit verbreitet und werden auch in Waschmitteln eingesetzt [56].

In der gebräuchlicheren Klasse der anionenaktiven Emulgatoren stellt das Anion den grenzflächenaktiven Teil dar, wobei das Kation auch für die physikochemischen Eigenschaften der Verbindung wie zum Beispiel deren Löslichkeit verantwortlich ist. Vertreter dieser Gruppe sind Seifen, Sulfate und Phosphate [56]. Wasserunlösliche W/O-Emulgatoren, beispielsweise Erdalkalisalze höherer Fettsäuren wie zum Beispiel Calcium- oder Magnesiumstearat, werden eher als Schmiermittel eingesetzt [45,47].

Beispiele für anionische Emulgatoren vom O/W-Typ mit dementsprechend wasserlöslichen Eigenschaften werden pharmazeutisch für die Stabilisierung von O/W-Emulsionen eingesetzt und fungieren auch als Komplexemulgatoren. Als Beispiel hierfür ist hier Natriumcetylstearylsulfat anzuführen, welches auch in Kombination mit Gelbildnern wie etwa Hydroxyethylcellulose stabilisierend wirkt [56]. Außerdem ist es ein wichtiger Bestandteil des emulgierenden Cetylstearylalkohols (Typ A) [44]. Auch Natriumdodecylsulfat (Sodium dodecyl sulfate, SDS) kann dieser Gruppe zugeordnet werden und wurde mit einem HLB-Wert von über 40 in der Herstellung von wasseraufnehmenden Salben und hydrophilen Cremes verwendet [47]. Aufgrund eines bekanntermaßen hohen irritativen Potentials ist SDS heutzutage jedoch weitgehend aus Dermatika und Reinigungsprodukten verschwunden und wird eher zu Forschungszwecken eingesetzt [62]. In Kosmetika wird dafür das ethoxylierte Produkt

Natriumlaurylethersulfat (Sodium laureth sulfate, SLS) flächendeckend in Produkten wie Shampoos, Seifen und Duschgels verwendet [63].

Die größte und wichtigste Gruppe von Emulgatoren sind die nichtionogenen Emulgatoren. Diese weisen als lipophilen Rest Fettalkohol- oder Fettsäuregruppen auf, während die hydrophilen Reste reine Alkohol- bzw. Säurefunktionen sein können, oder aber auch Teilstrukturen wie Diethylenglykol, Polyglycerol, Glycerol, Propylenglykol, Saccharose oder Sorbit/Sorbitolan enthalten [56]. Im Vergleich zu den ionogenen Emulgatoren finden sich also meist sauerstoffhaltige Molekülgruppen wie Hydroxylgruppen, Estergruppen oder Macrogolketten. Weil in dieser Gruppe keine Ionen gebildet werden, können sie umso vielseitiger in der pharmazeutischen Technologie eingesetzt werden. Ihr neutrales Reaktionsverhalten ist wenig bis nicht durch Elektrolyte beeinflussbar und sie weisen eine große Indifferenz gegenüber chemischen Einflüssen wie pH-Veränderungen auf [6]. Teilt man die nichtionogenen Emulgatoren nach ihrem HLB-Wert ein, so weisen W/O-Emulgatoren einen HLB-Wert von 3 bis 6 auf, während es bei den O/W-Emulgatoren der Bereich von 8 bis 16 ist [47].

Eine zusätzliche Art der Betrachtung ist die Einteilung nach Vorhandensein von ethoxylierten Teilstrukturen (Einteilung nach Schmidt); hier unterscheidet man zwischen nichtionogenen Emulgatoren ohne und mit Ethylenoxid-Gruppen [56]. In dieser Einteilung spiegeln die Verbindungen ohne Ethylenoxid die praktisch am häufigsten angewendeten Verbindungen der W/O-Emulgatoren wieder, während jene nichtionogenen Emulgatoren mit Ethylenoxid die häufig verwendeten O/W-Emulgatoren repräsentieren [45,47].

Cetylalkohol oder Stearylalkohol dienen der Stabilisierung von Cremes und Salben, sie sind allerdings mit starken Säuren und Basen inkompatibel [56]. Cetylstearylalkohol wird als Stabilisator und Emulgator in W/O- und O/W- Emulsionen verwendet; er erhöht die Viskosität, erweist sich als konsistenzgebend und ist nicht mit starken Säuren und Basen verträglich [64]. Seine größte Bedeutung erfährt er als Inhaltsstoff des emulgierendem Cetylstearylalkohol Typ A und B, einem Komplexemulgator [47,63].

Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A setzt sich aus eben genanntem Cetylstearylalkohol sowie Natriumcetylstearylsulfat zusammen und ist auch unter dem Handelsnamen *Lanette*®N bekannt; Typ B bzw. *Lanette*®SX ist eine Mischung aus Cetylstearylalkohol in Kombination mit Natriumdodecylsulfat [47].

Auch Oleylalkohol wirkt stabilisierend auf Emulsionen und hat durch die Ausbildung eines Fettfilms auch eine dementsprechend fettende Wirkung.

Propylenglykol-Derivate wie Propylenglykolfettsäureester werden ebenfalls als Stabilisatoren und Emulgatoren in W/O-Emulsionen eingesetzt und haben auf der Haut einen erweichenden Effekt, was auch eine beschleunigte Resorption zur Folge haben kann [56].

Glycerol-Derivate wie zum Beispiel Glycerolmonostearat 40-50% wird etwa in der Herstellung der *Kühlsalbe DAB* verwendet. Glycerolmonostearat 60% DAC wird

hingegen als Ko-Emulgator für hydrophile Cremes eingesetzt. Die Glycerol-Derivate weisen einen HLB-Wert von 3,8 auf und sind somit relativ lipophil und schlecht wasserlöslich [47,64].

Sorbitanderivate wie Sorbitanfettsäureester sind ebenfalls eine wichtige Gruppe von nichtionischen Tensiden mit hoher Fettlöslichkeit. In halbfesten Dermatika werden etwa Sorbitanmonostearat oder Sorbitanmonooleat, oft unter dem Handelsnamen *Span*® angeführt, als Emulgatoren eingearbeitet. Sie können als ausschließlicher Emulgator in W/O-Emulsionen zum Einsatz kommen, werden aber auch gerne in Kombination mit anderen Emulgatoren eingesetzt.

Weiters kommen auch Wollwachs und hydriertes Wollwachs in der Herstellung von hydrophoben Cremes und wasseraufnehmenden Salben als nichtionische W/O-Emulgatoren zum Einsatz. Die Hauptbestandteile von Wollwachs sind neben etwas freiem Cholesterol, freien Alkoholen und Kohlenwasserstoffen aber die Cholesterolfettsäureester. Unter der Bezeichnung „*Lanolin*“ ist im deutschen Sprachgebrauch wasserhaltiges Wollwachs zu verstehen. *Lanolin DAB* besteht aus 15% dickflüssigem Paraffin, 65% Wollwachs und 20% Wasser. Wollwachs erhöht die Stoffaufnahme durch die Haut sowie die Retention der Feuchtigkeit und lässt auch einfaches und gutes Verstreichen auf der Haut zu. Wird es etwa zu Vaseline zugegeben, so wirkt sich der Zusatz aufgrund einer höheren strukturellen und plastischen Viskosität konsistenz erhöhend aus [56].

Wollwachsalkohole haben ein eher eingeschränktes Emulgiervermögen, werden aber trotzdem zur Herstellung hydrophober Salben und Cremes herangezogen [47,56,64]. In Wollwachs eingearbeitet reduzieren Wollwachsalkohole dessen Wasseraufnahmefähigkeit, während bei einer Einarbeitung in Vaseline deren Wasseraufnahmefähigkeit erhöht wird [67].

Bei nichtionogenen Emulgatoren mit Ethylenoxid können im Vergleich zu jenen ohne Ethylenoxid sowohl W/O- als auch O/W- Emulgatoren hergestellt werden. Grund dafür ist die individuell bestimmbare Länge der Ethylenoxid-Seitenkette – je länger diese Seitenkette, umso hydrophiler sind die sich daraus ergebenden Emulgatoren und dementsprechend variabel sind auch deren HLB-Werte [56]. Im Allgemeinen weisen ethoxylierte Verbindungen jedoch rasch eine gute Wasserlöslichkeit auf.

Auch in der Gruppe der nichtionischen Emulgatoren mit Ethylenoxid sind Glycerolderivate wie etwa der Macrogolglycerolfettsäureester Macrogol-20-glycerolmonostearat Ph.Eur. in der Herstellung hydrophiler Cremes vertreten. In dieser Gruppe auch im Einsatz sind lösungsvermittelnde Emulgatoren für schwer wasserlösliche Stoffe wie Macrogol-20-glycerol-monolaurat DAC oder Macrogol-20-glycerol-monooleat DAC mit HLB-Werten um 15. In Kombination mit lipophilen Emulgatoren können diese auch zur Herstellung hydrophiler Cremes verwendet werden [47].

Weiters sind auch Macrogolfettsäureester wie Macrogol-8-stearat anzuführen, die ebenfalls angewendet werden, um hydrophile Cremes anzufertigen.

Macrogolsorbitanfettsäureester bzw. Polysorbate sind in dieser Thematik auch zu nennen. In der Praxis sind diese etwa unter dem Handelsnamen *Tween*® bekannt. Sie werden häufig in Kombination mit Sorbitanfettsäureester in O/W-Emulsionen bzw. der Herstellung hydrophiler Cremes benutzt [47,64]. Die nachgestellte Zahl (etwa Polysorbat 40 Ph. Eur. bzw. *Tween*®40) bezeichnet die in höchster Konzentration vorliegende Fettsäure; je höher die angegebene Zahl, umso niedriger ist der HLB-Wert. Dadurch kann jeder beliebige HLB-Wert erzielt werden, da sich HLB-Werte additiv verhalten [68].

5.3 Konservierungsmittel

Unter Konservierungsmitteln sind chemische Stoffe zu verstehen, welche schon sehr niedrig konzentriert angewendet Arzneimittel vor mikrobiellem Verfall schützen und die Keimvermehrung verhindern [44,56]. Charakteristisch sollen sich diese durch Stabilität und physiologische Verträglichkeit auszeichnen; außerdem sollen sie weder toxisch noch reizend bzw. allergisierend sein und ausreichend im verwendeten Trägermedium löslich sein. Idealerweise sollten Konservierungsmittel sowohl gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Hefen, Pilze und Viren wirksam sein. Bezüglich der chemischen Struktur ist sowohl eine lipophile Komponente erforderlich, um in die Bakterienzelle eindringen zu können – andererseits muss ein Konservierungsmittel auch hydrophil sein, um in der jeweiligen wässrigen Phase antimikrobiell wirksam zu werden [44]. Hier ist jedoch hinzuzufügen, dass all diese Anforderungen in der Praxis meist nicht umsetzbar sind; daher werden Konservierungsmittel oft in Kombination eingesetzt [44,56].

In nicht sterilen Zubereitungen wird die Anwesenheit von nicht pathogenen Mikroorganismen bis zu einem bestimmten Maß toleriert. Daher müssen vor allem die Vermehrung von Keimen verhindert sowie eingetragene Keime abgetötet werden, da etwaiges Wachstum von Keimen auch Wirk- und Hilfsstoffe zersetzen kann. Dadurch wird auch die Stabilität und Wirksamkeit der konservierten Zubereitungen gefährdet und unerwünschte Nebenprodukte der vermehrten Keime können entstehen, welche wiederum reizend und infektiös wirken können. Auch geeignete Packmittel können hier schon deutlich zu einer Minimierung des Kontaminationsrisikos beitragen [47].

Im europäischen Arzneibuch werden in der Monographie 5.1.4 die Grenzwerte für die zulässige Gesamtkeimzahl in einer Zubereitung festgelegt; diese gilt nicht nur zum Zeitpunkt der Herstellung, sondern ist auch für den angegebenen Zeitraum einzuhalten [43,47].

Enthalten Zubereitungen schon Wirk- oder Hilfsstoffe mit antimikrobieller Wirkung in ausreichender Konzentration, so ist von einer zusätzlichen Konservierung abzusehen. Die Basiscreme DAC ist mit 20% Propylenglykol bezogen auf die Wasserphase zum Beispiel ausreichend mikrobiell stabilisiert und braucht keine zusätzliche Konservierung. Dies bedeutet, dass Wasser und Propylenglykol im Verhältnis 5:1 vorliegen müssen. Weiters sind wasserfreie Salbengrundlagen sowie Macrogolsalben nicht mikrobiell anfällig, da kein Wasser enthalten ist. Auch Zubereitungen mit Salicylsäure >1% m/m, Zubereitungen mit Steinkohlenteer oder

chlorhexidinhaltige Rezepturen sind mikrobiell unproblematisch, da die beinhalteten Wirkstoffe bereits antimikrobiell wirken.

Sobald Rezepturen allerdings Wasser als äußere Phase enthalten, steigt die Anfälligkeit für mikrobielle Verunreinigung. Besondere Vorsicht gilt etwa bei hydrophilen Cremes sowie Hydrogelen. Auch bestimmte antibiotisch wirksame Substanzen wie etwa Gentamicin, Erythromycin, Clioquinol oder Chloramphenicol wirken nicht ausreichend effektiv konservierend [47].

Grundsätzlich können die als pharmazeutische Hilfsstoffe verwendeten Konservierungsmittel in Untergruppen wie folgt unterteilt werden: Phenole bzw. phenolartige Stoffe, Carbonsäuren, Alkohole, organische Stickstoffverbindungen und Quecksilberverbindungen, wobei letztere für Dermatika keine tragende Rolle spielen und vornehmlich noch zur Konservierung von Augentropfen eingesetzt werden [44].

Phenole bzw. phenolartige Stoffe, welche in der Konservierung von Dermatika eingesetzt werden, sind die 4-Hydroxybenzoesäureester (PHB-Ester) Methyl-4-hydroxybenzoat sowie Propyl-4-hydroxybenzoat, auch bekannt unter den Handelsnamen *Nipagin*® und *Nipazol*®. Die üblich verwendete Konzentration beträgt hier 0,1-0,2% [69]. Sie werden meist in einem Verhältnis von 3+1 eingesetzt, da Methyl-4-hydroxybenzoat leichter in Wasser löslich ist, während sich Propyl-4-hydroxybenzoat eher in der Lipidphase anreichert. Letzteres ist aber hydrolysestabiler und stärker gegen Schimmelpilze wirksam. Auch zu beachten ist die verringerte Löslichkeit bei Lagerung im Kühlschrank [47,68]. PHB-Ester werden im schwach sauren Milieu langsam, im neutralen und besonders im basischen Milieu ziemlich rasch zersetzt. Auch mit bestimmten Tensiden können Wechselwirkungen entstehen, da nur schwer wasserlösliche Komplexe des Wasserstoff-Atoms der phenolischen Hydroxygruppe mit dem Ether-Sauerstoff der Polyethylenglykol-Kette eines Emulgators bzw. eines Gelbildners vom Celluloseether-Typ entstehen [44,68]. Parabene können im Vergleich zu anderen Konservierungsmitteln in einem breiten pH-Bereich von 2 bis 8 verwendet werden und bewirken keine Hautreizung. In der Anwendung auf geschädigter Haut kann es allerdings zu Sensibilisierungen kommen [70].

In der Untergruppe der Carbonsäuren sind Benzoessäure bzw. Natriumbenzoat in einer Konzentration von 0,1% bzw. 0,15% vertreten. Das pH-Optimum für die Wirkung in Rezepturen ist <4,5 und daher sollten die Carbonsäuren über pH-Werten von 6 nicht verwendet werden [47,56]. Inkompatibilitäten bestehen mit mehrwertigen Kationen, wodurch es zu Ausfällungen kommen kann. Auch Sorbinsäure bzw. Kaliumsorbat werden in einer Konzentration von 0,1% bzw. 0,14% eingearbeitet und haben mit einem pH-Optimum von 4,5 bis 6 ähnliche Auswahlkriterien. Wie auch bei Benzoessäure können suspendierte Wirk- und Hilfsstoffe die konservierende Wirkung durch Absorption reduzieren. Kaliumsorbat ist wegen der besseren Wasserlöslichkeit leichter zu verarbeiten, was allerdings durch die ausschlaggebende Löslichkeit in der Endzubereitung relativiert wird. Es ist daher der Sorbinsäure sonst gleichzusetzen [56]. Nicht zu vergessen ist aber, dass ausschließlich die Säure konservierend wirkt [45]. In der Gelherstellung, welche ohne Wärmezufuhr erfolgt, tendiert man zu Kaliumsorbat und säuert die Zubereitung gegen Ende meist mit Citronensäure an, wodurch Sorbinsäure durch Absenken des pH-Werts freigesetzt wird. Im Gegensatz dazu muss

für die Herstellung von Cremes die wässrige Phase allgemein erhitzt werden, daher kann dafür Sorbinsäure ohne Probleme verwendet werden [45,68].

Weiterhin spielt auch die Gruppe der Alkohole eine relevante Rolle in der Konservierung von Dermatika. Besonderes Augenmerk liegt auf verschiedenen einwertigen Alkoholen wie Benzylalkohol, 2-Phenoxyethanol, Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol. In der Verwendung von Propanol und Ethanol sollte darauf geachtet werden, diese nur in Zubereitungen für nicht geschädigte Haut zu verarbeiten, da sie hautreizend wirken. Die restlichen erwähnten Alkohole sind in vielen fertigen Arzneimitteln für die Haut sowie Schleimhäute enthalten. Allerdings kann Benzylalkohol bei entsprechenden pH-Werten zu Benzaldehyd oxidiert werden [44].

Glykole wie Propylenglykol wirken in der Wasserphase ab einer Konzentration von 20% pH-unabhängig antimikrobiell [70]; dies ist besonders dann wichtig, wenn Rezepturen mit hohen pH-Werten antimikrobiell geschützt werden müssen - zum Beispiel Dermatika, die Erythromycin beinhalten [47]. Außerdem wird es in Salben und Cremes in Konzentrationen <15% als Feuchthaltemittel eingesetzt und ist selbst auch stark hygroskopisch [56]. Streng genommen ist die Bezeichnung als Konservierungsmittel bei Propylenglykol aufgrund der hohen Einsatzkonzentration nicht ganz der Definition entsprechend, allerdings ist dies auf die fließende Begriffsabgrenzung in der Praxis zurückzuführen. Um die Herstellung von eigens konservierten Grundlagen zu erleichtern, gibt es mittlerweile schon Halbfertigwaren wie etwa *Unguentum emulsificans aquosum cum propylenglycolum* [70].

Organische Stickstoffverbindungen sind eine weitere Gruppe von Konservierungsmitteln, welche in Dermatika zum Einsatz kommen [44]. Chlorhexidin und Benzalkoniumchlorid zählen zu den verwendeten Verbindungen, wobei Benzalkoniumchlorid aufgrund der kationischen Struktur sehr oft unverträglich mit anderen Bestandteilen von dermalen Rezepturen ist. Es wird daher vor allem in der Konservierung von Augen- und Nasentropfen eingesetzt, ist jedoch nicht geeignet, um hydrophile Cremes zu konservieren und auch die Konservierung lipophiler Cremes ist als eher unzureichend anzusehen [47,56]. Außerdem wirkt Benzalkoniumchlorid nicht ausreichend antimikrobiell gegen *Pseudomonas*-Arten und zeigt in zahlreichen Fertigarzneimitteln auch lokal reizende Eigenschaften [47].

In Dermatika kommen Chlorhexidinsalze daher viel öfter zur Anwendung. Besonders Chlorhexidingluconat und -diacetat werden hier eingesetzt und können zusätzlich auch als Lokalanästhetika fungieren. Obwohl sie ein breites Wirkspektrum besitzen, sollten sie vor allem im Einsatz gegen Schimmelpilze und Pseudomonaden in höheren Konzentrationen eingesetzt werden. Zusätzlich ist auf den pH-Wert der Zubereitung zu achten, da die Chlorhexidinbase über einem pH-Wert von 8 ausfällt. Zusätzlich ist das Chlorhexidin-Kation mit fast allen Anionen inkompatibel, etwa mit anionischen Strukturen in Emulgatoren, Gelbildnern oder Wirkstoffen [47]. Auch eine hydrolytische Spaltung zu p-Chloranilin kann durch einen zu hohen pH-Wert in der Zubereitung ausgelöst werden [44]. Eine obsoletere dermale Indikation der Chlorhexidinsalze ist die Wundheilung, da sie auf diese hemmend wirken [47].

Von der *Deutschen Gesellschaft für Dermopharmazie* werden für den Einsatz von Konservierungsmitteln in der Rezeptur hauptsächlich drei Stoffe empfohlen: Propylenglykol, Parabene und Sorbinsäure bzw. Kaliumsorbat [71].

6 Die aktuelle Situation - Status quo

6.1 Die praktische Situation – warum magistral rezeptieren?

Die Arzneimittelversorgung der Gesellschaft gehört rechtmäßig zur Aufgabe der öffentlichen Apotheken, zu deren Kernaufgaben auch die Herstellung individueller Einzelrezepturen zählt [70,71]. In der Dermatologie finden magistral angefertigte halbfeste Dermatika auch heute noch Anklang und Nachfrage, da diese eine Möglichkeit der individuell gestalteten Therapie sowohl durch Dermatolog*innen als auch direkt in der Apotheke erlauben. Dadurch kann auf die individuellen Anforderungen der Patient*innen wie Allergien oder Unverträglichkeiten zwischen bestimmten Hilfsstoffen eingegangen werden. Durch Behebung solcher Probleme kann die Compliance deutlich erhöht werden [74]. Zusätzlich wirkt sich auch der Aspekt einer zeitintensiveren Herstellung der maßgeschneiderten Therapie auf die Adhärenz aus [75]. In Österreich machen halbfeste magistrale Zubereitungen zur dermalen Anwendung etwa 44% der ärztlichen Verschreibungen bei Hauterkrankungen aus [76].

Die individuelle magistrale Anfertigung erweitert außerdem die Palette an verfügbaren Wirkstoffkombinationen und ermöglicht eine Einarbeitung in passende Grundlagen, wodurch viele Wirkstoffe erst für eine individuelle Verarbeitung verfügbar werden [75]. Das rührt daher, dass viele therapeutische Optionen durch Fertigarzneimittel nicht optimal abgedeckt sind oder zu bestimmten Indikationen noch keine Fertigarzneimittel auf dem Markt sind. Gründe hierfür können Stabilitätsprobleme der Wirkstoffe oder die schlichtweg noch fehlende Entwicklung eines solchen Fertigarzneimittels sein, beispielsweise aus wirtschaftlichen Gründen bzw. wegen zu geringen Bedarfs [44,75]. Hier darf auch nicht auf Kinder und Jugendliche vergessen werden, da sie eine spezifisch zu betreuende Patient*innengruppe darstellen, deren therapeutische Anforderungen mit Fertigarzneimitteln aufgrund von abweichenden Arzneiformen oder Dosierungen nicht immer abgedeckt werden können [78]. Als weiteres Beispiel für das sukzessive Schließen dieser therapeutischen Lücken durch magistrale Zubereitungen kann hier die antiseptische Lokalthherapie angeführt werden. Außerdem sind bestimmte dermale Indikationen durch das zu behandelnde Körperareal auf besondere Grundlagen angewiesen, auf welche in der magistralen Zubereitung besser eingegangen werden kann [79].

Auch bei chemisch instabilen Inhaltsstoffen wird oft mit magistraler Anfertigung argumentiert, da auf längerfristige Stabilitätsanforderungen aufgrund der frischen Zubereitung, welche sofort angewendet wird und alsbald aufzubrauchen ist,

weitgehend verzichtet werden kann [75]. Im Konflikt dazu steht oft eine größere verordnete Menge der dermalen Externa im Verhältnis zum Fertigarzneimittel [78,79].

Ein anderer Vorteil magistraler halbfester Rezepturen ist die Möglichkeit zur Variation in der Wahl der verwendeten Grundlage. Bei der Applikation von Kortikosteroiden beispielsweise besteht eine Abhängigkeit von der gewählten Grundlage sowie vom betroffenen Körperareal, welche die Wirkstoffpenetration deutlich beeinflussen [82].

Letztlich ist die Zubereitung der magistral hergestellten Arzneimittel und Externa auch eine Möglichkeit, anfallenden Lieferengpässen bestimmter Fertigprodukte durch Reproduktion ebendieser entgegenzuwirken [77].

6.2 Die wirtschaftliche Situation

Natürlich wird die dezentrale Herstellung magistraler Dermatika in kleinerem Maßstab aus wirtschaftlicher Sicht hinterfragt, wenn auf den gesteigerten technischen, finanziellen und auch personellen Aufwand gekoppelt mit den hohen Zulassungskriterien bei neuen Arzneistoffen fokussiert wird. In den Neunzigerjahren untersuchte Birrenbach in einer Studie die Anteile der magistralen Rezeptur mit besonderem Fokus auf Dermatika am Gesamtumsatz der Apotheken, in welcher sich Österreich mit 1,85% im Vergleich zu Deutschland mit 0,4% deutlich abhebt [83]. Gleichzeitig konnte Ende der Neunzigerjahre aber auch eine Zunahme der Herstellung magistraler Produkte in den USA festgestellt werden. Diese war darauf zurückzuführen, dass die pharmazeutische Industrie aus wirtschaftlichen Gründen bestimmte Zubereitungen aus ihrem Portfolio genommen hatte bzw. in Bereichen der Geriatrie und Pädiatrie Rezepturarmittel grundsätzlich dominieren [84]. Auch in Deutschland stellte man zeitgleich fest, dass magistrale Rezepturen 39,5% der Gesamtverschreibungen und 47,8% der Externa ausmachen [81].

Heute regelt der Apothekergesamtvertrag die Verrechnung magistral zubereiteter Arzneimittel zwischen der Apothekerkammer und dem Dachverband der österreichischen Sozialversicherungsträger [85].

Im Rahmen seiner Diplomarbeit untersuchte Mag. Lukas Danninger 2011 die während eines Monats eingegangenen magistralen Rezepturen in rund 70% der Stadt- und Landapotheken im Bundesland Tirol. Aus den ca. 10 000 analysierten magistralen Rezepturen sind in Stadtapotheken um die 2500 Rezepte von Dermatolog*innen verschrieben worden; praktische Ärzt*innen verschrieben ca. 1800 Rezepte. In Landapotheken lässt sich mit ca. 744 Rezepte von Dermatolog*innen verschriebenen Rezepten im Vergleich zu rund 2000 Rezepten, welche von praktischen Ärzt*innen verschrieben wurden, eine genau umgekehrte Dynamik feststellen. Die drei am häufigsten verschriebenen halbfesten Rezepturen waren demnach *Ultrabas®/Ultrasicc®* (50g/50g bzw. 100g/100g), Hirschtalgsalbe und *Diproderm®*

Salbe/Basunguent® (30g/70g). Die halbfesten magistralen Rezepturen machten indes etwa 15% der Gesamtverordnungen des analysierten Monats aus [86].

In einem nachfolgenden interdisziplinären Projekt der Apothekerkammer widmete sich die Landesgeschäftsstelle Oberösterreich mittels eines Kompendiums den verordneten magistralen Arzneimitteln in der Kinder- und Jugendheilkunde. Hier spielen Hautkrankheiten natürlich eine wichtige Rolle und wurden dementsprechend auch eingegliedert. Von 51 erwähnten magistralen Zubereitungen zur Anwendung bei Hautkrankheiten weisen 40 davon halbfesten Charakter auf, bei den restlichen 11 Zubereitungen handelt es sich um Lösungen. Zusätzlich werden auch sieben magistrale halbfeste Zubereitungen zur indifferenten bzw. intermittierenden Hautpflege angeführt [78].

6.3 Die rechtliche Situation

In Europa und auch international unterliegt die industrielle Arzneimittelherstellung allgemein immer strenger werdenden Reglementierungen und Kontrollen. Österreich regelt die Arzneimittelherstellung in der Apotheke durch die *Arzneimittelbetriebsordnung* (ABO 2005) bzw. das *Arzneimittelgesetz* (AMG); hier wird allerdings zwischen öffentlichen und Anstaltsapotheken unterschieden, da eine bestimmte Herstellungsmenge zu überschreiten ist, um von dieser gesetzlichen Regelung betroffen zu sein; die magistralen und offizinalen Zubereitungen sind von der Arzneimittelzulassung nach §7 Abs. 2-3 des Arzneimittelgesetzes ausgenommen [87]. Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern erfuhr die Arzneimittelherstellung in österreichischen öffentlichen Apotheken keine rechtlichen Anpassungen und laut *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen* (BASG) besitzen nur knapp 80 Apotheken in Österreich (Stand 04.02.2021 [88]) eine Arzneimittelbetriebsbewilligung, um Arzneimittel in Umlauf zu bringen.

Insbesondere bezüglich der Herstellung magistraler Rezepturen existieren in der österreichischen Apothekenpraxis keine festgelegten Standards oder Leitlinien. Das österreichische Arzneibuch spielt bezüglich Vorschriften zur Zubereitung, Qualität, Prüfung, Bezeichnung, Lagerung und Abgabe vieler Arzneimittel und auch magistral angefertigter Rezepturen eine wichtige Rolle. Allerdings sind die zu erfüllenden Qualitätsparameter der Arzneibuchrezepturen sowie der im Arzneibuch nicht angeführten Rezepturen allgemein gehalten: magistrale Arzneimittel sind „nach dem Stand der Wissenschaft“ [73] auszuführen und „Kriterien von wissenschaftlich vertretbarer Zusammensetzung, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und gesicherter Qualität“ sind zu erfüllen [89].

Wie schon kurz angedeutet, unterscheidet man in der österreichischen Apothekenbetriebsordnung grundsätzlich zwischen magistralen und offizinellen Zubereitungen. Magistrale Zubereitungen sind jene, welche „in einer Apotheke durch eine*n Apotheker*in nach ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung für eine*n bestimmte*n Patient*in zubereitet werden“, während offizinale Zubereitungen „in der

Apotheke nach einer Monographie des Arzneibuches nach §1 des Arzneibuchgesetzes hergestellt werden und dazu bestimmt sind, in der Apotheke unmittelbar an Verbraucher*innen abgegeben zu werden. Seit 2019 existiert im österreichischen Arzneibuch eine Trennung zwischen offizinalen und magistralen Rezepturen in Form eines Anhangs zu magistralen Zubereitungen. Auch die evidenzbasierte magistrale Erzeugung der Zubereitungen wird in Österreich wenig bis kaum überwacht. Im Apothekenalltag zu finden sind stichprobenartige Überprüfungen von Arzneimitteln der *Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit* (AGES) anhand von Apothekenbetriebsprüfungen [72] und auch im Apothekenvisitationen-Erlass ist die Kontrolle magistral zubereiteter Rezepturen sowie Einzelsubstanzen inbegriffen [90].

Das chemisch-pharmazeutische Laboratorium der österreichischen Apothekerkammer versuchte im Jahr 2010/2011 im Rahmen von Ringversuchen eine Art Qualitätskontrolle für magistral hergestellte Rezepturen einzuführen, welche allerdings in den folgenden Jahren nicht fortgesetzt wurden. Ab dem Jahr 2020 ist nun eine erneute Einführung von Ringversuchen geplant, welche jährlich die Überprüfung dreier praxisnaher Rezepturen unterschiedlicher Arzneiformen beinhaltet und eine objektive Qualitätsüberprüfung der hergestellten Produkte ermöglicht. Die Teilnahme wird empfohlen, weitere Informationen bezüglich Teilnahmegebühren sind noch nicht einzusehen [91].

Im Vergleich dazu ist die Qualitätssicherung in Bezug auf magistral hergestellte Zubereitungen in Deutschland etablierter – seit dem ersten Juni 2012 gilt laut §7 Abschnitt 1b der deutschen Apothekenbetriebsordnung eine verpflichtende Bestandsaufnahme der Herstellung von Rezepturen mitsamt einer Plausibilitätsprüfung.

„Die Plausibilitätsprüfung muss insbesondere Folgendes berücksichtigen:

- *die Dosierung*
- *die Applikationsart*
- *die Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie deren gleichbleibende Qualität in dem fertig hergestellten Rezepturarzneimittel über dessen Haltbarkeitszeitraum sowie*
- *die Haltbarkeit des Rezepturarzneimittels“* [92].

Außerdem wird im nachfolgenden Absatz auch ein verpflichtend anzufertigendes Herstellungsprotokoll verlangt.

In der österreichischen Apothekenbetriebsordnung wird bezüglich der Rezeptur in §22 auf die korrekte Aufschrift verwendeter Behältnisse verwiesen. Diese sollen etwa die Art der Anwendung, die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge sowie Hinweise auf Lagerung und Haltbarkeit aufweisen, jedoch wird nicht auf die Kompatibilität der Ausgangs- und Hilfsstoffe eingegangen, welche in der Praxis oft ein potentiell Problem darstellt. Auch ein Qualitätsmanagement ist laut §2a der

Apothekenbetriebsordnung für deutsche Apotheken seit 2014 verpflichtend [92]; Österreich hat hier soweit noch kein Pendant in der Gesetzgebung eingeführt.

Da im Unterschied zur offiziellen Rezeptur nach Arzneibuch für die magistrale Rezeptur keine genauen Herstellungsvorschriften existieren, wurden in Österreich 1970 die *Formulae Austriacae* und 1988 letztlich das *Neue Formularium Austriacum* eingeführt, welches auch heute noch als offizielle Rezeptursammlung zur magistralen Zubereitung von Arzneimitteln fungiert [91,92]. Eine Aktualisierung dieser Rezeptursammlung fand seither nicht statt. Auch in Deutschland wurde 1980 als Sammlung standardisierter Rezepturen das *Neue Rezeptur Formularium* (NRF) als Ableger des Deutschen Arzneimittelexkodex zum deutschen Arzneibuch ergänzt [93,94], welches auch in der österreichischen magistralen Praxis oft zu Rat gezogen wird.

6.4 Aktuelle Probleme der magistral hergestellten Dermatika

6.4.1 Stabilität

Die Stabilität ist ein äußerst wichtiges Qualitätsmerkmal für individuell hergestellte Dermatika. In magistral hergestellten halbfesten Dermatika ist die chemische, physikalische und auch mikrobielle Stabilität ein wichtiger Faktor, der durch die Verwendung problematischer Wirk- und Hilfsstoffe, aber auch Inkompatibilitäten der pH-Bereiche und Löslichkeitsprobleme negativ beeinflusst werden kann. Die galenische Stabilität der Formulierungen insgesamt kann dadurch beeinträchtigt werden. Die Stabilität der Inhaltsstoffe bestimmt die Haltbarkeit sowie die dementsprechenden Aufbrauchfristen [44]; diese sind laut Apothekenbetriebsordnung auch verpflichtend am Produkt anzuführen [72].

Für chemische Instabilität mitverantwortlich ist nicht selten ein unpassendes pH-Milieu, wodurch bestimmte Wirkstoffe im wässrigen Milieu hydrolytisch gespalten werden. In der Praxis ist es fast unmöglich, jede Rezeptur auf das genaue individuelle pH-Optimum der Wirkstoffe abzustimmen; man wählt daher substanzspezifische „rezeptierbare pH-Bereiche“ [45]. Ein typisches Beispiel für Hydrolyse-empfindliche Stoffe ist Hydrocortison-21-acetat, welches im stark sauren sowie basischen Bereich gespalten wird. Auch Clotrimazol zeigt unterhalb eines pH-Werts von 5 Hydrolyse-Empfindlichkeit, der rezeptierbare pH-Bereich liegt hier circa zwischen pH 6 bis 10. Wenn Clotrimazol mit einem sauer reagierenden Wirkstoff wie Salicylsäure kombiniert wird, so senkt dieser den pH-Wert rasch – und vermindert damit die Wirksamkeit des Wirkstoffs [44]. Der Pharmazeut Lukas Danninger hat in seiner Diplomarbeit auch problematische Rezepturen in Bezug auf die pH-Stabilität mit Clotrimazol identifiziert. Vor allem in Kombination mit Salicylsäure und Betamethason (etwa in *Diproderm*® Creme) bzw. Betamethasonvalerat liegen die pH-Optima zu weit auseinander – hier ist eine getrennte Gabe oder ein Austausch von Salicylsäure mit Harnstoff zu empfehlen, wenn ein keratoplastischer Effekt der Kombination erwünscht ist [86].

Grundsätzlich ist es bei gegensätzlichen rezeptierbaren pH-Bereichen möglich, den pH-Wert durch Zusatz von pH-aktiven Komponenten wie etwa Puffersystemen zu regulieren. Bei standardisierten halbfesten Rezepturen wird der pH-Wert meist durch Zugabe von Säuren und Basen reguliert. Jedoch bietet sich die pH-Einstellung mittels Puffersystemen vor allem bei individuell rezeptierten Zubereitungen an, da es sich meist um Vielstoffgemische handelt, in denen der pH-Wert auf unterschiedlichste Weise beeinflusst werden kann, beispielsweise durch saure Konservierungsmittel, Emulgatoren oder Gelbildner. Oft können dadurch schwer voraussehbare Reaktionen von statten gehen. Daher ist die pH-Einstellung mittels Puffersystem mit nachfolgender Überprüfung des End-pH-Werts in der Praxis am zuverlässigsten durchführbar.

Wird mittels Säuren oder Basen der pH-Wert korrigiert, sollten diese für eine möglichst genaue pH-Einstellung auch in kleinen Mengen gut verarbeitbar sein; man nimmt daher vor allem Citronensäure bzw. Trometamol [45]. Ein Beispiel, wo nur in einem sehr eng begrenzten pH-Wert galenisch gearbeitet werden kann, sind Rezepturen mit Erythromycin. Hier sind definitiv standardisierte Rezepturen individuellen Rezepturen vorzuziehen, da das pH-Optimum von Erythromycin zwischen 8 und 8,5 liegt [47]. In Gegenwart schwacher Säuren wie Salicylsäure oder Sorbinsäure kommt es zur Halbacetal- und schließlich zur Vollketalbildung, was in Wirkungsverlust innerhalb weniger Stunden endet [44]. Ziegler weist auch darauf hin, dass je nach Grundlage bzw. Vehikelsystem eine unterschiedliche bzw. oft auch gar keine pH-Korrektur notwendig ist [45]. In den halbfesten Rezepturen, die Lukas Danninger im Raum Tirol als problematisch analysiert hat, finden sich sowohl die gerade erwähnte ungünstige Kombination von Erythromycin und Salicylsäure sowie eine pH-inkompatible Kombinationen mit *Unguentum emulsificans aquosum* (enthält Sorbinsäure zur Konservierung) und Betamethasonvalerat [86]. Das NRF empfiehlt hier, die Kombination mit Salicylsäure aufgrund oben beschriebener pH-Problematik grundsätzlich abzulehnen. Von Patient*innen subjektiv beschriebene Wirksamkeit erklärt sich durch die trotz pH-Verschiebung antimikrobielle Wirkung der Salicylsäure [97]. Dass auch von der *Deutschen Dermatologische Gesellschaft* die Anwendung von Erythromycin bei Akne in den Leitlinien schon seit 10 Jahren nicht mehr empfohlen wird [98], stellt die Rezeptur zusätzlich noch in Frage.

Alternativ kann auch die Grundlage der Rezeptur ausgetauscht werden, da hier der pH-Wert oft durch beinhalten Konservierungsmittel beeinflusst wird. Auch eine Einarbeitung von etwa Salicylsäure in ein Polyacrylat-Gel ist nicht möglich, da es keinen gemeinsamen pH-Wert gibt, auf den hier eingestellt werden kann; hier ist es galenisch klüger, die Gelgrundlage auszutauschen [45]. In Bezug auf die eben beschriebene Erythromycin-Problematik kann hier etwa in O/W-Cremes die Grundlage *Unguentum emulsificans aquosum* eigens mit Propylenglykol als Emulgator hergestellt werden, da dieser pH-unabhängig wirkt. Alternativ existiert hier aber schon eine ausgearbeitete Formulierung einer hydrophilen Erythromycin-Creme des NRF [44].

Natürlich ist auch die Anpassung des Haltbarkeitsdatums eine Möglichkeit, allerdings fehlen hierfür oft genaue Daten; zudem kann sich eine knappe Aufbrauchfrist auch negativ auf die Compliance der Patient*innen auswirken.

Auch das Risiko von Sekundär-Inkompatibilitäten aufgrund einer (De)-Protonierung von Säuren und Basen kann durch die Wahl des passenden pH-Optimums verhindert werden. Auch solcher Aspekte sollten im Auge behalten werden.

Ein weiteres, häufig verbreitetes physikalisches Stabilitätsproblem in Bezug auf halbfeste Dermatika ist das Brechen von Emulsionen, da es sich um komplexe Systeme handelt, in welchen alle verwendeten Bestandteile miteinander kompatibel sein müssen [45]. Ein Brechen von Emulsionen kann unterschiedliche Gründe haben: zu viele hydrophobe Bestandteile in O/W-Emulsionen bzw. zu viele hydrophile Bestandteile in W/O-Systemen, also die Erhöhung des Wasser- bzw. Lipidanteils, führt zu Inhomogenität und zum Brechen der Emulsion. Um dies zu kompensieren, kann der Emulgator-Anteil erhöht werden [99], jedoch rät etwa Ziegler davon ab, da die einzelnen Bestandteile diesen Lösungsansatz durch komplexe Interaktion oftmals beeinträchtigen. Trotzdem kann der Fett- bzw. Wasseranteil erhöht werden, insbesondere jenen der äußeren Phase. Es sollte aber auf die endgültige Viskosität der Zubereitung geachtet werden, da etwa durch Einarbeitung von mehr Flüssigkeit und der daraus resultierenden erhöhten Fluidität das Auftragen von Dermatika erschwert werden kann [45].

Auch das Mischen von Zubereitungen mit gegensätzlicher Phasenverteilung ist problematisch, da es das Risiko für daraus resultierende Instabilitäten stark erhöht. Oft ist dies darauf zurückzuführen, dass der verordnenden Person die galenische Problematik nicht bewusst ist oder die Phasenlage im Handelsnamen nicht deutlich erkennbar ist. Manchmal passieren auch einfach bei der Übernahme durch einen neuen Vertrieb Missgeschicke (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Falsch deklarierte Phasenlage bei der Fertiggrundlage *Ultrasicc®* infolge eines Vertriebswechsels [100].

Eine solche Zubereitung wird meist verordnet, um den höheren Wassergehalt in hydrophilen Cremes zu kompensieren, wenn noch keine lipophile Creme rezeptiert

werden soll, etwa beim Verdünnen durch Kombination einer wirkstofffreien mit einer wirkstoffhaltigen Creme. Durch einen Wechsel des Systems bzw. der Wahl einer Grundlage derselben Phasenlage mit einem höheren Fettgehalt kann dieses Problem allerdings effizienter und unkomplizierter gelöst werden [6,44,45,97].

Grenzflächenaktive Wirkstoffe wie Polidocanol 600 (*Thesit*®) können mit Emulsionen ebenfalls in Wechselwirkung treten und durch die Grenzflächenaktivität als nichtionogener O/W-Emulgator die Stabilität der mehrphasigen Zubereitung beeinträchtigen. Besonderes Risiko einer ungünstigen physikalisch-chemischen Interaktion besteht mit lipophilen wasserhaltigen Cremes (W/O-Cremes), wenn diese stark wollwachs- bzw. vaselinhaltig sind [45]. Ein solches Beispiel, welches in der Praxis häufig verordnet wird, ist eine Rezeptur von *Thesit*® mit *Eucerin*® *cum aqua*, wo es durch Störung an der Grenzfläche sofort zum Brechen der W/O-Emulsion und zur Verflüssigung der Grundlage kommt. Bei höheren Konzentrationen kann auch eine Verfestigung der W/O-Creme resultieren. Mögliche Lösungswege für dieses Problem sind die Verwendung wasserfreier W/O-Grundlagen, wie zum Beispiel *Eucerin*® *anhydricum* oder *Wollwachsalkohol-Salbe DAB*. Eine Alternative dazu bietet auch die NRF Rezeptur der *Hydrophoben Polidocanol-Creme 5%*, wo wollwachsfree W/O-Creme Lipophile Cremegrundlage als Basis dient und der Wasseranteil von 70% auf 10% stark reduziert wurde [44]. Diese wird auch für die inkompatible Verordnung von Polidocanol 5% in *Hydrophober Basiscreme DAC* verwendet, wo die Phasenlage ungeeignet ist. Die Inkompatibilität ist damit zwar vermieden, jedoch ist nach einigen Monaten das „Ausbluten“ der Zubereitung zu erwarten, besonders bei der Verarbeitung in automatischen Rührsystemen. Der Hersteller von *Thesit*® empfiehlt daher, bei der Verarbeitung in *Eucerin*® *anhydricum* oder *Wollwachsalkohol-Salbe DAB* eine Wassermenge von 20% nicht zu überschreiten. Bei der Variante einer amphiphilen Creme mittels Kombination mit *Basiscreme DAC*, einer hydrophiler Cremegrundlage, sind keine Probleme zu erwarten; es kann aber auch hier zu einer Abnahme der Viskosität kommen [45]. Auch in den halbfesten Rezepturen im Tiroler Raum wurde Polidocanol als zweithäufigster Wirkstoff in problematischen Rezepturen in Bezug auf den Qualitätsstandard identifiziert; etwa die Kombination von *Thesit*® mit *Ultrabas*® und *Ultraphil*® oder eine Paarung mit gleichen Teilen *Ultrabas*® und *Ultrasicc*® kann durch Austausch auf *Asche Basis*®- Creme bzw. Fettsalbe länger haltbar gemacht werden und auch Ausfällungen können vermieden werden. Auch eine Kombination mit *Basunguent*®, einer hydrophoben Salbe mit W/O-Emulgatoren, ist aufgrund der enthaltenen Wollwachsalkohole nicht möglich, da diese mit *Thesit*® inkompatibel sind und zum Bruch der Emulsion führen [86].

Die Kombination der Fertiggrundlagen *Ultrabas*® und *Ultrasicc*® erfreut sich insbesondere in Österreich großer Beliebtheit. Es handelt sich bei *Ultrabas*® um eine W/O-Emulsionsgrundlage und bei *Ultrasicc*® um eine O/W-Emulsionsgrundlage, welche auch Konservierungsstoffe enthält [99]. Die Kombination *Ultrabas*® (50g)/*Ultrasicc*® (50g) wurde auch von Danninger mit einem Anteil von knapp über 6% der Gesamtanzahl der untersuchten Rezepturen als am häufigsten verschriebene Rezeptur identifiziert [86]. Die Fertiggrundlagen können in unterschiedlichen Konzentrationen miteinander gemischt werden, allerdings ist die Mischung der beiden Fertiggrundlagen zu gleichen Teilen bezüglich ihrer Sinnhaftigkeit zu hinterfragen, da Systeme von gegensätzlicher Phasenlage kombiniert werden und sich abgesehen von

der fraglichen physikalischen Stabilität die Frage stellt, welche Ergebnisse erzielt werden sollen bzw. für welche Indikation es verwendet werden soll. Auch die ehemalige Herstellerfirma Intendis/Bayer gibt in ihrer in Kooperation mit der Universität Wien erstellten Salbenfibel darüber Auskunft, welche Mengenkombinationen sinnvoll und stabil sind. Die günstigste Kombination ist hier das Verhältnis *Ultrasicc*® (60g)/*Ultrabas*® (40g) mit der längsten physikalischen Stabilität von 8 Wochen [101]. In Deutschland kann bei der Mischung von *Linola*® und *Linola Fett*® eine ähnliche Problematik festgestellt werden [45].

Derartige Inkompatibilitäten können sich unter anderem in physikalisch manifesten Veränderungen der Rezeptur äußern. Ein häufiges Problem ist die Verflüssigung halbfester Dermatika, welche die Applikation erschwert und die Compliance der Patient*innen negativ beeinflusst, zumal die endgültigen Fließigenschaften von Fall zu Fall variieren können. Die Verflüssigung einer Rezeptur resultiert meist aus der Einarbeitung von zu großen Flüssigkeitsmengen, worauf im vorangehenden Punkt schon eingegangen wurde. Auch die Verwendung von Wirkstoffen wie zum Beispiel Polidocanol, Harnstoff oder Chlorhexidinsalzen, die strukturzerstörend wirken können, oder ein für den verwendeten Gelbildner ungeeigneter pH-Wert können Ursachen für die Verflüssigung sein [45].

Carbomer-Gele sind pH-abhängig viskos, da das Polymer im ungelösten Zustand knäuelartig vorliegt und es erst durch Deprotonierung und die daraus resultierenden einander abstoßenden Carboxylatgruppen zu einer Entfaltung der Polymerstruktur kommt. Daraus ergibt sich eine Empfindlichkeit insbesondere von wässrigen Carbomergelen gegenüber pH-Änderungen mit Verflüssigung bei pH-Werten unter 5 und über 11. Dies ist beim Einarbeiten von Wirkstoffen in ein reines Carbomer-Gel sowie Grundlagen mit Carbomeranteil als Konsistenzgeber zu beachten [45]. Da auch die Emulsionsgrundlage *Ultrasicc*® ein Carbomer enthält, ist auch hier darauf zu achten, dass keine kationischen Arzneistoffe eingearbeitet werden, da dadurch das Polyacrylat ausgefällt und die Zubereitung verflüssigt wird [99]. Auch hier wurde in der Arbeit von Danninger eine Rezeptur mit dieser Problematik beschrieben: In der Kombination von *Ultrasicc*® mit *Travogen Creme*®, welche den kationischen antimykotischen Wirkstoff Isoconazol enthält, fällt die Polyacrylsäure aus – die Verflüssigung könnte durch den Austausch von *Ultrasicc*® durch *Ultraphil*® ersetzt werden. *Ultraphil*® hat einen amphiphilen Charakter, enthält mehr nichtionische Emulgatoren und auch kein Verdickungsmittel [84,97].

Das Identifizieren eines geeigneten Konservierungsmittels für Magistralrezepturen und die damit potentiell einhergehenden Schwierigkeiten wurden schon im Kapitel 5.3 kurz angesprochen. Die Auswahl ist von der Kompatibilität der Bestandteile, vor allem ihrer pH-Optima und Wechselwirkungen abhängig, aber auch vom Applikationsort und der Darreichungsform. Dadurch können unerwünschte Nebenwirkungen wie Reizungen der Haut entstehen.

Für Dermatika werden, wie schon erwähnt, vor allem Sorbinsäure/Kaliumsorbat, PHB-Ester und Propylenglykol für die Konservierung empfohlen. Bei der Verwendung von Sorbinsäure/Kaliumsorbat, aber auch Propylenglykol können örtlich begrenzte Hautreizungen, etwa in Form von Kontaktdermatitis, hervorgerufen werden. Auf die Problematik der Konservierungsmittel und deren allergisches Potential wird im Punkt

6.4.2 genauer eingegangen. Die Verwendung von Propylenglykol ist aufgrund der pH-unabhängigen Einsatzfähigkeit und der Kompatibilität mit fast allen Wirk- und Hilfsstoffen sehr unproblematisch; zusätzlich wird es in Dermatika auch als Feuchthaltemittel und Penetrationsbeschleuniger für einige Wirkstoffe verwendet. Es ist allerdings eine unterschiedliche Verträglichkeit in der Anwendung zu verzeichnen, welche auch die dermale Applikation betrifft. Besonders für Neu- und Frühgeborene sowie für Kinder bis 5 Jahre existieren Grenzwerte der European Medicines Agency (EMA), da die Hautbarriere hier noch in der Entwicklung ist und durch die Applikation von Propylenglykol geschwächt werden kann. Dadurch ist auch eine transkutane Resorption nicht auszuschließen. Auch bei Schwangeren und stillenden Personen ist eine individuelle Evaluierung empfohlen, da Propylenglykol auf den Fötus sowie in die Muttermilch übergehen kann.

Wenn dermale Zubereitungen kein Konservierungsmittel enthalten, obwohl sie mikrobiell instabil werden können, ist dies in der Apotheke zu hinterfragen. Konservierung wird etwa bei zugegebenem Wasser in der Rezeptur empfohlen, da sich dadurch der pH-Wert verändert und ein Nährboden für Keime entsteht. Zu vernachlässigen wäre eine Konservierung, wenn es sich um wasserfreie Rezepturen oder vorkonservierte Zubereitungen ohne Verdünnung handelt. Hier sollte in Bezug auf die Verpackung und Lagerung auf Lichtschutz und eine gute Dosierbarkeit geachtet werden, um mikrobielle Kontaminationen so gut wie möglich zu vermeiden.

Tube bzw. sogenannte Airless-Spender sind hier die ideal passende Verpackung, weniger bzw. gänzlich ungeeignet sind hingegen Behältnisse mit Weithals und klassische Kruken, da hier ein großflächiges Kontaminationsrisiko gegeben ist. Die Behälter der *Topitec*®- oder *Unguator*®-Dosen verringern durch die kleine Öffnung mikrobielle Kontamination, allerdings sollte eine Aufklärung über die korrekte Anwendung erfolgen.

Die Lagerung im Kühlschrank verringert bzw. verlangsamt das Wachstum von Mikroorganismen, allerdings wird auch die Wirkung von Konservierungsmitteln reduziert. Daher sind konservierte Zubereitungen nicht kühl zu lagern [45]. Wichtig ist hier also eine gute Aufklärung der Patient*innen über die richtige Anwendung und Aufbewahrung ihrer magistral angefertigten Dermatika.

6.4.2 Allergisierung

Konservierungsmittel in halbfesten Dermatika sind auch regelmäßig Kritikpunkt in Hinsicht auf ein mögliches allergisierendes Potential und der möglichen Zerstörung von Teilen der physiologischen Flora der Haut, wodurch die Vermehrung ungewollter Mikroben gefördert werden kann. Zu letzterem Problem gibt es keine klinisch relevanten Daten; anders sieht es jedoch in Bezug auf die primär irritative und allergisierende Wirkung der Konservierungsmittel aus. Nach einiger Zeit können bei praktisch jedem verwendeten Konservierungsmittel Kontaktallergien auftreten. Die dazu in Auftrag gegebenen Studien beziehen sich meist auf Fertig-Kosmetika und auf die Anwendung auf gesunder Haut. Zusätzlich wird oft mit viel höheren Konzentrationen getestet, als dann in der Praxis in Produkten enthalten sind, um eine schnellere Sensibilisierung zu provozieren. Man kann einen Kreislauf beobachten,

dass durch den häufigen Einsatz eines Konservierungsmittels natürlich auch der Prozentsatz der beobachteten Allergisierung steigt, folglich wird auf ein anderes Mittel zur Konservierung gewechselt, welches dann höher frequent eingesetzt wird. Durch die damit verbundene erhöhte Kontakthäufigkeit wird sich die Problematik nach einer gewissen Zeit wiederholen. Folglich ist es fraglich, ob es ein nicht allergisierendes Konservierungsmittel auf lange Zeit geben kann [44].

In den in der Apotheke magistral hergestellten halbfesten Dermatika werden, wie schon erwähnt, hauptsächlich Sorbinsäure, Propylenglykol und Parabene zur Konservierung verwendet; insbesondere zu Propylenglykol gibt es zahlreiche Studien, welche auf die sensibilisierende und allergisierende Problematik aufmerksam machen. Propylenglykol wurde im Jahr 2018 etwa von der *American Contact Dermatitis Society* zum „Allergen des Jahres“ gekürt, da sowohl kutane als auch systemische Reaktionen dokumentiert wurden. Man unterschied hier auch zwischen irritativem und sensibilisierendem Potential des Stoffs, welche laut amerikanischen Quellen beide zutreffen [100,101]. Die ersten Studien zu Propylenglykol und dessen allergisierenden Charakteristika stammen aus den 50er Jahren [104]; bis heute ist die Bedeutung von Propylenglykol als Kontaktallergen nicht eindeutig geklärt [103,104]. Oftmals sind in Patch-Tests Allergien und Hautreizungen nicht eindeutig zu unterscheiden. Jedoch konnte das Auslösen einer systemischen Kontaktdermatitis durch Propylenglykol nachgewiesen werden, wenn auch in niedriger Verbreitung. Von dementsprechender Bedeutung ist es dadurch auch, dass Dermatolog*innen über diese Problematik informiert sind [106].

Auch Parabene sind in der Konservierung von halbfesten Dermatika weit verbreitet und deren Allergisierungsproblematik wird in der Literatur häufig erwähnt [107], wenn auch oft mit nur geringer Sensibilisierungs-Prävalenz [106,107]. Dies ist vermutlich auf den Hautzustand zurückzuführen, da Parabene bei dermalen Anwendung auf gesunder Haut zu den Konservierungsmitteln mit den geringsten Sensibilisierungsraten von nur etwa 1% zählen [108,109], während die Anwendung auf geschädigter Haut wesentlich häufiger zu allergischer Kontaktdermatitis führt. Auch das „Paraben-Paradox“ ist hier kurz zu erwähnen: man kann überraschend beobachten, dass Personen, welche eine allergische Kontaktdermatitis gegen Parabene nach Anwendung auf geschädigter Haut entwickelt haben, problemlos parabenhaltige Kosmetika verwenden können und dass Patient*innen, die topisch sensibilisiert sind, die orale Aufnahme von Parabenen vollständig tolerieren können [110].

Seltener verwendete Konservierungsmittel wie Phenoxyethanol sind laut dem *European Scientific Committee on Consumer Safety* für alle Verbraucher*innen sicher. Demnach ist Phenoxyethanol als eines der am besten verträglichen Konservierungsmittel zu sehen, sofern die maximale Konzentration in kosmetischen Produkten maximal 1% beträgt [111].

Lukas Danninger identifizierte in seiner Diplomarbeit auch verordnete halbfeste Rezepturen mit *Balsamum peruvianum* (Perubalsam) bzw. *Myroxylon pereiraeresin*. Es ist ein botanischer Balsam, der eine lange Geschichte der medizinischen Verwendung hat, insbesondere als Antiseptikum und zur Wundheilung [112]. Bereits

1939 begann man Routinetests mit dem Balsam, um eine Sensibilisierung auf topische Zubereitungen, die den Balsam enthalten, festzustellen [113]. Perubalsam ist auch heute aufgrund des Allergisierungspotentials insbesondere für topische Anwendung ungeeignet und auch zwei NRF-Rezepturen mit Perubalsam wurden schon zu Beginn des 21. Jahrhunderts entfernt [114]. Stattdessen bietet das NRF für die Indikation des entzündlichen Hautausschlags und der akuten sowie chronischen Analfissuren jeweils eine hydrophile Creme ohne Perubalsam als moderne Alternativen [86].

Ein weiteres prominentes Produkt, das allergieauslösend sein kann, ist das Wollwachs sowie seine Derivate. Da Wollwachs ein Naturprodukt ist, sind sowohl natürliche Allergene als auch allergieauslösende Verunreinigungen aus der Umwelt wie Pestizide als Auslöser denkbar. Wollwachsalkohole entstehen aus Wollwachs, welches wiederum aus Schafwolle gewonnen wird. Um diesen Prozess möglichst keimarm von statten gehen zu lassen, werden Schafe oft in pestizidhaltigen Bädern gewaschen; die Pestizide sind zumeist lipophile Verbindungen, welche sich im Fett der Wolle anreichern und durch das Waschen und Extrahieren der Schafwolle somit auch in das Wollwachs gelangen [44]. Auch durch die sorgfältigste Aufreinigung können die Pestizide nicht vollständig entfernt werden und das schlägt sich auch in der Emulgierfähigkeit und dadurch der Stabilität der daraus produzierten W/O-Cremes nieder [115]. Hier finden sich im DAC aber eine Reihe von alternativen W/O-Emulgatoren, meist Sorbitanfettsäureester wie Sorbitansesquioleat oder Sorbitanmonostearat. Überdies werden diese Emulgatoren mit weißer Vaseline oder hydrophobem Basisgel DAC verarbeitet, welche den zusätzlichen Vorteil haben, dass kein Cetylstearylalkohol enthalten ist, welcher ebenfalls Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann [44].

Die Problematik des allergenen Potentials von Konservierungsstoffen in halbfesten Dermatika wurde im Rahmen dieser Recherche insbesondere in deutschsprachigen Fachartikeln seltener an den Tag gebracht als erwartet. Auch die diskutierte Diskrepanz zwischen der Notwendigkeit der Anwendung von Konservierungsmitteln und dem einhergehenden Risiko, allergisch zu reagieren, wird für Patient*innen nicht immer klar und verständlich formuliert. Da es sich um individuell hergestellte dermale Rezepturen handelt, kann auch durch Aufklärung und Sicherstellen der passenden Verpackung, etwaig verkürztem Haltbarkeitsdatum und korrekter Lagerung auf die Konservierungsproblematik reagiert werden. Hier gibt es zum Beispiel von der Deutschen Apothekerzeitung einen stark vereinfachten Entscheidungsbaum in Bezug auf die Konservierungsentscheidung (siehe Abbildung 2).

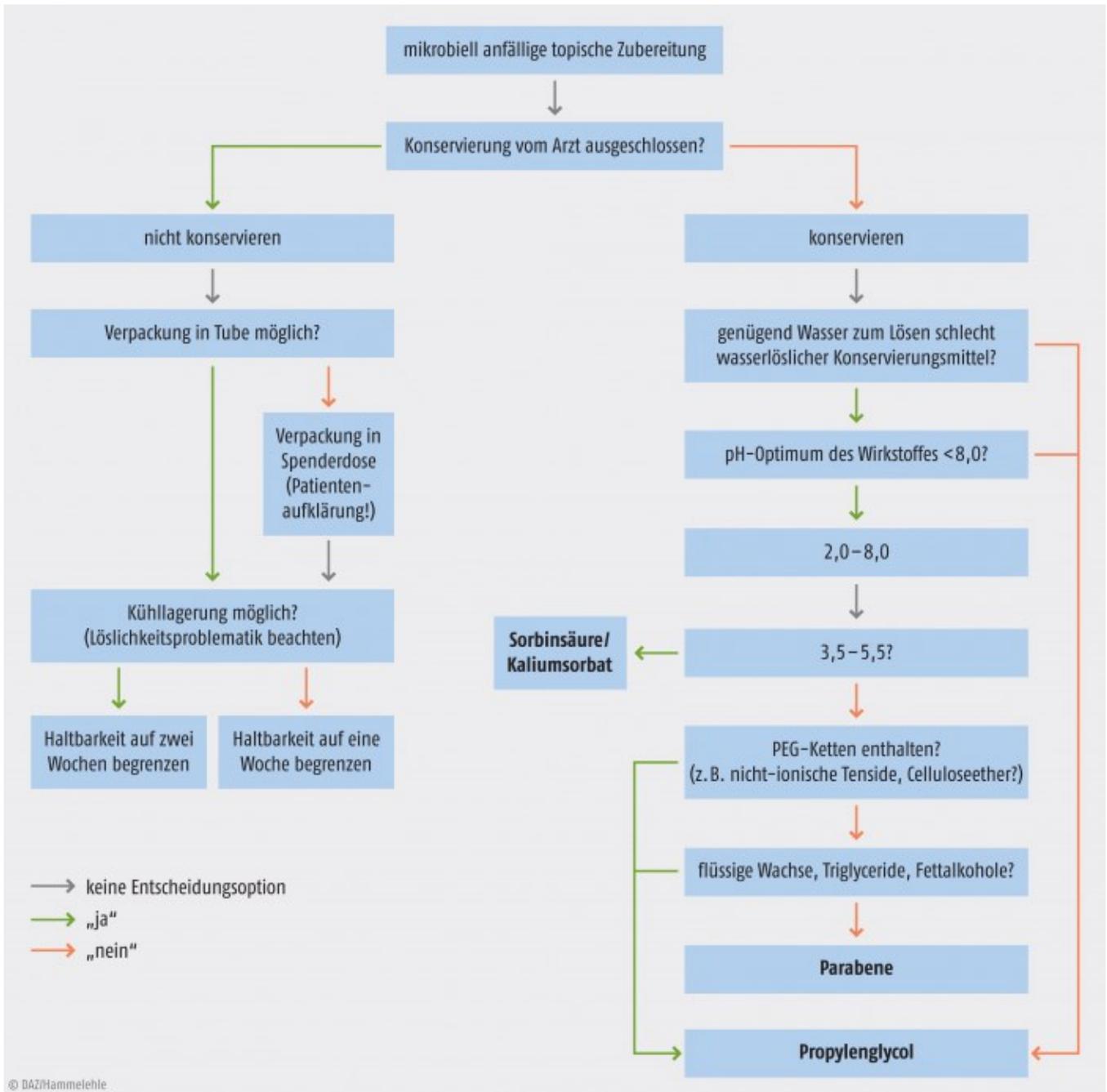


Abbildung 2: Vorgehensweise zur Konservierung bei einer mikrobiell anfälligen Rezeptur [70].

6.4.3 Unwirksamkeit und Dosierungsfehler

Glucocorticoide haben in der Behandlung von Hautkrankheiten einen sehr hohen Stellenwert, da etwa 20% aller Hautkrankheiten Dermatosen darstellen, welche mit dieser Substanzgruppe sinnvoll behandelt werden können. Allerdings sind nicht alle Glucocorticoide in jeder Darreichungsform bzw. an jedem Applikationsort geeignet. Es sind hier Externsteroiden von strukturell ähnlichen Verwandten zu unterscheiden, welche kutan meist unwirksam sind. Beispiele für dermal unwirksame

Glucocorticoide sind Substanzen mit unveresterter Alkoholfunktion am C-17 Atom sowie Natriumsalze unterschiedlicher Glucocorticoid-Hemisuccinate, -Hydrogensulfate und -Dihydrogenphosphate.

Hydrophile C-17 Alkohole einiger Glucocorticoide können die physiologische Lipidbarriere schlechter überwinden als die abgeleiteten Ester, wodurch die Wirksamkeit auch geringer ist. Die Alkoholform ist allerdings nicht standardisiert unwirksam – Hydrocortison oder Prednisolon finden sehr wohl dermale Anwendung. Wiederum den Unterschied macht hier die Veresterung der Alkoholgruppen, wodurch lipophilere Acetate, Acetonide, Valerate oder Propionate entstehen, die lokal meist stärker wirksam sind. Zu differenzieren ist hier die Veresterung an der Position 17, wodurch die Rezeptoraffinität gesteigert wird, während die C-21 veresterten Vertreter geringere Rezeptoraffinität aufweisen.

Hier ist in der Kommunikation zwischen Apotheker*innen und Ärzt*innen sicherzustellen, dass keine Missverständnisse in der Deklaration auftreten und dass sie im Fall von Verordnungsfehlern ausgetauscht werden.

Ein weiterer Aspekt, unter welchem die Plausibilitätsprüfung Wichtigkeit gewinnt bzw. in Österreich gewinnen würde, sind Rezepturverordnungen mit über- bzw. unterdosierten Wirkstoffen. Natürlich ist hier speziell bei Individualrezepturen auch eine individuelle Dosierung möglich, jedoch sind Verordnungsfehler und damit verbundene irritative Nebenwirkungen bzw. eine fehlende Wirkung vorab durch Abklärung mit den verordnenden Ärzt*innen auszuschließen. Im Unterschied zu Fertigarzneimitteln existieren nämlich für Rezepturarzneimittel keine Fachinformationen zu Dosierungen bezüglich Alter oder individuellen physiologischen bzw. pathologischen Parametern. Im besten Fall werden allgemein gehaltene Dosierungsempfehlungen von bekannten Fachgesellschaften herangezogen. Diese bieten zwar eine Grundorientierung, auf individuelle Dosierungen bzw. Indikationen wird aber meist nicht eingegangen. Insbesondere bei dermal angewandten Rezepturarzneimitteln ist auch miteinzubeziehen, dass durch pathologische Hautveränderungen auch die Resorptions- und Penetrationsdynamik beeinflusst werden können. Die wichtigsten miteinzubeziehenden Parameter bei dermal applizierten Rezepturarzneimitteln sind die Körperregion der Applikation, das Hautalter und der Hautzustand. Das Resultat aller Beeinflussungen ist eine potentiell unterschiedliche perkutane Resorption halbfester Dermatika [45].

6.4.4 Inkompatibilitäten

In vorangehenden Kapiteln wurden schon diverse Probleme in Bezug auf die Stabilität von Rezepturarzneimitteln besprochen. Diese und weitere gehen zumeist aus Inkompatibilitäten zwischen Wirkstoffen mit Wirkstoffen, Wirkstoffen mit Hilfsstoffen oder Hilfsstoffen mit Hilfsstoffen hervor. Sie sind Ausdruck von chemischen, physikalischen oder chemisch-physikalischen Wechselwirkungen der Bestandteile. Man kann auch manifeste von latenten Unverträglichkeiten unterscheiden: während eine manifeste Inkompatibilität direkt bei der Herstellung erkennbar ist (etwa, wenn die Zubereitung ausfällt, ausflockt, kristallisiert, verflüssigt

oder sich organoleptisch verändert), äußert sich eine larvierte Inkompatibilität nicht visuell, sondern ist erst durch Qualitätsprüfmethoden erkennbar. Meist ist die ausbleibende Wirksamkeit ein Anlass, nach einer larvierten Inkompatibilität zu suchen. Auch die Konzentration der eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe ist ein über das Ausmaß manifester Probleme entscheidendes Kriterium [44].

Wirkstoffe können aufgrund ionischer Wechselwirkungen, unvereinbarer pH-Werte (siehe Kapitel 6.4.1) oder generell infolge einer therapeutisch fragwürdigen Kombination untereinander inkompatibel sein.

Ionische Wechselwirkungen entstehen, wenn in einer Zubereitung Wirkstoffe mit entgegengesetzten Ladungen kombiniert werden, vor allem wenn Wirkstoffe in Salz-Form eingearbeitet werden. Ein Beispiel, wo eine Ausflockung besonders gut sichtbar ist, ist die Kombination des anionischen Wirkstoffs Ammoniumbituminosulfat mit Oxytetracyclinhydrochlorid, welches kationisch ist [45]. Auch die Kombination von Salicylsäure mit Zinkoxid führt im wässrigen Milieu zur Salzbildung und damit zur Wirkungslosigkeit.

Manche Wirkstoffkombinationen werden in ihrer therapeutischen Sinnhaftigkeit von Dermatolog*innen hinterfragt, obwohl sie galenisch keine Probleme ergeben. Natürlich ist den Apotheker*innen hier nicht immer die individuelle Diagnose bekannt, jedoch raten Expert*innen etwa von der Kombination von Glucocorticoiden mit Antimykotika ab [45,114,115]. Auch Danninger identifizierte in seiner Arbeit die gerade genannte Kombination in Form von Clotrimazol mit *Diproderm Creme®*, wo zusätzlich noch die rezeptierbaren pH-Werte inkompatibel sind (siehe Punkt 6.4.1) [86].

Auch mit Emulgatoren und Tensiden kann es besonders in der Verarbeitung von mehrphasigen Grundlagen zu Inkompatibilitäten kommen, da Emulgatoren in diesen meist schon integriert sind. Auch nicht jeder Emulgator ist für jede Rezeptur geeignet und man kann in der alltäglichen Apothekenpraxis vermehrt zwei Mechanismen hinsichtlich Emulgator-bezogenen Inkompatibilitäten entdecken: ionische Wechselwirkungen und die Inkompatibilität zwischen Phenolen und nichtionischen Tensiden bzw. Hydrogel-Bildnern. Bei Phenolen können insbesondere Wechselwirkungen mit Macrogol-Derivaten in Form von Wasserstoffbrücken, bei nichtionischen Tensiden können mit Cellulosen Wechselwirkungen auftreten [44,45].

Ionische Wechselwirkungen entstehen hier, wenn wässrigen Zubereitungen ein dissoziierter Wirkstoff zugefügt wird, da mit den eingesetzten Emulgatoren Salze gebildet werden. Diese können ausfallen und die Wirkung des Emulgators mindern, wodurch wiederum die Emulsion brechen kann. Da der überwiegende Teil der eingesetzten Emulgatoren bei halbfesten Dermatika nichtionisch oder anionisch sind, und viele Wirkstoffe als Hydrochloride protoniert vorliegen, ist auf diese Basen besonders zu achten. Bekannte Beispiele sind Inkompatibilitäten zwischen dem anionischen Emulgator Natriumcetylstearylsulfat mit Chlorhexidindigluconat oder Ethacridinlactat, welche beide kationische Teilstrukturen aufweisen; Emulsionen brechen hier infolge von Salzbildung [44,45,116]. Eine in österreichischen halbfesten Dermatika vorkommende Inkompatibilität dieser Art wäre die Kombination von *Doritin®* mit anionischem Emulgator mit Lidocainhydrochlorid. Es sollte daher eine Grundlage mit nichtionischem Emulgator gewählt werden, zum Beispiel *Ultrapil®* [99].

Die phenolisch-macrogolischen Wechselwirkungen führen ebenfalls zum Brechen von Emulsionen bzw. zur Ausflockung von Hydrogelen. Die zugrunde liegende Reaktion ist die Entstehung von elektrostatischen Bindungen zwischen dem Wasserstoff-Atom der phenolischen Hydroxy-Gruppe und dem Äther-Sauerstoff des Polyethylenglykol-Anteils im Emulgator bzw. dem Cellulose-Anteil mit seinen Hydroxy-Gruppen in Hydrogelen. Der Emulgator wird ausgefällt bzw. der Gelbildner dehydratisiert [44]. Hier kann die nichtionische Grundlage durch eine Polyethylenglykol-freie Creme ersetzt werden, wie etwa *Ultrasicc*® durch *Doritin*® [99].

6.4.5 Obsolete Rezepturen

Immer wieder finden sich auch heute in der Apothekenpraxis Problemrezepturen. Diese können Wirkstoffe beinhalten, welche an sich nicht bedenklich sind, allerdings in ihrer Wirksamkeit Lücken aufweisen und durch wirksamere Alternativen ersetzt werden sollten. Andere Wirkstoffe sind als gesundheitsbedenklich einzustufen und abzulehnen; auch hier existieren in Deutschland strengere Vorgaben in Form einer Negativliste.

Es gilt hier grundsätzlich kein Verschreibungsverbot, allerdings kann und muss hier die Expertise der Apotheker*innen für die Aufklärung und Risikoabschätzung genutzt werden, um gemeinsam mit den verschreibenden Ärzt*innen Alternativen zu finden. Ist eine individuelle Rezeptur mit obsoleten Inhaltsstoffen nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung vertretbar, so muss sichergestellt werden, dass die verschreibende Ärzt*innenschaft sich der Problematik bewusst ist und eindeutige Gebrauchsanweisungen inklusive zeitlicher Anwendungsbegrenzungen zur Verfügung stehen [45].

Neben dem unter dem Kritikpunkt der Allergisierung schon erwähnten Perubalsam ist auch die Bleipflastersalbe, *Unguentum Emplastri Plumbi* oder auch *Diachylonsalbe*, eine Zubereitung, die heute nicht mehr gebräuchlich ist. Wie schon im Kapitel über die geschichtlichen Ursprünge der halbfesten Dermatika erwähnt, wurde sie aufgrund von adstringierender und abdeckender Wirkung vor allem bei nässenden Ekzemen eingesetzt. Bleiverbindungen sind allerdings weder umwelttechnisch noch in Sachen Nutzen-Risiko-Bewertung überzeugend und daher nicht mehr im österreichischen Arzneibuch oder Rezepturvorschriften zu finden [47,117].

Erstaunlicherweise konnte Danninger in seiner statistischen Untersuchung der Tiroler Rezepturen über 50 Verschreibungen der *Diachylonsalbe* festmachen. Diese wurden in der Kombination mit Salicylsäure, *Rivanol*® und verdünnt mit *Eucerinum*® anhydricum verordnet; Danninger verweist in der Frage, warum ein obsoleter Stoff wie Blei trotzdem noch Eingang in die heutige Rezeptur findet, darauf, dass die physikalische Beschaffenheit der Salbe eine Rolle in der Praxis spielt, welche die fehlenden klinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Salbe in den Schatten zu stellen scheint [86]. Auch das NRF empfiehlt eine Vermeidung der Verschreibung von Zubereitungen mit Bleiverbindungen; stattdessen kann auf Hypromellose-Haftpaste bzw. Salicylsäurehaltige-Haftpaste umgestellt werden [84,118].

Ähnlich steht es um Rezepturen mit Triethanolamin: obwohl der Hilfsstoff heute praktisch obsolet und dessen Verwendung in der Arzneimittelrezeptur als bedenklich

einzuordnen ist, konnte Danninger Rezepturen auch hier mehr als 50 mal in seiner gesammelten Datenbank identifizieren [86]. Sowohl in Deutschland als auch in der Schweiz dürfen Arzneimittel kein Triethanolamin enthalten bzw. haben Externa einen maximal erlaubten Anteil von 2,5%. Es gibt auch keine DAC-Monographie mehr zur Triethanolamin, da wegen der Gefahr der Präsenz von Nitrosaminen entweder aufgrund von Qualitätsmängel bei den Rohstoffen oder einer potentiellen Reaktion tertiärer Amine zu N-Nitrosaminen auch die Verwendung von hochreinem Triethanolamin toxikologische Risiken birgt [121]. Triethanolamin wurde vor allem als organische Base zur Salzbildung für Emulgatoren oder als basische Komponente in Carbomergelen verwendet. Heutzutage wird in diesen Rezepturen Triethanolamin problemlos durch Trometamol bzw. Tris im 1:1 Verhältnis ersetzt [47,119].

6.4.6 Probleme der Herstellungstechniken

In der magistralen Herstellung unterscheidet man die klassische, manuelle Herstellung mit Salbenschalen und Pistill und alternative Methoden der automatischen Rührsysteme *Unguator*® und *Topitec*®, die in den vergangenen Jahren immer mehr Eingang in die Rezeptur der öffentlichen Apotheken gefunden haben.

Bei klassischer Herstellung stellen die wenig aufwändige Ausstattung, die leicht durchführbare visuelle Inprozesskontrolle und die unproblematische Verarbeitung von Grundlagen Vorteile dar, die dem deutlich höheren Kontaminationsrisiko beim Arbeiten in der Patene und bei der Applikation im herkömmlichen Salbentiegel gegenüberstehen. Elektronische Rührsysteme stellen eine hygienische Alternative dar, die Applikation durch die Patient*innen ist in Bezug auf Kontamination offenen Tiegeln vorzuziehen.

Jedoch ist bei den elektronischen Rührsystemen trotz schneller Herstellung, guter Standardisierungsoptionen und einem höheren Hygienestandard auch auf gewisse Risiken zu achten: ein möglicher Temperaturanstieg durch Reibung im Rührsystem, erschwerte Möglichkeiten für Inprozess- und Endkontrollen sowie möglicherweise überschätzte physikalische Stabilität in der verschlossenen Kruke sollten im Auge behalten werden.

Daher ist bei der Verwendung der halb- bzw. vollautomatischen Rührsysteme erstens darauf zu achten, dass nur sehr fein gepulverte Substanzen in Suspensionen verwendet werden. Gegebenenfalls muss vor der weiteren Verarbeitung manuell angerieben werden. In Bezug auf die Menge an Wirkstoff(en), die verarbeitet werden, sollten bei kleinen Mengen unbedingt Konzentrate oder Stammverreibungen verwendet werden. Bei fester Grundlagenkonsistenz sind längere Rührzeiten einzuberechnen und infolge einer Verarbeitung von thermolabilen Stoffen muss die Drehzahl des elektronischen Rührsystems verringert werden, da die Wärmeabgabe durch die Reibung höher ist; hier werden Intervallprogramme empfohlen [45,47].

6.4.7 Compliance und kosmetische Nachteile

Wenn die verschriebenen Dermatika eine klebrige Haptik aufweisen, kann sich das negativ auf die Compliance der Patient*innen auswirken. Zubereitungen werden weniger oft angewendet oder die Externa-Therapie wird völlig abgebrochen. Die taktilen Eigenschaften eines Dermatikums, wie etwa Glätte, Wachsigkeit, Klebrigkeit oder Einziehvermögen, sind wichtige Voraussetzungen dafür, ob die Zubereitung akzeptiert wird. Insbesondere wenn größere Hautareale mit einer Zubereitung behandelt werden und somit viel mehr Sinneszellen involviert sind, kann die Adhärenz durch eine unangenehme Haptik deutlich verschlechtert werden. Natürlich darf weder die Kompatibilität der Inhaltsstoffe noch die Effektivität der Behandlung durch Veränderungen der Rezeptur beeinträchtigt werden. Um herauszufinden, ob die Haptik generell ein potentiell Problem darstellen könnte bzw. schon darstellt, sollte ein individuelles Patient*innengespräch initiiert werden.

Mögliche Maßnahmen, die bei Problemen in Betracht bezogen werden können, umfassen vor allem eine Anpassung der Formulierung. Diese Anpassung sollte hauptsächlich im Rahmen der Basiskomponenten oder Hilfsstoffe erfolgen, da Wirkstoffe nur selten für ein unangenehmes Hautgefühl sorgen. Zur Behebung der Probleme ist es einerseits möglich, eine klebrige Formulierung durch die Erhöhung des Wasseranteils bzw. die Reduktion „klebriger“ Fettkomponenten oder Wirkstoffe zu verbessern. Ersteres würde durch Zugabe eines Emulgators eine höhere Wasserbindungskapazität bewirken; durch unterschiedliche Wasserzugabe sind beliebig formulierbaren Konsistenzen möglich. Eine Zugabe von Hilfsstoffen wie Spreitmitteln oder Gleitmitteln kann zusätzlich beim Finden der geeigneten Textur einer Zubereitung helfen, da sie auf der Haut ein Glättegefühl erzeugen. Hier gilt: je hochspreitiger, desto ausgeprägter das Glättegefühl auf der Haut. Durch den Austausch eines Niedrigspreiters mit einem hochspreitenden Öl, dem Wechsel des Emulgatorsystems (O/W statt W/O) oder generellem Austausch der verwendeten Grundlage kann die Haptik ebenfalls verbessert werden. Auch durch eine hochtourige Verarbeitung in einem automatischen Rührsystem (*Unguator®* und *TopiTec®* zählen hierzu nicht) bekommen besonders O/W-Emulsionen eine besonders feine Textur, da die inneren Fetttropfen maximal gleichmäßig eingearbeitet werden und das zusätzliche Einarbeiten von Luft für eine sahnige Textur sorgt – wie im letzten Punkt behandelt, ist diese dann aber auch wieder anfälliger für Kontaminationen und daher sollte dies vermieden werden [45].

Wenn sich suspendierte Wirkstoffe nicht homogen in der verwendeten Grundlage verteilen, so kann das zu rauen, körnigen Zubereitungen und einem dementsprechend unangenehmen Hautgefühl führen. Das kann sich wiederum negativ auf die Compliance auswirken. Vormalige Empfehlungen zum maximalen Teilchendurchmesser halbfester Suspensionszubereitungen sind mittlerweile jenen für mikronisierte Wirkstoffe gewichen. Mikronisierte Wirkstoffe bilden zwar bevorzugt Agglomerate, jedoch kann hier mittels Anreibens z.B. mit Propylenglykol entgegengewirkt werden. Eine körnige Zubereitung bzw. Rekristallisation tritt auf, wenn sich die im Herstellungsprozess erhöhte Löslichkeit eines Wirkstoffs im fertigen Produkt wieder normalisiert. Da dieser Prozess etwas verzögert stattfindet, können Rekristallisierungen erst am nachfolgenden Tag oder nach Wochen auftreten.

Natürlich können Agglomerate aber auch durch unzureichendes Vermischen bei der Herstellung entstehen. Neben einem rauen und unangenehmen Gefühl auf der Haut kann es auch zur verminderten Wirksamkeit kommen [45].

Die Verwendung von Rezepturkonzentraten erleichtert eine homogene Einarbeitung und Verteilung von Wirkstoffen in der Grundlage. Rezepturkonzentrate existieren auch in der NRF Datenbank. In der deutschen magistralen Apothekenpraxis ist die Herstellung eines Harnstoff-Rezepturkonzentrats für Suspensionen als Zubereitung bekannt, da dieses nicht als Fertigprodukt bezogen werden kann. Es gibt hier genaue Herstellungsprotokolle mit Hinweisen auf Inprozesskontrollen [122].

In der österreichischen magistralen Apothekenpraxis werden eher eigene Anreibungen verwendet, welche manuell oder mittlerweile auch durch automatische Rührsysteme herstellbar sind. Hier ist in der Verarbeitung von Harnstoff darauf zu achten, dass beim Lösen von Harnstoff in Wasser keinesfalls Wärme anzuwenden ist, dass auf einen geeigneten pH-Bereich eingestellt wird und gegebenenfalls ein Puffer hinzuzufügt werden sollte. Bei der Einarbeitung in verschiedene Vehikelsysteme ist bei der Verwendung einer lipophilen Grundlage der kristalline Harnstoff zu pulverisieren und zu sieben, bevor beispielsweise mit flüssigem Paraffin angerieben wird und nach Zugabe der Grundlage das Produkt durch die Salbenmühle geschickt wird. Das Einarbeiten in lipophile Cremes ist ein komplizierteres Unterfangen, da die quantitativ geringen Wassertröpfchen das Lösen des Harnstoffs verzögern. Alternativ löst man den Harnstoff in der gleichen bis doppelten Menge Wasser und arbeitet die Lösung portionsweise ein. Am unkompliziertesten ist eine hydrophile Zubereitung mit Harnstoff, da sich dieser in der äußeren, hydrophilen Phase gut löst [44].

Trotzdem kommt immer wieder Kritik auf, die auf die mangelhaften und dementsprechend körnigen Harnstoff-Zubereitungen hinweist [84,121].

6.4.8 Nachhaltigkeit

Neben den eben beschriebenen Problemen, welche mit der Verwendung und Herstellung magistral hergestellter halbfester Dermatika assoziiert sind, wird in der heutigen Zeit auch immer häufiger die Herkunft und die nachhaltige Produktion der verwendeten Inhaltsstoffe hinterfragt.

6.4.8.1 Die Palmöl-Problematik

Für Neutralöle in Dermatika und Kosmetika kommen häufig auch pflanzliche Öle wie Kokosöl, Rapsöl oder Palmöl zum Einsatz [10,122]. Palmöl ist das am häufigsten verwendete Öl in Kosmetika und kann generell als allgegenwärtiger Rohstoff bezeichnet werden. Weltweit nimmt der Einsatz von Palmöl massiv zu [125]. Nach Angaben des US-Landwirtschaftsministeriums lag das Wachstum der weltweiten Palmölproduktion 2017/2018 um 7 % über dem des Vorjahres; die Hauptproduzenten sind Indonesien und Malaysia. Die weltweite Gesamtproduktion verteilt sich zu 5 % auf Biokraftstoffe, 24 % auf Kosmetika und 71% auf die Lebensmittelindustrie. In der Europäischen Union wiederum gingen 87 % der Importe in die Herstellung von

Biodiesel. Im Jahr 2000 verbrauchte die EU gerade einmal 271.000 Tonnen Palmöl, im Jahr 2017 waren es bereits 3,9 Mio. Tonnen, mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerung von 7% [126]. Aufgrund der hohen Nachfrage nach Palmöl werden vor allem in Südostasien große Mengen an Regenwald mit einer reichen biologischen Vielfalt abgeholzt und in Monokulturen für Palmöl in Form von Ölpalmen verwandelt [127]. Dies passiert, weil Ölpalmen im Vergleich zu anderen Nutzpflanzen eine sehr flächeneffiziente Quelle darstellen. Die Palmölproduktion wurde zur Hauptursache der Abholzung von Wäldern in Indonesien, wodurch auch die Orang-Utan-Population, welche in den tropischen Regenwäldern heimisch ist, stark zurückgegangen ist [126,127,128]. Auch trägt die Abholzung der tropischen Regenwälder wesentlich zur globalen Klimaerwärmung bei [129]. Zusätzlich werden auch Luft- und Wasserwege verschmutzt, indigene Völker enteignet und die Verarmung der Landbevölkerung vorangetrieben [123,129].

Thailand ist der drittgrößte Palmölproduzent der Welt, jedoch tragen die Erträge nur zu rund drei Prozent zur Welternte bei. Hier versucht man, Palmöl nachhaltiger zu produzieren. Vor etwa zehn Jahren startete ein von der deutschen Entwicklungsorganisation GIZ (*Gesellschaft für internationale Zusammenarbeit*) initiiertes Projekt im Auftrag des deutschen Umweltministeriums. Es wurde mit Kleinbauern zusammengearbeitet, deren Entlohnung über dem nationalen Durchschnittseinkommen lag. Zusätzlich erhalten die Bauern Seminare zu umweltschonenden Düngermitteln, Schädlingsbekämpfung und Schutzmaßnahmen; zusätzliches Land für den Anbau wird anstatt von Abholzung des Regenwalds durch stillgelegte Reisfelder und ältere Kautschukplantagen akquiriert, wobei es natürlich weiterhin Monokulturen sind. 2012 wurde zum ersten Mal zertifiziertes Palmöl aus Thailand hergestellt – der Nachhaltigkeitsnachweis wurde hier durch den *Roundtable On Sustainable Palm Oil* (RSPO) ausgestellt [132]; ihm gehören heute über 4000 Mitglieder wie Palmölkonzerne, Banken und Nichtregierungsorganisationen an. Die Zertifizierung nach RSPO unterliegt Kriterien, worunter auch das Bekenntnis zu Transparenz und die verantwortungsvolle Entwicklung neuer Anbaugelände fallen [129,133]. Zu den Prinzipien des nachhaltigen Palmöls gehört, wie schon erwähnt, auch der Schutz der Menschenrechte in den Anbauländern. Darüber hinaus wirft der nachhaltige Anbau die Frage nach dem Schutz der Wälder und der Tierwelt in diesen Gebieten auf und erfordert die Anwendung von Anbaumethoden, die am besten geeignet sind, um die Leistung zu steigern und die Ausdehnung des Anbaus auf neue Gebiete zu reduzieren. Palmölplantagen als Teil von Nachhaltigkeitsprogrammen könnten eine Alternative in der neuen Realität dieser Regionen sein, indem sie wirtschaftliches Wachstum, die Achtung der Menschenrechte und der Arbeiter fördern [126].

Seitens der Europäischen Union gibt es seit 2014 die Vorgabe an Lebensmittelhersteller, die Ursprungspflanze für das verwendete Öl anzugeben. Dadurch ist es für Konsument*innen zumindest im Lebensmittelbereich möglich, bewusst auf Palmöl zu verzichten; dies hat dann Einfluss auf die internationalen Preise, an welchen sich auch die lokalen Preise orientieren. Dadurch sinkt das Einkommen der Bauern. 2017 beschloss das Europäische Parlament, bis 2020 Pflanzenöle aus Biokraftstoffen zu verbannen, deren Herstellung Entwaldung verursacht. Für die Palmöl-Bauern in Thailand würde eine sinkende Nachfrage jedoch

wiederum weniger Einnahmen bedeuten. Zusätzlich problematisch ist die Tatsache, dass eine ökologisch sinnvolle Alternative für den Palmöl-Verbrauch fehlt, da die Pflanze, wie schon erwähnt, hocheffizient ist [131].

In den letzten Jahren hat sich in der Denkweise zu Nachhaltigkeit in Bezug auf Palmöl definitiv eine Weiterentwicklung stattgefunden. Es wird teilweise auch die Meinung vertreten, dass Palmöl eines der landwirtschaftlich nachhaltigen Produkte darstellt. Hier werden allerdings einige Faktoren ignoriert bzw. herrschen weiterhin Bedenken. Es ist wichtig, die Verbraucher*innen über die Wichtigkeit nachhaltiger Produkte aufzuklären, um einen Beitrag zum Erhalt der Umwelt und der lokalen Wirtschaft in den Erzeugerländern zu leisten [126]. Allerdings ist nur ein Fünftel des global konsumierten Palmöls gegenwärtig über RSPO zertifiziert [134]. Im Nahrungsmittelbereich und bei den Reinigungs- und Körperpflegemitteln wurde 2013 in Deutschland immerhin rund zur Hälfte zertifiziertes Palmöl eingesetzt. In der Chemie und Pharmaindustrie liegt der Anteil hingegen deutlich darunter, bei nur etwa 14% [135].

Die RSPO-Siegel sind auch stark umstritten und viele Naturschutzorganisationen werfen der Organisation *Greenwashing* vor, also der Versuch, durch Marketing-Strategien ein nachhaltiges Image zu erlangen, ohne diese Maßnahmen dann zu implementieren [136]. Andere Organisationen wie die *Palm Oil Innovation Group* verlangen zusätzlich regelmäßige Berichte der Produzenten; dieser Organisation haben sich Konzerne wie Ferrero, Greenpeace, aber auch der WWF angeschlossen [137]. Auch die Etablierung des *nationalen indonesischen Zertifizierungsstandards für nachhaltiges Palmöl* (ISPO) im Jahr 2011 wird in der Literatur als Zeichen der Unzufriedenheit mit dem transnationalen Regime des *Roundtable on Sustainable Palm Oil* diskutiert und hat eine Debatte über die Legitimität privater Governance-Modelle ausgelöst, die von Nichtregierungsorganisationen und Unternehmen in Europa initiiert wurden. In einem aktuellen Artikel wird die mehrdeutige Politik der ISPO-Zertifizierung mit einem gewissen Grad an interner Inkohärenz aufgegriffen, welche zu ungelösten Macht- und Autoritätskonflikten der Akteur*innen führt [138].

Viele große Unternehmen und Länder haben sich verpflichtet, nur "nachhaltiges" Palmöl zu kaufen oder zu produzieren. Die Nachhaltigkeitszertifizierung ist das am häufigsten genutzte Instrument zur Erfüllung dieser Beschaffungsrichtlinien. Der Effekt der Zertifizierung auf die Entwaldung in Ölpalmpflanzungen bleibt jedoch unklar. Aus einer Studie ging hervor, dass der Waldverlust und die Brände nach der RSPO-Zertifizierung anhielten, zertifiziertes Palmöl aber mit einer geringeren Abholzung in Verbindung gebracht wurde. Außerdem beinhalteten die meisten Plantagen wenig Restwald, als sie die Zertifizierung erhielten und infolgedessen umfassten die zertifizierten Flächen im Jahr 2015 weniger als 1 % der verbleibenden Wälder innerhalb der indonesischen Ölpalmpflanzungen. Darüber hinaus hatte die Zertifizierung keinen kausalen Einfluss auf den Waldverlust in Torfgebieten oder auf die Entdeckungsrate aktiver Feuer, was Vorteile der Zertifizierung für den Naturschutz und das Klima eindeutig in Frage stellt [134].

Generell werden Palmöl-Zertifizierungen als wirksames Mittel zum Aufhalten von Waldzerstörung und Biodiversitätsverlust in der Literatur sehr kritisch gesehen.

Etwa in einem Vergleich über den Baumverlust auf Flächen mit Zertifizierung konnte festgestellt werden, dass zwischen 2001 und 2016 etwa 40% der Flächen von Lebensraumzerstörung, Entwaldung, Bränden und anderen Baumschäden betroffen waren. Somit kann von einer weiterhin bestehenden Erlaubnis der Abholzung ausgegangen werden [139].

6.4.8.2 Produkte der Erdöl-Industrie

Paraffine sind gesättigte, verzweigte oder unverzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffe, welche entweder aus Erdöl gewonnen oder synthetisch hergestellt werden können [56]. In Dermatika und Kosmetika finden sie durch ihre okklusiven Eigenschaften vor allem Eingang als Schutzsalben in Form von Vaseline, aber auch flüssige Mineralöle werden seit vielen Jahrzehnten in kosmetischen Produkten zur Haut- und Lippenpflege eingesetzt [138,139]. In zahlreichen Studien wird die gute Hautverträglichkeit sowie das breite Viskositätsspektrum erwähnt. Im Gegensatz zu pflanzlichen Ölen sind Mineralöle nicht allergen, da sie sehr stabil sind und nicht zur Oxidation oder Ranzigkeit neigen [141]. Bisher galt ihre Anwendung durch bestätigende klinische und epidemiologische Daten als sicher [139,140]. In Europa sind Mineralöle in Kosmetika nur dann zugelassen, wenn sie die Reinheitsspezifikationen für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und die Sicherheitsanforderungen des Europäischen Arzneibuchs und der *EU-Kosmetikverordnung EC/1223/2009* erfüllen [143]. Die hohe Qualität dieser Mineralöle wird durch eine robuste Qualitätssicherung und einen Raffinations- bzw. Reinigungsprozess sichergestellt. Aufgrund ihrer stark lipophilen Eigenschaften dringen Mineralöle auch nicht in die menschliche Haut ein und sind daher im Körper nicht systemisch bioverfügbar. Darüber hinaus wurden keine signifikanten Veränderungen der Haut und keine Auswirkungen auf innere Organsysteme berichtet, welche auf die topische Anwendung von raffinierten Mineralölen zurückzuführen ist [141]. Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung konstatiert in seiner Stellungnahme zum Thema Mineralöle in Kosmetika ebenfalls, dass gesundheitliche Risiken nach derzeitigem Kenntnisstand bei einer Aufnahme über die Haut nicht zu erwarten sind. Es existieren allerdings Lücken in der Datenerhebung bezüglich chronischer Langzeiteffekte, wodurch ein abschließendes, gesundheitliches Gutachten zu mineralöhlhaltigen Kosmetika problematisch ist. Insbesondere Daten bezüglich der dermalen Absorption bzw. Penetration nach einer wiederholten, länger andauernden Anwendung, der oralen Bioverfügbarkeit sowie der genauen Zusammensetzung der Mineralölgemische, die in Kosmetika zum Einsatz kommen, sind hier ausständig. Die Untersuchungen ließen auch erkennen, dass der Gehalt an aromatischen Kohlenwasserstoffen in Mineralölen durch die entsprechenden Raffinations- und Reinigungsverfahren bis unter 1 ppm (0,0001%) reduziert werden können [144].

Vaseline, welches sehr häufig als pharmazeutische Salbengrundlage verwendet wird, entsteht ebenfalls im Rahmen der Erdölproduktion. „Paraffingatsch“ als Nebenprodukt entsteht bei bestimmten Produktionsprozessen der unterschiedlichen Vaseline-Typen. Dieser wird weiter raffiniert und zu Paraffinwachsen

gereinigt, die bei der Herstellung von Vaseline verwendet werden. Die weltweite Nachfrage nach den Grundöl-Typen, bei denen der „Paraffingatsch“ entsteht, ist rückläufig, da die Nachfrage nach höherwertigen Grundölen steigt. Alternative Quellen für die Herstellung von Vaseline sind daher unerlässlich. Bekker et al. fokussieren in ihrem Artikel auf die alternative Herstellung von hochwertigen synthetischen Vaselinen mittels *Fischer-Tropsch-Prozess* [145].

Hier lässt sich nach momentanem Stand ein Aufeinandertreffen chemischer und physiologischer Unbedenklichkeit mit dem immer stärker in den Fokus tretenden Bewusstsein der Konsument*innen und Patient*innen über die Herkunft der verwendeten Dermatika und Kosmetika feststellen. Klar zu verneinen ist allerdings das Argument, dass es keine Alternativen zu Erdöl- bzw. Mineralölen gibt, da die Verwendung pflanzlicher Öle in der Naturkosmetik Standard ist. Zur Plastikbelastung insbesondere in Kosmetika hat Greenpeace erst vor Wochen eine Untersuchung veröffentlicht [146].

6.4.8.3 Tenside und deren ökologischer Fußabdruck

Ein weiteres Thema im Bereich der Nachhaltigkeit ist die Abbaubarkeit von verwendeten Tensiden. Bei den in Putz- und Waschmittel verwendeten Tensiden unterscheidet man etwa synthetische Erdöl-Tenside und alternative Tenside aus nachwachsenden Rohstoffen, wie etwa Palmöl. Seit dem Jahr 2004 gibt es eine EU-Verordnung, zufolge welcher Tenside biologisch abbaubar sein müssen. Laut der Verordnung wird ein Tensid als biologisch abbaubar gewertet, insofern es nach einem der in der Verordnung angeführten Prüfverfahren zur Messung der biologischen Abbaubarkeitsrate nach 4 Wochen zu 60% abgebaut ist [147]. Ob dadurch etwa das Abwassersystem nur noch mit untoxischen und biologisch abbaubaren Tensiden belastet wird, ist fraglich. Im öffentlichen Diskurs ist ihre Anwendung auf der Haut und Schleimhaut oft mit Reizungen und Allergien assoziiert und diese Nebenwirkungen wurden auch wissenschaftlich bestätigt; bezüglich der Verwendung von Tensiden auf der Haut und Schleimhaut muss allerdings stark differenziert werden, welche hierfür verwendet werden [148].

Tenside wirken schon in viel geringeren Konzentrationen und sind daher viel aggressiver in ihrer Wirkung im Waschvorgang, was natürlich auch eine höhere Hautreizung mit sich zieht. Seifen als Tenside sind allerdings keine Naturprodukte, sondern werden halbsynthetisch gewonnen. Pflanzenöle wie etwa Palmkernöl können als Ausgangsfett verwendet werden, da die kurzkettigen Fettsäuren der beinhalteten Laurinsäure besonders gut schäumen. Seifen wirken sich störend auf den pH-Wert der Haut aus, wodurch Bakterien und Reizstoffe leichter die Hautbarriere überwinden können. Außerdem bilden sich in hartem Leitungswasser oft schwerlösliche Kalkseifen mit Calcium- und Magnesiumionen, welche die Haut aufrauen. Um also einen ähnlichen Hauteffekt wie bei weniger hartem Leitungswasser zu erzielen, muss viel mehr Seife verwendet werden, welche im Abwasser die Umwelt belastet. Seifen sind aber biologisch abbaubar und im Vergleich billig - neuere, synthetische Tenside sind zwar wesentlich hautfreundlicher als Seife, allerdings teurer und nicht unbedingt biologisch abbaubar [140].

Aber auch die Verwendung von Tensiden aus nachwachsenden Rohstoffen, wie Palmöl und Palmkernöl, ist aufgrund der oben schon herausgearbeiteten Klima- und Spezies-Problematik zu hinterfragen. In Studien schneiden Produkte des Alltags mit Palmöl bezüglich der biologischen Abbaubarkeit zumindest besser als Produkte auf Mineralöl-Basis ab [149].

Die für Haut und Umwelt verträglichste Tensidgruppe ist jene der Zuckertenside, wie etwa Alkylpolyglucoside. Sie gehören zur Übergruppe der neutralen (nichtionischen) Tenside, welche milde und hautfreundliche Eigenschaften aufweisen. Sie beeinflussen die Hautbarriere kaum und sind auch schleimhautverträglich. Außerdem mildern sie das Irritationspotential anderer Tenside, wirken mit Tensiden wie etwa Fettalkoholsulfaten und Fettalkoholethersulfaten synergistisch, sind kaum toxisch und weisen ein gutes Schaumvermögen auf. Zuckertenside sind komplett biologisch abbaubar und werden aus ausschließlich nachwachsenden Rohstoffen synthetisiert [138,148].

Die industrielle Produktion der Alkylpolyglucoside findet nach dem Prinzip der diskontinuierlichen Direktsynthesemethode von Glucose und Fettalkohol statt, wodurch zusätzliche Prozessschritte und damit verbundene Kosten sowie zusätzlicher Aufwand durch spezifische Lagerung vermieden werden können und eine gute Mischbarkeit der Ausgangsstoffe gewährleistet werden kann. Nach diesem Prinzip wurden schon in den 80er Jahren in den USA und Mitte der 90er Jahre in Deutschland diese Art von Tensiden produziert; heute werden weltweit rund 80 000 Tonnen dieser Tenside produziert. Aufgrund der höheren Produktionskosten werden sie vor allem in speziellen Produkten wie Kosmetika und Hygieneprodukten wie Haarshampoos oder Flüssigseifen verwendet, sowie in Produkten der Agrochemie [150].

Auch *Biosurfactants*, also Bio-Tenside, deren Komponenten Zucker, Fette und Proteine sind, wurden in den letzten zwei Jahrzehnten entwickelt und in ihrer Funktion als Emulgator in Dermatika und Kosmetika untersucht. Biotenside sind oberflächenaktive Stoffe biologischen Ursprungs, die hauptsächlich von Bakterien, Hefen oder Fadenpilzen als Sekundärmetaboliten produziert werden. Biotenside werden aus diesen Mikroorganismen durch Trennverfahren wie Extraktion, Fällung und Destillation gewonnen, ohne dass vor, während oder nach der Herstellung eine organische Synthese zugesetzt wird. Daher werden Biotenside auch als natürlich gewonnene Tenside bezeichnet. Biotenside können neutral, anionisch oder kationisch sein [151]. Die vielfältige Struktur der Biotenside ergibt sich aus ihrer unterschiedlichen mikrobiellen Herkunft. Eine wichtige Rolle spielt das Substrat, auf dem sie gezüchtet werden, und die verwendeten Kultivierungsbedingungen [152]. Beispiele für Biotenside, die ausgiebig untersucht wurden, sind Rhamnolipide, Sophorolipide, Mannosylerythritolipide und Sufactin [153]. Biotenside haben gegenüber ihren synthetischen Gegenstücken mehrere potenzielle Vorteile - zusätzlich zu ihren Funktionen der Benetzung, Emulgierung, Verringerung der Oberflächenspannung und Waschkraft. Zu diesen Vorteilen gehören eine geringere Toxizität, biologische Abbaubarkeit, Kompatibilität mit der menschlichen Haut, Stabilität bei extremen Bedingungen (pH-Wert, Temperatur und Salzgehalt) und die Herstellung aus billigeren und erneuerbaren Ressourcen [152,153,154]. Biotenside können zu einer praktikablen Alternative zu synthetischen Tensiden werden, da sie auch antimikrobielle und antiadhäsive Eigenschaften aufweisen und im Gegensatz zu traditionellen Tensiden

kostengünstige Bio-Ressourcen wie etwa Pflanzenöle verwendet werden – hier wird aus Expert*innenkreisen eine Verbesserung des Fermentationsprozesses empfohlen. Aus diesen Gründen haben Biotenside in den letzten Jahrzehnten in der Lebensmittel- sowie Umweltschutz-, Textil-, Öl-, Agrar-, Kosmetikindustrie sowie in der medizinischen und pharmazeutischen Industrie erhebliche Aufmerksamkeit erhalten [152,155]. Auch gentechnische Methoden könnten hier eine Perspektive für höhere Ausbeuten und weitere Modifikationen bieten [154]. Limitierender Faktor an der flächendeckenden Anwendung ist derzeit aber noch die fehlende wirtschaftliche Wettbewerbsfähigkeit, da noch weitere Forschung und Erkenntnisse zu der Physiologie, Genetik und Biochemie der Biotensid-produzierenden Stämmen passieren muss, um durch verbesserte Verfahrenstechnik Produktionskosten einsparen zu können [158].

In Deutschland werden circa 25% der Reinigungsmittel aus pflanzlichen Ölen und Fetten wie zum Beispiel Palm- und Palmkernöl oder Kokosöl produziert [157,158], deren Pflanzen wie oben schon erwähnt auf Plantagen in etwa Südostasien oder auch Südafrika und Mittelamerika stammen und wo auch das Öl gepresst und direkt chemisch weiterverarbeitet wird [161]. Von etwa 3 Millionen Tonnen in Europa produzierter Tenside beträgt der Anteil von Biotensiden etwa 10-20%. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass zwischen 1994 und 2008 bei kationischen und amphoteren Tensiden aus fast ausschließlich nachwachsenden Rohstoffen die höchsten Zuwachsraten auftraten [160].

7 Zukunftsperspektiven und Zielparameter – Grenzen und Möglichkeiten

7.1 Expertise und praktische Fähigkeiten

7.1.1 Arzneibuchqualität und deren Gewährleistung

Im österreichischen Apothekenalltag ist jede*r Pharmazeut*in dazu befähigt, magistrale Zubereitungen in der Rezeptur herzustellen, da dies eine der pharmazeutischen Kernkompetenzen darstellt. Je nach nahegelegenen Praxen von Ärzt*innen, individuellem Defekur-Arzneimittelangebot und Spezialisierungen von Apotheken kann die magistrale Anfertigung eine selten bis alltäglich verrichtete Tätigkeit darstellen. Dementsprechend uneinheitlich gestaltet sich auch die Ausführung und Genauigkeit von Prüfungen auf Plausibilität und Qualität von verordneten Rezepturen sowie die Herstellung derselben. Konkrete österreichische Leitlinien zu Themen wie Hygiene, Plausibilitätsprüfung der magistralen Zubereitungen, Standards für die Herstellung sowie *Good Manufacturing Practice*-Ansätze waren anhand der Literaturrecherche spärlich bis gar nicht in lokaler Form zu finden; grundsätzlich ist diesbezüglich in Hinblick auf standardisierte Vorschriften eine starke Anlehnung an deutsche Qualitätsstandards und Leitlinien zu bemerken. Im Rahmen einer Masterarbeit zum Thema der GMP-Aspekte in der öffentlichen

Apotheke, insbesondere auf Qualitätssicherung in der Herstellung von Rezepturen, konnte ebenfalls ein verminderter Fokus in Österreich im Vergleich zu Deutschland festgestellt werden. Während in Deutschland das Thema regelmäßig bearbeitet und diskutiert wird, beziehen sich österreichische Quellen eher auf das Qualitätsmanagement im Bereich der Beratung oder Problemrezepturen in der klinischen Pharmazie [162]. Zusätzlich wird seit 2012, wie schon in Punkt 6.3 erwähnt, die Plausibilitätsprüfung sowie verpflichtende Dokumentation der Rezeptherstellung in Deutschland gefordert. Aktuell gibt es jedoch seit einiger Zeit Vorstöße der Österreichischen Apothekerkammer, die sich in Aktionen wie der „Qualitätsoffensive zur magistralen Rezeptur“ mit digitalen Schulungen und Übungsbeispielen niederschlagen. Es wird also auf diesem Weg angestrebt, die notwendigen Kompetenzen im Alltag sicherzustellen.

Problematisch an der Thematik ist zusätzlich, dass Kund*innen bzw. Patient*innen von der unantastbaren Qualität der hergestellten magistralen Rezepturen selbstverständlich ausgehen. Die Qualität der Arzneimittel und der individuellen magistralen Zubereitungen wird vor allem als Gegenargument zu Online-Apotheken und aktuell in der Debatte bezüglich des Apothekenvorbehalts verwendet. Erst 2018 warben österreichische Apothekenorganisationen gemeinsam für die Patient*innensicherheit und Qualität der in der Apotheke vertriebenen Medikamente und Zubereitungen [163]. Wie schon behandelt, gelten gemäß §20 Abs 4 der Apothekenbetriebsordnung und §4 Abs 3 des Arzneibuchgesetzes für die magistrale Herstellung als Qualitätsmerkmale die Orientierung „nach dem Stand der Wissenschaft“ und der Herstellung durch eine*n Pharmazeut*in bzw. nach Kontrolle durch Pharmazeut*innen [70,71]. Hieraus geht hervor, dass die Vorgaben relativ offen formuliert sind. Es stellt sich die Frage, ob aktualisierte gesetzliche Vorgaben bzgl. Weiterbildungen sinnvoll wären, um das Wissen über Änderungen und Neuerungen in der magistralen Arzneimittelherstellung flächendeckend auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu halten. Grundsätzlich können der in §21 der österreichischen Apothekenbetriebsordnung geforderten Prüfung ähnliche Absichten wie der Plausibilitätsprüfung in Deutschland zugeschrieben werden; allerdings ist die Ausführung in Deutschland eine deutlich strukturiertere.

Hier wären als Lösungsansätze etwa Änderungen der Gesetzlage in Bezug auf die Herstellungsrichtlinien und -protokolle in der magistralen Rezeptur denkbar. Da rechtliche Änderungen in diesem Ausmaß aber vermutlich einige Zeitressourcen in Anspruch nehmen, würde sich ein verstärkter Fokus auf Rezeptur-Formularen und Standardwerke wie das NRF schon in der Verschreibung bzw. in gemeinsamer Ausarbeitung durch Pharmazeut*innen und Ärzt*innen bezahlt machen und zukünftig Aufwand, Zeit und Kosten sparen.

In Deutschland wurde im selben Jahr der Einführung der Plausibilitätsprüfung im Rahmen einer Umfrage der deutschen Online-Zeitschrift *Apotheke Adhoc* unter Pharmazeut*innen nachgefragt, wie diese die neue Plausibilitätsprüfung bewerten. Über 80 Prozent der Befragten kritisierten an der Neuerung den fehlenden Mehrwert, welchem mehr Zeitaufwand und Kosten gegenüberstünden [164]. Der Unmut darüber könnte sich etwa durch schon besser funktionierende Anwendung und Etablierung der *NRF-Rezeptursammlung des Deutschen Arzneimittelkodex* (DAC) ergeben. In einer

erneuten Nachfrage drei Jahre später änderten allerdings einige ihre Meinung, da nun 46% der Umfrageteilnehmer*innen der Durchführung der Plausibilitätsprüfung positiv gestimmt waren und nur noch 37% diese für mühselig bzw. unnötig hielten [165]. Dementsprechend interessant wäre es, wie eine forciere Plausibilitätsprüfung bei österreichischen Pharmazeut*innen aufgenommen werden würde.

Auch in Bezug auf Hygienevorschriften gibt es seitens des EU-GMP-Leitfadens Anforderungen an die Herstellung von Flüssigkeiten, Cremes und Salben, wobei sich diese vor allem auf größer angelegte Chargen beziehen (*EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 9: Manufacture of liquids, creams and ointments*). Trotzdem sollte die Minimierung der mikrobiellen Risiken auch im österreichischen Apothekenalltag der magistralen Rezeptur hoch priorisiert werden. Was im Gegensatz zu einer industriellen Herstellung als erschwerender Faktor hinzukommt, ist das sich schnell verändernde Tätigkeitsfeld der Pharmazeut*innen zwischen Tara und dem magistralen Rezepturlabor. Daher ist auch der von der österreichischen Apothekerkammer zur Verfügung gestellte Hygieneplan in puncto Personalhygiene in der Praxis mitunter schwer implementierbar. Hier würde sich eine spezifische Arbeitskleidung für die Rezeptur bzw. magistrale Arzneimittelherstellung anbieten, um die Kontamination geringer zu halten. Die Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA) spricht sich in ihrem Hygieneplan für die Apotheke auch für einen solchen „Rezeptur-Mantel“ aus [167]. Studien zur Arbeitskleidung von Pflegepersonal sowie Ärzt*innen belegen bereits die schnell erfolgende Keimbelastung dieser [168] und auch in der Apotheke ist die mikrobielle Belastung vor allem durch den Kundenkontakt gegeben [169].

7.1.2 Compounding Pharmacies

In England und den Vereinigten Staaten spielen Triagen in sogenannte Compounding Pharmacies eine immer wichtigere Rolle für die Qualität magistral hergestellter Zubereitungen, um die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen erfüllen zu können. In den USA müssen diese im Unterschied zu Arzneimittelherstellern und Produkten unter GMP-Herstellungsprotokoll kein Zulassungsverfahren durch die *Food and Drug Administration* (FDA) durchlaufen, sondern werden von den *State Boards* reguliert. In den letzten Jahren handelten amerikanische Compounding Pharmacies vermehrt als Arzneimittelhersteller und produzierten große Mengen von etwa magistrale Zubereitungen zur Injektion. Durch Negativ-Schlagzeilen wie der Ausbruch von Pilzmeningitis im Zusammenhang mit verunreinigtem Methylprednisolon wird vielerorts ein Handlungsbedarf nach Mindestproduktionsstandards und eine etwaige Regulierung von großen, industrieähnlichen Compounding Pharmacies durch die FDA gefordert [168,169,170].

Im Jahr 2011 hat das Minister*innenkomitee des Europarates eine Resolution über die Anforderungen an die Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln, die in Apotheken für die besonderen Bedürfnisse von Patient*innen zubereitet werden, verabschiedet. Ziel dieser Resolution ist es, die Qualitätssicherung und die Standards für in Apotheken hergestellte Arzneimittel zwischen den europäischen Ländern zu harmonisieren und die Lücke in der Qualitätssicherung und den Standards zwischen

der Zubereitung in Apotheken und von der pharmazeutischen Industrie hergestellten Arzneimitteln zu schließen. Wenn die Aufmerksamkeit für apothekenpflichtige magistral hergestellte Arzneimittel in Zukunft zunimmt, würden die Anfragen an die Apotheken steigen und dementsprechend auch die damit verbundenen Kosten; es würde dann mehr Spezialisierung und folglich technologische Weiterentwicklung in solchen Compounding Pharmacies in Europa brauchen. Die Literatur diskutiert hier als potentielle lokale Lösungsstrategien die Erlaubnis, magistrale Arzneimittel im Auftrag anderer Apotheken herzustellen, wie es in einigen europäischen Ländern bereits erfolgt. Auch eine zusätzliche Lizenz bzw. Akkreditierung von Zubereitungen mit hohem Risiko, wie etwa sterilen Produkten, wird diskutiert. Darüber hinaus könnte die Transparenz und Sicherheit der Patient*innen durch Beipackzettel mit produktspezifischen Informationen mitgegeben werden [173].

Im Sinne der Harmonisierung sollte definitiv auch im europäischen Kontext gedacht werden, was einheitliche Qualitätsstandards magistral hergestellter Produkte betrifft. Organisationen wie die *International Conference on Harmonization* (ICH) können sicherlich zur regulatorischen Harmonisierung beitragen. Auch hier werden Verordnungen zur Pharmakovigilanz magistral hergestellter Produkte sowie eine Orientierung in Richtung spezifischer *Good Compounding Practices* im Europäischen Arzneibuch und den nationalen Arzneibüchern empfohlen, um das Risiko und den Mehrwert dieser Zubereitungen in Zukunft garantieren zu können [173].

Es stellt sich die Frage, ob der Berufsstand der Apotheker*innen bereit ist, die magistrale Zubereitung von hochwertigen Arzneimitteln in der Apotheke als weiterhin integralen Bestandteil ihrer beruflichen Aufgaben zu akzeptieren. In der Literatur wird debattiert, dass Apotheker*innen zwar die fachliche Kompetenz und Produkt- und Herstellungsexpertise innehaben, allerdings die eigentliche Tätigkeit der magistralen Herstellung bzw. Zubereitung aus Rohstoffen an Assistent*innen verschiedener Ausbildungsstufen delegieren könnten. Dadurch könnten spezialisierte, den Compounding Pharmacies nahekommende Apotheken entstehen, wo dann auch sinnvoll in Ausrüstung und Qualitätsmanagementsysteme investiert werden kann [174]. Dieser Fokus der Pharmazeut*innen sowohl auf das Patient*innenwohl als auch der Herstellung des Arzneimittels geht mit der globalen Norm für Qualitätsmanagementsysteme speziell für das Gesundheitswesen konform [175]. Trotzdem sollte die Zubereitung der magistralen Arzneimittel nach strengerer Auslegung der europäischen Gesetzgebung auch in Europa in kleinem Rahmen, sprich für einzelne Patient*innen in der eigenen Apotheke geschehen, dafür ohne Zulassungshürde. Dies wurde in einigen EU-Ländern allerdings loser interpretiert. Auch eine dementsprechende Investition in und Reform der bestehenden Pharmazie-Curricula aufgrund des derzeitigen EU-weit eher wenig pharmazeutisch-technologischem Fokus wird empfohlen; es wird auch die Bereitschaft der Universitäten und Hochschulen diesbezüglich in Frage gestellt. Ein weiteres vorgestelltes Szenario der Literatur sieht andere Disziplinen in das Feld der magistralen Arzneimittelherstellung eintreten. Mit der sich entwickelnden Verfügbarkeit der qualitativ hochwertigen Formelsammlungen wie dem bereits erwähnten deutschen NRF könnten speziell ausgebildete pharmazeutische Ingenieur*innen bzw. Techniker*innen ebenfalls Expert*innen sein, um die individuelle Herstellung in kleinem Maßstab zu übernehmen. Pharmazeut*innen wären für die Beurteilung der

biopharmazeutischen und klinischen Konsequenzen und Ingenieur*innen für das Formulierungsdesign, die eigentliche Herstellung und die Qualitätskontrolle der magistralen Zubereitungen verantwortlich [174].

7.1.3 Fachapotheker*innen

In Deutschland gibt es nach Abschluss des Pharmaziestudiums auch die Möglichkeit, eine Weiterbildung als Fachapotheker*in in einem bestimmten Schwerpunkt der Pharmazie abzuschließen. Dies wird von der *Bundesvereinigung Deutscher Apotheker* (ABDA) angeboten. Hier gibt es auch die Fachrichtung „*Pharmazeutische Analytik und Technologie*“; der Fokus liegt hier vor allem auf der Aneignung von Analysemethoden zur Entwicklung, Anwendung, Qualitätsprüfung und Bewertung von Wirk- und Hilfsstoffen und Ausgangsmaterialien und natürlich auch der Vertiefung der Galenik-Kenntnisse [176]. Mit dem Wissen, Arzneiformen mit optimaler Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Anwender*innenfreundlichkeit entwickeln zu können, wäre dies neben einer wichtigen Funktion für großtechnische Produktionen auch eine weitere Option, die magistrale Arzneimittelherstellung mit dem Wissen ausgebildeter Fachapotheker*innen zu reformieren bzw. alternative Ansprechpartner*innen bei galenischen Unklarheiten zur Verfügung zu stellen.

7.1.4 Interprofessionelle Zusammenarbeit

Im Apothekenalltag und insbesondere in der magistralen Arzneimittelherstellung fällt auf, dass die Kommunikation zwischen Pharmazeut*innen und Ärzt*innen oftmals noch optimierbar ist, um Patient*innen eine reibungslose und unmissverständliche Übergabe ihrer magistralen Zubereitungen gewährleisten zu können. Seitens der Apotheker*innen können Unklarheiten bezüglich der magistral herzustellenden Zubereitungen aufkommen, worauf mit den verordnenden Ärzt*innen in Kontakt getreten wird. Zu klärende Dinge können etwa die unpassende Wahl der Kombination von Ausgangsstoffen oder der Grundlage für eine herzustellende Salbe oder Creme sein, was zu Inkompatibilitäten und zu therapeutischer Wirkungslosigkeit führen kann. Auch obsoletere Rezepturen werden gelegentlich verschrieben, wenn therapeutischer Erfolg und dadurch Compliance besteht; vereinzelt könnten natürlich auch Informationsdefizite zu besser geeigneten und weniger risikobehafteten Zubereitungen oder eine veraltete Verschreibungspraxis seitens der Ärzt*innen ursächlich sein. Auch hier ist ein guter und konstruktiver Kontakt zwischen Apotheker*innen und Ärzt*innen bezüglich Alternativen wichtig. Im Sinne der Kontrollfunktion der Pharmazeut*innen gegenüber Patient*innen und Ärzt*innen wird die Begutachtung einer Rezeptur in Bezug auf Qualität (etwa Kompatibilität oder Stabilität) und Sinnhaftigkeit aufgrund der Expertise seitens der Apotheker*innen verlangt. Hier kann es jedoch oft zu Missverständnissen zwischen konstruktivem Feedback diesbezüglich und dem Infragestellen der Therapieentscheidungen der Ärzt*innen kommen. Auch in Bezug auf das Zeitmanagement kann es hier aufgrund von sich schlecht überschneidenden Ordinationsöffnungszeiten bzw. Erreichbarkeit von Ärzt*innen und den Öffnungszeiten der Apotheke zu Problemen kommen,

wodurch sich die Herstellung der magistralen Zubereitung für die Patient*innen verzögert.

Durch Informationsquellen, auf die sowohl Ärzt*innen als auch Pharmazeut*innen vertrauen können bzw. die von beiden Seiten abgesegnet sind und die alle oben angeführten Qualitäts- und Sinnhaftigkeitskriterien erfüllen, kann auch in Hinblick auf Kommunikationsschwierigkeiten einiges erleichtert werden. Eine standardmäßigere Einbeziehung von Nachschlagwerken wie etwa dem NRF, Rezepturempfehlungen von Herstellern bzw. eine gemeinsame Ausarbeitung gängiger halbfester Rezepturen von Pharmazeut*innen und (Haut)-Ärzt*innen würde Zeit und Missverständnisse sparen. In österreichischen Apotheken mit nahegelegenen Hautärzt*innen wäre der regelmäßige Austausch zu verordneten magistralen Dermatika von großem Vorteil und würde Ressourcen sparen. Außerdem ist bei Unklarheiten in der Verordnung die Kontaktaufnahme mit den Ärzt*innen unvermeidlich, da eigenmächtige Veränderungen ärztlicher Verschreibungen durch Pharmazeut*innen gesetzlich nicht gestattet sind. Eine Dokumentation der Rücksprachen mit Ärzt*innen bei Problemrezepturen könnte auch im Sinne des Qualitätsmanagements gesammelt werden, um wiederholte Unklarheiten schon vorweg aus dem Weg zu räumen und ein individuelles ärztlich akzeptiertes Nachschlagwerk zumindest für die jeweilige Apotheke zu schaffen. Auch gemeinsame interdisziplinäre Fortbildungen sowie Kommunikationsseminare wären für die gegenseitige Wertschätzung, das Verständnis der jeweiligen Absichten und natürlich das konstruktive Herangehen an das Thema magistrale Rezeptur im Zeitalter der Online-Apotheken definitiv ein Gewinn. Im Zentrum sollte immer das Wohl und die Sicherheit der Patient*innen stehen. Daher sollte eine konstruktive Gesprächsgrundlage gefunden werden, um den aktuellen Informationsstand von Rezepturempfehlungen seitens NRF oder der Hersteller von Rezepturgrundlagen und pharmazeutischer Literatur in den Vordergrund zu rücken und die persönliche Ebene möglichst außen vor zu lassen. Es soll hier hauptsächlich darum gehen, gemeinsam die Zukunft der magistral hergestellten Dermatika im Sinne der Patient*innen zu sichern und zu erleichtern. Danninger hat in seiner Diplomarbeit über die am häufigsten verordneten magistral hergestellten Zubereitungen in Tirol auch über einen Arzt berichtet, in dessen Verordnung eine standardisierte Zusammensetzung mit entsprechender Zitatangabe der zugehörigen NRF Vorschrift verschrieben war. Dadurch wurde den Pharmazeut*innen eine Prüfung auf Plausibilität erspart und eine zeitnahe Herstellung der Zubereitung gewährleistet [86].

Bezüglich einer langfristigen interprofessionellen Zielsetzung mit dem zusätzlichen Fokus auf einheitliche *Good Compounding Practice*-nahe Verwendung von magistralen Rezepturvorschriften kann hier auch das weiter oben schon erwähnte, interdisziplinär angelegte *Juniormed*® Projekt der Apothekerkammer Oberösterreich angeführt werden. Hier wurde in Zusammenarbeit mit Kolleg*innen aus der Medizin ein Kompendium für magistrale Zubereitungen für Kinder erarbeitet, da deren Klientel oft eine Lücke an verfügbaren Dosierungen oder Darreichungsformen in der Therapie mit sich bringt. Es wurde versucht, dem existierenden Mangel an offiziellen Richtlinien und Formularen bzw. fehlenden, aktuellen Leitlinien entgegenzuwirken und ein Standardwerk für die wichtigsten Indikationen zu kreieren [78]. Das konkrete Ansprechen der Notwendigkeit von gesammelten geprüften Rezepturen in der

magistralen Herstellung in Österreich ist ein wichtiger Schritt. In Zukunft wird mehr Zusammenarbeit und ein strukturiertes Vorgehen notwendig sein, um Qualitätsstandards zu etablieren und abzusichern. Zudem wirkt sich der interprofessionelle Austausch bereichernd auf die beiderseitige Fachkompetenz aus. Das Projekt ist auch ein Zeichen dafür, dass interprofessionelle Zusammenarbeit bei vorhandenem Engagement von Seiten der Ärzt*innen und Pharmazeut*innen möglich ist. Dieses Projekt könnte daher auch regionalspezifisch erweitert werden und auf andere Aspekte umgelegt werden.

7.2 Nachhaltigkeit

Auch in Bezug auf Nachhaltigkeit gibt es einige Ansätze, die auch für die Zukunft halbfester Dermatika relevant sind; diese wurden teilweise schon im Punkt 6.4.9 angesprochen. Eine zeitgerechte Weiterentwicklung, um die magistrale Rezeptur auch weiterhin als eine Kernkompetenz der Pharmazeut*innen zu erhalten, sollte definitiv ein Ziel für die nahe Zukunft sein, damit auch die Bedürfnisse jüngerer Generationen von Patient*innen wahrgenommen werden können.

7.2.1 Konservierung

Wie etwas weiter oben schon erwähnt, prägt die magistrale Rezeptur schon länger die Konservierungsproblematik bzw. den Teufelskreis der auftretenden Inkompatibilitäten, die sich scheinbar nach einer bestimmten Zeitspanne wiederholen. Hier haben sich die Firmen Cargill und Ashland Inc. in den USA zu einem Gemeinschaftsunternehmen zusammengeschlossen, um Chemikalien und unter anderem auch Konservierungsstoffe aus pflanzlichen Rohstoffen zu entwickeln und zu produzieren [177]. Das erste Produkt war Propylenglykol, welches aus Glycerin, einem Nebenprodukt von Biodiesel, hergestellt wird und als Alternative für Propylenglykol auf Erdölbasis betrachtet wird. Die Herstellung wird mittels biokatalytischer Dehydroxylierung des Glycerins in einer Anlage realisiert [150]. Glycerin ist ein Nebenprodukt bei der Umwandlung von Fetten und Ölen in Fettsäuren oder Fettsäuremethylester für die Biodieselproduktion. Aufgrund des schnellen Wachstums der Biodieselindustrie wurde Glycerin weltweit überproduziert [178]. Aufgrund der Nachfrage aus der Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelbranche gibt es eine eindeutige Verschiebung hin zu biobasierten, organischen Produkten. Steigende Bedenken hinsichtlich Gesundheit, Nebenwirkungen synthetischer Produkte und Hygiene sind die hier die Hauptfaktoren, welche die Nachfrage nach biobasierten Lösungen antreiben [179].

Ein weiterer potentieller Ansatz zu nachhaltiger bzw. auch weniger allergisierender Konservierung ist die Verwendung des Bacteriozins Nisin, eines peptidartigen Toxins, welches von bestimmten Arten von *Lactococcus lactis* synthetisiert wird und als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wird [180]. In Anbetracht seines Potenzials als natürliches Konservierungsmittel wurde seine Anwendbarkeit auch in Kosmetika und topischen Produkten untersucht, mit dem

Ziel, die derzeit in diesen Produkten verwendeten synthetischen Konservierungsmittel zu ersetzen oder zu reduzieren [179,180]. Nisin zeigt sich bei der Hemmung von grampositiven Mikroorganismen *Staphylococcus aureus* und *Bacillus sp.* wirksam, bei allen anderen getesteten Mikroorganismen war eine Kombination aus Nisin mit EDTA und synthetischen Konservierungsmitteln für eine antimikrobielle Aktivität notwendig. Wenn aber dadurch die Dosen der synthetischen und mit Allergisierung und Empfindlichkeit verbundenen Konservierungsmittel in Dermatika reduziert werden könnten, wäre dies eine durchaus sinnvolle Alternative [181].

Allerdings wird das Thema Konservierung bei halbfesten Dermatika und Kosmetika auch im öffentlichen Diskurs immer mehr in Frage gestellt. Zusätzlich fördert das bessere Verständnis des Hautmikrobioms die Erforschung topischer Produkte mit wenig oder gar keinem Einfluss auf die Mikroflora der Haut [183], was besonders bei Dermatika für spezifische Gesellschaftsgruppen wie etwa Säuglinge zu berücksichtigen ist [182,183]. Zufriedenstellend wäre es natürlich, wenn es gelingen könnte, Produkte zu entwickeln, die gleichzeitig Schutz vor mikrobieller Kontamination bieten, aber eine reduzierte Konservierungsmittelmenge aufweisen [184,185]. Die geltenden Vorschriften schränken die Verwendung der stärksten Konservierungsmittel aufgrund ihrer Toxizität ein oder verbieten sie sogar; parallel dazu wird allerdings nach mikrobiell unbelasteten kosmetischen Produkten verlangt. Infolgedessen sucht die Kosmetikbranche nach neuen Konservierungsstrategien, um die gesetzlichen Anforderungen zu umgehen und gleichzeitig ein sichereres Produkt in Bezug auf mikrobiologische und toxikologische Aspekte zu präsentieren. Auch werden aufgrund des begrenzten Wirkungsspektrum einzelner Konservierungsmittel meist Mischungen verwendet [188].

Selbstkonservierende Kosmetika kommen ohne den Einsatz eines als Konservierungsmittel klassifizierten Inhaltsstoffes aus [188]. Potentielle Ansätze setzen hier zum Beispiel auf eine Kombination von physikalisch-chemischen, chemischen und physikalischen Mitteln. Physikochemische Konservierung könnte durch niedrige pH-Werte, geringe Wasseraktivität, wasserfreie Formeln oder W/O-Emulsionen stattfinden, chemische Konservierung durch multifunktionale, antimikrobielle Inhaltsstoffe [183]. Die physikalische Konservierung kann durch Verpackungen, die Kontaminationen reduzieren (z.B. Airless-Spender), geschehen [187,188]. Der Kombination dieser Faktoren wird in der Literatur ein synergistischer Effekt zugesprochen und ist auch als *Hurdle-Technologie* bekannt [189,190,191,192]. Dies stellt auch den Rahmen der Möglichkeiten für in der öffentlichen Apotheke magistral hergestellten halbfesten Dermatika und Kosmetika dar.

7.2.2 Naturkosmetik

Vor allem Naturkosmetik-Firmen werben in jüngster Zeit mit konservierungsfreien Produkten bzw. dem Verzicht auf „künstliche“ Konservierungsmittel [193,194,195]. Damit ist meist der Verzicht auf etwa Parabene gemeint; zur Konservierung wird hier oft auf Alkohole wie Phenylethyl-Alkohol, Undecylenoyl Glycine (ein Ester aus der Aminosäure Glycin und einer Fettsäure) oder Glycerol zurückgegriffen. Es kann daher zwar im formalen Sinn laut EU-

Kosmetikverordnung 1223/2009 von einer Konservierungsfreiheit gesprochen werden, nicht jedoch im chemischen Sinn. Um biologisch einwandfreie Dermatika und Kosmetika zu gewährleisten, ist eine Konservierung notwendig.

Zukunftsperspektive hat definitiv auch die Naturkosmetik; hier steigt die Nachfrage und auch umsatztechnisch kann bei Naturkosmetik in den letzten Jahren im Vergleich zum stagnierenden restlichen Kosmetiksektor ein stetiges Wachstum beobachtet werden [198]. Das wachsende Umweltbewusstsein der Bevölkerung, einhergehend mit mehr Fokus auf eine nachhaltige Produktion, Schutz der Artenvielfalt, Verwendung natürlicher Ressourcen und natürlicher Herstellungswege führt auch zum Wunsch nach natürlichen Inhaltsstoffen in Dermatika. Allerdings entsteht hier oft eine Diskrepanz zwischen dem Verständnis von „natürlich“ und „chemisch“ der Kund*innen und der Wissenschaft. Eben angesprochene Konservierungsmittel, Tenside, Emulgatoren oder Farbstoffe sind aufgrund oft fehlenden Hintergrundwissens in der Allgemeinbevölkerung verpönt; nicht in Betracht gezogen wird die Tatsache, dass alle Stoffwechselfvorgänge chemisch bzw. auch viele Naturstoffe chemisch herstellbar sind. Auch viele Toxine stammen aus der Natur. Viele galenische Formulierungen wären nicht realisierbar bzw. herstellbar, wenn alle Wunschanforderungen der Anwender*innen miteinbezogen werden sollen. Es muss sowohl für die Anwender*innen als auch die Hersteller*innen, Wissenschaftler*innen und sich mit der Galenik Beschäftigenden eine realisierbare Lösung gefunden werden, um ein Produkt galenisch umsetzbar, gesundheitlich unbedenklich und ökologisch vertretbar zu machen [140].

In Europa fehlen bisher einheitliche gesetzliche Definitionen zu Naturkosmetik und Biokosmetik. Trotzdem existieren zahlreiche Gütesiegel für Natur- und Biokosmetik auf Basis privatrechtlicher Richtlinien, in welchen allerdings einheitlich einzuhaltende Normen fehlen; dementsprechend unübersichtlich gestaltet sich der Überblick über diese. In Österreich wird der Begriff *Naturkosmetik* im *Codex Alimentarius Austriacus* bzw. *Österreichischen Lebensmittelbuch* für Konsument*innen zusammenfassend erklärt [199]. Damit einhergehend wird aber auch viel Greenwashing bzgl. der Marketingstrategien von Dermatika und Kosmetika betrieben. In der Bezeichnung versucht man daher, Klarheit zu schaffen: „Naturkosmetik“ darf sich alles nennen, was dem Codex entspricht, „kontrollierte Naturkosmetik“ erfüllt ebenfalls die Codex-Kriterien und wurde vor dem erstmaligen Inverkehrbringen von Gutachter*innen gemäß §73 *Lebensmittelsicherheits- und Verbraucherschutzgesetz* auf Verkehrsfähigkeit geprüft. Entspricht ein Produkt diesen Richtlinien nicht, obwohl vereinzelte, natürliche Inhaltsstoffe verwendet wurden, darf es unter dem Titel „mit natürlichem...“ beworben werden. Bei Biokosmetik müssen zusätzlich die Anforderungen der Bio-Kosmetikrichtlinien erfüllt werden. Nur dann dürfen Bezeichnungen wie „biologisch“, „ökologisch“ und ähnliches verwendet werden [198].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Bereich der Naturkosmetik einen interessanten Teilaspekt von heutigen Dermatika darstellt, nach dem von Seiten der Anwender*innen große Nachfrage herrscht. Insofern wäre es interessant, diese Aspekte in Zukunft auch vermehrt im Apothekenbereich zu berücksichtigen und in den magistralen Rezepturbereich mit einzubinden. Es ist vorstellbar, dass dadurch auch die Compliance der Anwender*innen von dermalen Arzneiformen erhöht werden kann.

8 Conclusio

Das Ziel dieser Arbeit war die Ausarbeitung und Bewertung des Status Quo der halbfesten Dermatika in der alltäglichen österreichischen Apothekenpraxis sowie eine Zusammenfassung der geschichtlichen Entwicklung vom Altertum bis in die heutige Zeit. Außerdem wird ein Blick in die Zukunft gewagt, welche Konzepte, Methoden und Entwicklungen in der magistralen Arzneimittelherstellung von Dermatika wünschenswert, realistisch und umsetzbar wären.

Aus der Recherche über die historischen Ursprünge der Salben, Cremes, Gele und Pasten und ihrer Bewertung und Etablierung bis in die heutige Zeit geht hervor, dass magistral zubereitete halbfeste Dermatika und insbesondere Salben und Salbengrundlagen schon in der Antike und im frühen Mittelalter eine Rolle in der Externa-Therapie und kurzzeitig auch zum Kurieren innerer Krankheiten spielten, auch wenn der Ärzt*innen- und Apotheker*innenberuf vor Mitte des 13. Jahrhunderts noch keine eindeutige Trennung innehatte. Auch in Bezug auf die Stoffe, welche zur Herstellung der halbfesten Dermatika verwendet wurden, konnten nach sehr ungewöhnlichen Inhaltsstoffen von der Zeit der römischen Kaiser bis in die Antike schließlich bestimmte Präferenzen bzgl. tierischer und pflanzlicher Grundlagen beobachtet werden. Auch heute noch verwendeten Inhaltsstoffe wie Lanolin wird ein Fortbestehen von der altgriechischen und altrömischen Literatur bis in die Arzneibücher des 18. Jahrhunderts nachgesagt; schon damals wurde die Stabilitätsproblematik in Grundzügen erkannt. Ab dem 17. Jahrhundert entwickelten sich immer umfangreichere Arzneibücher, in welchen vor allem Salben durchgehend vertreten waren. Die Etablierung neuer Salbengrundstoffe wie Vaseline und der Rückzug pflanzlicher Wirkstoffe aufgrund neuer Erkenntnisse über verwendbare anorganische Stoffe markierte einen Wendepunkt der Moderne. Trotzdem zweifelte man schon damals an der Unbedenklichkeit der Verwendung von Paraffinen im Dermalbereich – eine Problematik, welche bis in die Gegenwart aktuell ist.

Die in dieser Arbeit durchgeführte Literaturrecherche umfasste die gegenwärtigen wirtschaftlichen und rechtlichen Hintergründe der magistralen Arzneimittelherstellung von Dermatika sowie die alltägliche Praxis bzgl. Herstellung und Verwendung halbfester Dermatika. Auch in Österreich stellt die individuelle magistrale Anfertigung insbesondere aufgrund fehlender Dosierungen und Darreichungsformen für Kinder eine der relevantesten Gründe für die Berechtigung der magistralen Anfertigung dar. Spezifisch dafür kann die Etablierung eines Kompendiums für die häufigsten magistral hergestellten Rezepturen für Kinder als Musterbeispiel für interprofessionelle Zusammenarbeit hervorgehoben werden. Die generelle Wichtigkeit und Relevanz der magistralen Zubereitungen spiegelt sich außerdem in den fast 50% der ärztlichen Verschreibungen bei Hautkrankheiten wider; genaue Daten zur spezifischen Verschreibung halbfester Dermatika sind nicht vorhanden.

Die Analyse der juristischen Regelungen zeigt, dass grundsätzlich Forderungen nach einheitlicher und qualitativ hochwertiger Herstellung magistraler Rezepturen in

der Gesetzgebung existieren: sowohl die Apothekenbetriebsordnung als auch das Arzneibuchgesetz verlangen nach den höchsten Herstellungsstandards „nach Stand der Wissenschaft“. Diese offen formulierte Anforderung lässt Interpretationsspielraum zu. Im Gegensatz dazu ist die Plausibilitätsprüfung der magistral hergestellten Rezepturen in Deutschland standardisiert und mittlerweile etabliert. Es wäre wünschenswert, auch im österreichischen Apothekenwesen einheitliche Standards gesetzlich festzulegen und zu etablieren, um international gleichwertige Wissens- bzw. Qualitätsstandards zu etablieren. Qualitätsstandards, die sich im Grundsatz an *Good Manufacturing Practice*-Vorgaben orientieren, sind für die österreichische magistrale Herstellungspraxis nicht von heute auf morgen umsetzbar. Allerdings wäre eine verstärkte Orientierung an standardisierten Herstellungsprotokollen wie dem NRF bzw. die Etablierung einheitlicher und interprofessionell erarbeiteter Kompendien wie jenes des *Juniormed*®-Projekts ein wichtiger Schritt. Dies würde auch individuelle Interpretationen der Qualitätsstandards verringern. Grundsätzlich gibt es zwar zahlreiche Regelungen, die formell eine genaue Qualitätsüberprüfung vor und während der Herstellung einer magistralen Rezeptur fordern, allerdings fehlen hierzu standardisierte Vorgaben. Es wäre ein effektiver und effizienter Ansatz, solche Vorgaben zu entwickeln und rechtlich festzulegen, die der spezifischen Arbeitssituation in öffentlichen Apotheken in Österreich Rechnung tragen und eine Umsetzung im Alltag ermöglichen.

Abschließend steht für mich fest, dass es für den Erhalt hochqualitativer magistraler Rezepturen sehr wichtig ist, sich durch regelmäßige Fortbildungen und den interprofessionellen Austausch mit (Haut)-Ärzt*innen weiterzubilden, um auftretenden Probleme in Bezug auf Stabilität, rezeptierbaren pH-Bereich, Allergisierung, Inkompatibilitäten, Dosierungsfehler oder grundsätzlich obsoletere Rezepturen bei magistral hergestellten Dermatika kompetent entgegenzutreten zu können. Dies findet in Form der Kammerinfos der österreichischen Apothekerkammer durchaus schon statt. Allerdings wäre gemeinsam mit regionalspezifischen interdisziplinär erarbeiteten Leitlinien auch eine lokal sinnvolle Vorgangsweise zu etablieren, die Zeitaufwand und Missverständnisse in der Kommunikation zwischen Pharmazeut*innen und Ärzt*innen reduzieren würde. Im Unterschied zu den Ansprüchen an magistral hergestellte Ocularia wären die Qualitätsanforderungen an halbfeste Dermatika weniger umfangreich und daher leichter zu realisieren. Eine forcierte Entwicklung in Richtung *Good Manufacturing* bzw. *Compounding Practice* ist meiner Meinung nach (noch) nicht national umsetzbar, da die Architektur, Ausstattung und Wirtschaftlichkeit der österreichischen Apotheken sehr fluktuiert und schwer zu vereinheitlichen ist. Interessant wäre außerdem, wie österreichische Pharmazeut*innen forcierten Qualitätsanforderungen in der magistralen Rezeptur der halbfesten Dermatika gegenüberstehen. Generell war zur Qualitätssicherung in Bezug auf magistral hergestellte halbfeste Dermatika wenig regionalspezifische österreichische Literatur zu finden.

Ein interessanter Aspekt ist weiters die immer mehr in den Mittelpunkt rückende Art und Herkunft von Inhaltsstoffen und deren Gewinnung bzw. Herstellung für industriell, aber auch magistral hergestellte Rezepturen. Durch die Erarbeitung der Palmöl-Problematik, die Problematik der Abbaubarkeit von Tensiden oder der Verwendung von Paraffinen in halbfesten Dermatika wird klar, dass hier ein Umdenken

in eine nachhaltigere Richtung gefordert wird. Alternative Edukte sowie Produktionswege wie etwa die der abbaubaren Bio-Tenside, Bio-Konservierungsstoffe sowie die verwendeten Inhaltsstoffe zertifizierter Naturkosmetik zeigen, dass Alternativen existieren und auch wirtschaftlich umsetzbar sind, auch wenn die Zertifizierung von Naturkosmetik oft unübersichtlich scheint. Daher ist auch hier eine einheitliche Norm für den Qualitätsnachweis der Produkte gefordert.

Relevant für die Zukunft ist auch die Diskussion der Existenz bzw. Etablierung von Compounding Pharmacies, wie sie in England oder den USA bereits existieren, falls der Stellenwert der magistralen Rezeptur in Zukunft zunimmt. Auch aktuelle Entwicklungen wie der Fokus auf nachhaltige Gewinnung bzw. Herstellung von Rohstoffen könnten Eingang in die magistrale Arzneimittelherstellung von Dermatika finden, um den Bedürfnissen jüngerer Generationen Rechnung zu tragen. Eine generelle berufliche Spezialisierung in Richtung Galenik, um Rezepturproblemen mit einem einheitlichen Ansatz auf hohem fachlichem Niveau zu begegnen, wäre etwa die Ausbildung von Fachapotheker*innen im Bereich der pharmazeutischen Technologie und Galenik nach deutschem Vorbild. Das Fachpersonal könnte die Herstellung magistral angefertigter Rezepturen für andere Apotheken übernehmen, welche den Produktionsstandards aus strukturellen oder wirtschaftlichen Gründen nicht entsprechen können. Auch eine völlige Delegation der Herstellung an pharmazeutische Ingenieur*innen bzw. Techniker*innen ist nicht auszuschließen, allerdings wäre hierfür schon im universitären Curriculum ein stärkerer Fokus auf pharmazeutische Technologie notwendig.

9 Abstract

In der öffentlichen Apotheke ist die Herstellung von magistralen Zubereitungen eine wichtige Kernaufgabe des Apothekenalltags. Gerade in Österreich erfreuen sich die halbfesten Dermatika in der Magistralrezeptur besonderer Beliebtheit, was sich auch in der Etablierung verschiedener, teilweise sehr regionalspezifischer Fertigarzneimittelgrundlagen widerspiegelt. In der vorliegenden Arbeit sollen Leser*innen in die Thematik der halbfesten Dermatika in Österreich eingeführt werden. Anhand der durchgeführten Literaturrecherche wird herausgearbeitet, wie sich halbfeste Dermatika und auch Kosmetika in Österreich historisch etabliert haben und zu ihrem heutigen Stand gekommen sind, welche Vor- und Nachteile, Probleme und Herausforderungen im aktuellen Alltag in der magistralen Rezeptur und darüber hinaus bestehen und welche Konzepte, Methoden und Entwicklungen für die Zukunft wünschenswert und realisierbar wären. Dazu wurde zunächst ein kompakter chronologisch-historischer Überblick sowie eine systematische Einführung in die Definitionen der halbfesten Dermatika sowie der verwendeten Hilfsstoffe gegeben. Nach einer umfassenden Analyse der aktuellen Situation, regelmäßig auftretender Probleme in der Formulierung sowie Hinweisen auf rechtliche und wirtschaftliche Hintergründe wird evaluiert, welche Trends, Innovationen und Veränderungen einen Einfluss auf die österreichische Magistralrezeptur im Dermalbereich haben könnten.

In public pharmacies in Austria, the production of „magistral preparations“ is an important subject of the pharmacists' daily routine. Individually produced semi-solid dermal preparations are particularly popular, which is also reflected in the establishment of various, partly very regionally specific ready-to-use cream bases for incorporation of drugs.

In the present work the readers are introduced to the topic of semi-solid dermal preparations in Austria. By means of the conducted literature research a historical overview of the development of dermal preparations in Europe and the Austrian region is given. It is demonstrated how the use of ointments has changed over decades, what options and advantages they offer, what disadvantages and problems we encounter and what challenges exist in pharmaceutical compounding in Austrian pharmacies today when it comes to semi-solid dermal preparations.

It is discussed which concepts, methods and developments would be desirable and realistic for the future of pharmaceutical compounding of dermatics.

For this purpose, first a compact chronological-historical overview as well as a systematic introduction to the definitions of semi-solid dermatics and excipients are given. After a comprehensive analysis of the current situation, regularly occurring problems in formulation are presented and discussed, and reference to the legal and economic background is made. Finally, it is discussed which trends, innovations and changes could have an influence on pharmaceutical compounding in Austria in the dermal sector and how current shortcomings could be overcome.

10 Quellenangaben

- [1] L. N. Magner and O. J. Kim, *A history of medicine*, CRC Press, 2017.
- [2] M. Sgantzos, G. Tsoucalas, M. Karamanou, S. Giatsiou, I. Tsoukalas, and G. Androustos, Hippocrates on Pediatric Dermatology, *Pediatr. Dermatol.*, vol. 32, 600-603, 2015, doi: 10.1111/pde.12626.
- [3] F. Saliu, F. Modugno, M. Orlandi, and M. P. Colombini, HPLC-APCI-MS analysis of triacylglycerols (TAGs) in historical pharmaceutical ointments from the eighteenth century, *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 401, 1785-1800, 2011, doi: 10.1007/s00216-011-5179-9.
- [4] R. Jones, Prologue: Honey and healing through the ages, *J. ApiProduct ApiMedical Sci.*, vol. 1, 2-5, 2009, doi: 10.3896/ibra.4.01.1.02.
- [5] G. Stiehler-Alegría, "Hatte die Zootheapie ägyptischer und babylonischer Pharmakopoen Einfluss auf die "Dreck-apotheke", *Isimu*, vol. 10, 183-201, 2007.
- [6] R. Voigt, *Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf*, Deutscher Apotheker Verlag, 2006.
- [7] O. Liebreich, Note on the employment of impure Lanolin (Oesypus) as an external application in classical times, *Glasgow Med. J.*, vol. 34, 97-99, 1890.
- [8] Wollwachs DAB IV Kommentar,
<http://www.lanolin.de/neu/deutsch/dab4kom.php> (accessed Feb. 13, 2021).
- [9] B. Matthäus and E. W. Münch, *Warenkunde Ölpflanzen/Pflanzenöle*, Clenze: Agrimedia Verlag, 2009.
- [10] S. Krist, *Lexikon der pflanzlichen Fette und Öle*, Springer-Verlag, 2013.
- [11] A. Wasilewski, Parfümfläschen oder Berührungsreliquie?, *Carinthia I*, 163, 1990.
- [12] 750 Jahre Apothekerberuf - vom Kräuterkundigen zum Arzneimittelexperten, *Österreichische Apotheker-Zeitung*, vol. 12, 1991.
- [13] K. Ganzinger, Salben und Salbengrundlagen in den österreichischen Arzneibüchern zwischen 1570 und 1960, *Sci. Pharm.*, vol. 34, 1966.
- [14] F. A. Simon, *Kritische Geschichte des Ursprungs, der Pathologie und Behandlung der Syphilis: Tochter und wiederum Mutter des Aussatzes*, Hoffmann und Campe, 1857.
- [15] K. Ganzinger, Zur Geschichte der Pharmazie Über einige Neuerungen in den Pharmakopöen seit dem Ende des 18. Jahrhunderts, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, vol. 101, 1961, <http://publikationsserver.tu-braunschweig.de/get/65250>, (accessed Feb. 10, 2021).
- [16] E. Lesky, Von den Ursprüngen des therapeutischen Nihilismus, *Sudhoffs Arch. Gesch. Med. Naturwiss.*, vol. 44, 1-20, 1960, <http://www.jstor.org/stable/20774620>, (accessed Jul. 23, 2021).
- [17] F. Pitha, Chirurgie, *Vierteljahrschrift für die Prakt. Heilkd.*, 331, 1844. [Bestände aus ÖNB-Archiv]

- [18] Kraus and Pichler, Klinik für Hautkrankheiten des Prof. Hebra - Lupus vulgaris, *Allgemeine Wiener medizinische Zeitung*, 2-3, 1857. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [19] Kraus and Pichler, Klinik für Hautkrankheiten des Prof. Hebra - Erythem und Roseola, *Allgemeine Wiener medizinische Zeitung*, 4, 1860. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [20] [unbekannt], Briefkasten der Redaction, *Drogisten Zeitung: Organ des Allgemeinen Österreichischen Drogistenvereines*, 10, 1902. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [21] S. Alexander *et al.*, Correspondenzen und Berichte - Originalbericht der 'Heilkunde,' *Die Heilkunde. Monatsschrift für praktische Medicin*, 113, 1899. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [22] [unbekannt], Dermatologie und Syphilidologie - Die chirurgische Behandlung des chronischen Ekzems, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1263-1264, 1886. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [23] B. Kraus, Wochenchronik, *Allgemeine Wiener medizinische Zeitung*, 12, 1875. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [24] H. Auspitz, Zur Therapie der Hautkrankheiten, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1455-1456, 1883. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [25] R. Reissmann, Ueber Pathologie und Therapie der Otitis externa, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 361-362, 1902. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [26] Offizielles Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 23, 1903. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [27] H. Pässler, Akute Bleivergiftung bei Ekzem nach Behandlung mit Diachylonsalbe, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 525-526, 1894. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [28] Prof. Dr. Sigmund, Das von mir geübte Verfahren der Einreibungskur mit grauer Salbe bei Syphilis, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 577-578, 1856. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [29] V. Kletzinsky, Pia desideria in 'partibus' pharmacopoeae VI, *Pharmaceutische Post*, 2, 1874. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [30] R. H. Major, Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert . Erna Lesky, *Isis*, vol. 57, 146-148, 1966, doi: 10.1086/350108.
- [31] E. Zabawski, Popular petrolatum, *Tribol. Lubr. Technol.*, vol. 71, 2015.
- [32] M. Kaposi, Pathologie und Therapie einzelner Hautkrankheiten. 'Vaseline' und 'Unguentum Vaselini plumbicum,' *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 28, 441, 1878.
- [33] K. Schwandt, Alte und neue Salbengrundlagen, *Deutsche Apotheker-Zeitung*, vol. 97, 661, 1957.
- [34] A. Kremel, Viscoses Natur-Vaselin der Firma G. Hell & Comp. in Troppau, *Pharm. Post*, vol. 21, 725, 1888.
- [35] O. Liebreich, Über das Lanolin, eine neue Salbengrundlage, *Berliner Klin.*

- Wochenschrift*, vol. 22, 761, 1885.
- [36] Neue Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, *Pharmazeutische Post*, 5, 1917. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [37] H. Heger, Die neuen Arzneimittel und Erlässe des II. Halbjahres 1916, *Pharmazeutische Post*, 12-13, 1918. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [38] [unbekannt], Wünsche für die neue Ausgabe des Arzneibuches, *Pharmazeutische Post*, 350, 1917. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [39] E. Richter, Vorschriften. Lac. Zinci und Cremor Zinci, *Pharmazeutische Post*, 810, 1918. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [40] [unbekannt], Handelszeitung. Aus dem Geschäftsberichte von Philipp Röder - Bruno Raabe A.G., *Pharmazeutische Post*, 226-227, 1917. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [41] [unbekannt], Eingesandte Preislisten, Berichte etc., *Österreichische Zeitschrift für Pharmacie*, 114, 1917. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [42] O. Werler, Zeitungsschau. Über die moderne Behandlung der Schuppenflechte im Königreich Bad Nenndorf, insbesondere mit radioaktiven starken Schwefelbädern und Cignolinkuren., *Wiener Klinische Rundschau*, 140, 1919. [Bestände aus ÖNB-Archiv]
- [43] *Europäisches Arzneibuch*. Deutscher Apotheker Verlag, 2006.
- [44] G. Wolf, *Rezepturen: Probleme erkennen, lösen, vermeiden*, Deutscher Apotheker Verlag, 2012.
- [45] A. Ziegler, *Rezeptur-Retter: Problemrezepturen erkennen - Rezepturprobleme vermeiden*, Deutscher Apotheker Verlag, 2018.
- [46] C. Garbe and H. Reimann, *Dermatologische Rezepturen. Schlüssel zur individualisierten topischen Therapie - Praxis der einfachen und sicheren Verschreibung mittels NRF-Kürzel*, Georg Thieme Verlag, 2005.
- [47] U. Fischer and K. Schüler, *Rezeptur - Qualität in 7 Schritten*. Deutscher Apotheker Verlag, 2016.
- [48] H. Morton, *Morton's The Nurse Dictionary*, Faber & Faber, 1957.
- [49] W. A. N. Dorland, *Dorland's Medical Dictionary*, W.B. Saunders, 1974.
- [50] C. L. Winek, History of excipient safety and toxicity, *Drugs Pharm. Sci.*, vol. 103, 59-72, 2000.
- [51] S. C. Sweetman, *Martindale: the complete drug reference*, Pharmaceutical Press, 2011.
- [52] G. Schwedt and G. Schwedt, Pharmazeutische Hilfsstoffe: Funktionen und Verwendung, *Einführung in die pharmazeutische Chemie*, 9-20, Springer, 2019.
- [53] M. Kumar, R. Bhatia, and R. K. Rawal, Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 157, 122-136, 2018, doi: 10.1016/j.jpba.2018.05.023.
- [54] P. H. List, *Arzneiformenlehre*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1985.

- [55] H. Janistyn, Taschenbuch der modernen Parfümerie und Kosmetik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1966, doi: 10.1002/lipi.19660680820.
- [56] P. C. Schmidt, *Pharmazeutische Hilfsstoffe : Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte*, Govi-Verlag, 2013.
- [57] F. A. Andersen, Final Report on the Safety Assessment of Sodium Sulfite, Potassium Sulfite, Ammonium Sulfite, Sodium Bisulfite, Ammonium Bisulfite, Sodium Metabisulfite and Potassium Metabisulfite, *International Journal of Toxicology*, vol. 22, 63-88, 2003 doi: 10.1080/10915810305077x.
- [58] M. Z. Fiume, Final report on the safety assessment of tocopherol, tocopheryl acetate, tocopheryl linoleate, tocopheryl linoleate/oleate, tocopheryl nicotinate, tocopheryl succinate, dioleoyl tocopheryl methylsilanol, potassium ascorbyl tocopheryl phosphate, and tocophersolan, *International Journal of Toxicology*, vol. 21, 51-116, 2002, doi: 10.1080/10915810290169819.
- [59] P. H. List and L. Hörhammer, *Tenside*, Springer, 1977.
- [60] K. H. Bauer, *Pharmazeutische Technologie : mit Einführung in die Biopharmazie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2012.
- [61] M. Hussain Asim, M. Ijaz, A. C. Rösch, and A. Bernkop-Schnürch, Thiolated cyclodextrins: New perspectives for old excipients, *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 420. Elsevier, doi: 10.1016/j.ccr.2020.213433.
- [62] T. Agner and P. Elsner, Sodium lauryl sulfate: a never ending story?, *Br. J. Dermatol.*, vol. 183, 13, 2020, doi: 10.1111/BJD.18787.
- [63] Y. Takagi *et al.*, A new formula for a mild body cleanser: sodium laureth sulphate supplemented with sodium laureth carboxylate and lauryl glucoside, *International Journal of Cosmetic Science*, vol. 36, 305-311, 2014, doi: 10.1111/ics.12127.
- [64] S. Fukushima and M. Yamaguchi, The effect of cetostearyl alcohol in cosmetic emulsions, *Cosmet. Toilet.*, vol. 98, 89-102, 1983.
- [65] T. de Vringer, J. G. H. Joosten, and H. E. Junginger, A study of the gel structure in a nonionic O/W cream by differential scanning calorimetry, *Colloid Polym. Sci.*, vol. 264, 691-700, 1986, doi: 10.1007/BF01469530.
- [66] DAC/NRF: DAC/NRF-Rezepturhinweis: Tenside - Netzmittel, Emulgatoren und Solubilisatoren, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=1086 (accessed Feb. 24, 2021).
- [67] E. W. Clark, The Water Absorption Properties of Lanolin, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, vol. 22, 421-437, 1971.
- [68] U. Tsoler and G. Broze, *Handbook of detergents*, Marcel Dekker, 1999.
- [69] DAC/NRF. Allgemeine Hinweise. 1.6 Dermatika - Zubereitungen zur kutanen Anwendung. 1.6.2 Hygiene und Konservierung, <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=90>, (accessed Jul. 23, 2021).
- [70] K. Seidel, *Rezepturen konservieren*,

- <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-43-2015/rezepturen-konservieren> (accessed Mar. 01, 2021).
- [71] GD Gesellschaft für Dermopharmazie, *Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen*, 2009, https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2013/GD_Wirkstoffdossiers_30.08.2013.pdf, (accessed Jul. 23, 2021).
- [72] RIS - Apothekenbetriebsordnung 2005 - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 02.02.2021, <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947> (accessed Feb. 02, 2021).
- [73] RIS - Arzneibuchgesetz 2012 - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 02.02.2021, <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20007828> (accessed Feb. 02, 2021).
- [74] P. Staubach and M. Metz, Magistral formulations and pruritus therapy - What is established, what is confirmed, what is new?, *JDDG - J. Ger. Soc. Dermatology*, vol. 11, 1049-1055, 2013, doi: 10.1111/ddg.12230.
- [75] GD Gesellschaft für Dermopharmazie, *Interview: Magistrale Rezepturen*, https://www.gd-online.de/german/originals_d/interview2000_d.htm (accessed Feb. 01, 2021).
- [76] Österreichische Apothekerkammer, *Apotheke in Zahlen*, 2020, <https://www.apothekerkammer.at/fileadmin/WirtschaftsAbt/ApothekeinZahlen2020.pdf>
- [77] Y. Bouwman-Boer, V. Fenton-May, and P. Le Bruns, *Practical Pharmaceutics*. Springer International Publishing, 2015.
- [78] Österreichische Apothekerkammer, *Juniormed - Altersgerechte magistrale Arzneimittel*, 2019, www.juniormed.at (accessed Feb. 16, 2021).
- [79] P. Staubach, Sinn und Unsinn der Magistralrezeptur, *Hautarzt*, vol. 65, 180-185, 2014, doi: 10.1007/s00105-013-2656-4.
- [80] M. Gloor, J. Fluhr, K. Thoma, and M. Gloor, Behandlung mit Spezialitäten und Magistralrezepturen, *Dermatologische Externatherapie*, 1-26, Springer, 2000.
- [81] P. Altmeyer, V. Bergmeyer, and W. Wienand, Analyse magistraler Rezepturen von niedergelassenen Dermatologen, *Der Hautarzt*, vol. 48, 12-20, 1997, doi: 10.1007/s001050050540.
- [82] V. Carrer, C. Alonso, M. A. Oliver, and L. Coderch, In vitro penetration through the skin layers of topically applied glucocorticoids, *Drug Test. Anal.*, vol. 10, 1528-1535, 2018, doi: 10.1002/dta.2412.
- [83] G. Birrenbach, Magistralrezepturen im europäischen Vergleich, *Schweizer Apothekerzeitung*, vol. 17, 558-561, 1999.
- [84] L. A. Trissel, L. D. Ashworth, and J. Ashworth, *Trissel's Stability of Compounded Formulations*, The American Pharmacists Association, 2018.

- [85] Der Apothekergesamtvertrag,
<https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.846056&portal=svportal> (accessed Feb. 04, 2021).
- [86] L. Danninger, *Magistrale Rezepturen in Tiroler Apotheken. Analyse - Probleme - Verbesserungsvorschläge*, Diplomarbeit Universität Innsbruck, 2013.
- [87] RIS - Arzneimittelgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 04.02.2021,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441> (accessed Feb. 04, 2021).
- [88] Arzneimittelbetriebe - BASG,
<https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/oeffentliche-register/arzneimittelbetriebe> (accessed Feb. 04, 2021).
- [89] M. Wolfram and G. Putz, Änderungen im ÖAB, *Österreichische Apotheker-Zeitung*, vol. 13, 61, 2019.
- [90] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, *Apothekenvisitationen-Erlass für 2006*. 2005.
- [91] Österreichische Apothekerkammer: Ringversuche,
<https://www.apothekerkammer.at/ueber-uns/apothekerkammerlabor/ringversuche> (accessed Feb. 08, 2021).
- [92] ApBetrO - Verordnung über den Betrieb von Apotheken,
https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html (accessed Feb. 08, 2021).
- [93] Österreichische Apothekerkammer, *Formulae Austriacae (FA)*. Wien: Österreichischer Apothekerverlag, 1970.
- [94] *Neues Formularium Austriacum (NFA)*, Alanova-Verlag GmbH, 2008.
- [95] *Neues Rezeptur-Formularium: Deutscher Arzneimittel-Codex*, Govi-Verlag, Deutsche Apotheker Verlag, 2008.
- [96] H. Reimann, Gestern - Heute - Morgen: Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF®) im DAC, *Pharm. Unserer Zeit*, vol. 39, 274-279, 2010, doi: 10.1002/pauz.201000372.
- [97] DAC/NRF: DAC/NRF-Rezepturhinweis: Erythromycin,
https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=1241#anker1389358 (accessed Mar. 02, 2021).
- [98] A. Nast *et al.*, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG): Behandlung der Akne, 2010.
- [99] C. Valenta, *Vorlesungsunterlagen Magistrale Arzneimittelherstellung*, 110-112, 2019.
- [100] [Inhaber*in unbekannt], Foto: *Falsch deklarierte Phasenlage bei der Fertiggrundlage Ultrasicc® infolge eines Vertriebswechsels*, 2021.
- [101] Bayer Austria Ges.m.b.H., *Die magistrale Rezeptur*, 54, 2017.
- [102] M. A. McGowan, A. Scheman, and S. E. Jacob, Propylene Glycol in Contact Dermatitis: A Systematic Review, *Dermatitis*, vol. 29, 6-12, 2018, doi:

10.1097/DER.0000000000000307.

- [103] S. C. Lalla *et al.*, Patch Testing to Propylene Glycol: The Mayo Clinic Experience, *Dermatitis*, vol. 29, 200-205, 2018, doi: 10.1097/DER.0000000000000393.
- [104] T. G. Warshaw and F. Herrmann, Studies of skin reaction to propylene glycol, *J. Invest. Dermatol.*, vol. 19, 423-430, 1952, doi: 10.1038/jid.1952.118.
- [105] R. J. Trancik and H. I. Maibach, Propylene glycol: irritation or sensitization?, *Contact Dermatitis*, vol. 8, 185-189, 1982, doi: 10.1111/j.1600-0536.1982.tb04180.x.
- [106] S. E. Jacob, A. Scheman, and M. A. McGowan, Propylene Glycol, *Dermatitis*, vol. 29, 3-5, 2018, doi: 10.1097/DER.0000000000000315.
- [107] A. P. Kaplan, Drug-induced skin disease, *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 74, 573-579, 1984, doi: 10.1016/0091-6749(84)90109-X.
- [108] P. González-Muñoz, L. Conde-Salazar, and S. Vañó-Galván, Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products, *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 105, 822-832, 2014, doi: 10.1016/j.adengl.2014.09.007.
- [109] A. C. De Groot, Fatal attractiveness: The shady side of cosmetics, *Clin. Dermatol.*, vol. 16, 167-179, 1998, doi: 10.1016/S0738-081X(97)00179-X.
- [110] B. Díaz Ley, F. Heras Mendaza, and L. Conde-Salazar Gómez, Parabenos: ¿Mito o realidad?, *Piel*, vol. 21, 231-240, 2006, doi: 10.1016/S0213-9251(06)72476-5.
- [111] B. Dréno, T. Zuberbier, C. Gelmetti, G. Gontijo, and M. Marinovich, Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 33, 15-24, 2019, doi: 10.1111/jdv.15944.
- [112] A. C. De Groot, Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru)-A critical review of the literature and assessment of the significance of positive patch test reactions and the usefulness of restrictive diets, *Contact Dermatitis*, vol. 80, 335-353 2019, doi: 10.1111/cod.13263.
- [113] P. Bonnevie, Harze-Balsame, namentlich Kolophonium, Dammer (Heftpflaster), Perubalsam, Shellack, Kautschuk, *Aethiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten*, 153-185, Nyt Nordisk Forlag, 1939.
- [114] DAC/NRF: DAC/NRF-Rezepturhinweis: Perubalsam, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=333 (accessed Mar. 08, 2021).
- [115] H. Reimann, Emulgiervermögen von Wollwachsalkoholsalbe, *Pharm. Ztg.*, vol. 138, 114-115, 1993.
- [116] G. Wolf, Kombinationen in Rezepturen hinterfragen, *Deutsche Apothekerzeitung* vol. 38, 50, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2010/daz-38-2010/kombinationen-in-rezepturen-hinterfragen> (accessed Mar. 09, 2021).
- [117] H. Fehrmann, Topische Antimykotikum-Kortikoid-Kombinationen bei Hautmykosen?, https://www.arznei-telegramm.de/html/2012_01/1201012_02.html (accessed

- Mar. 09, 2021).
- [118] A. Ziegler, Was tun, wenn der Wirkstoff ausfällt?, *Deutsche Apothekerzeitung*, vol. 24, 56, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-24-2018/was-tun-wenn-der-wirkstoff-ausfaellt> (accessed Mar. 10, 2021).
- [119] *Österreichisches Arzneibuch*. Verlag Österreich, 2020.
- [120] DAC/NRF: DAC/NRF-Rezepturhinweis: Bleipflaster, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=51 (accessed Mar. 11, 2021).
- [121] DAC/NRF: DAC/NRF-Rezepturhinweis: Triethanolamin, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=1225#anker966879 (accessed Mar. 11, 2021).
- [122] ABDA, *Neues Rezeptur Formularium (NRF) Stammzubereitungen: Harnstoff-Stammverreibung 50%*, Govi Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 2006.
- [123] [unbekannt], Problemrezeptur mit Harnstoff, *Deutsche Apothekerzeitung*, vol. 16, 63, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-16-2004/uid-11797> (accessed Mar. 12, 2021).
- [124] R. Sarkar, I. Podder, N. Gokhale, S. Jagadeesan, and V. K. Garg, Use of vegetable oils in dermatology: an overview, *International Journal of Dermatology*, vol. 56, 1080-1086, 2017, doi: 10.1111/ijd.13623.
- [125] M. Colchester, S. Chao, J. Dallinger, H. E. P. Sokhannaro, D. Vo Thai, and J. Villanueva, *Oil Palm Expansion in South East Asia: trends and implications for local communities and indigenous peoples*, Forest Peoples Programme, 2011.
- [126] E. Gesteiro *et al.*, Palm Oil on the Edge, *Nutrients*, vol. 11, 2019, doi: 10.3390/nu11092008.
- [127] H. Rosner, Palm oil is destroying rainforests. But try going a day without it, *National Geographic Online*, 2018, <https://www.nationalgeographic.com/environment/article/palm-oil-destroying-rainforests-household-items> (accessed Mar. 15, 2021).
- [128] L. Neme, Endangered Orangutans Gain From Eco-Friendly Shifts in Palm Oil Market, *National Geographic Online*, 2014 <https://www.nationalgeographic.com/science/article/141009-orangutans-palm-oil-malaysia-indonesia-tigers-rhinos> (accessed Mar. 16, 2021).
- [129] G. B. Snashall and H. M. Poulos, Oreos Versus Orangutans: The Need for Sustainability Transformations and Nonhierarchical Polycentric Governance in the Global Palm Oil Industry, *Forests*, vol. 12, 252, 2021, doi: 10.3390/f12020252.
- [130] H. Swarna Nantha and C. Tisdell, The orangutan-oil palm conflict: Economic constraints and opportunities for conservation, *Biodiversity and Conservation*, vol. 18, 487-502, 2009, doi: 10.1007/s10531-008-9512-3.
- [131] V. Steinmetz and K. Vandenhole, Palmöl: Nachhaltigerer Anbau in Thailand, *Der Spiegel Online*,

- <https://www.spiegel.de/wirtschaft/unternehmen/palmoel-nachhaltigerer-anbau-in-thailand-a-1185300.html> (accessed Mar. 22, 2021).
- [132] H. Stadlober, Thailands Problem mit dem Palmöl, Die Presse Online, <https://www.diepresse.com/1260389/thailands-problem-mit-dem-palmol> (accessed Mar. 22, 2021).
- [133] RSPO Certification, RSPO - Roundtable on Sustainable Palm Oil, <https://rspo.org/certification#how-certification-works> (accessed Mar. 22, 2021).
- [134] K. M. Carlson *et al.*, Effect of oil palm sustainability certification on deforestation and fire in Indonesia, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 115, 121–126, 2018, doi: 10.1073/pnas.1704728114.
- [135] [unbekannt], Meo Carbon Solutions Team and Forum Nachhaltiges Palmöl, *Der Palmölmarkt in Deutschland im Jahr 2015 - Endbericht*, 2016, https://www.forumpalmoel.org/imglib/downloads/20160927_Palmoel-in-Deutschland_Endbericht.pdf, (accessed Jul.23, 2021)
- [136] Greenwashing - Definition, Gabler Wirtschaftslexikon, Online Artikel, <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/greenwashing-51592> (accessed Mar. 22, 2021).
- [137] POIG Members | Palm Oil Innovation Group, <http://poig.org/about-the-palm-oil-innovation-group/poig-members/> (accessed Mar. 22, 2021).
- [138] S. A. B. Choiruzzad, A. Tyson, and H. Varkkey, The ambiguities of Indonesian Sustainable Palm Oil certification: internal incoherence, governance rescaling and state transformation, *Asia Eur. J.*, 1-20, 2021, doi: 10.1007/s10308-020-00593-0.
- [139] R. Cazzolla Gatti, J. Liang, A. Velichevskaya, and M. Zhou, Sustainable palm oil may not be so sustainable, *Sci. Total Environ.*, vol. 652, 48-51, 2019, doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.222.
- [140] S. Ellsäßer, *Körperpflegekunde und Kosmetik*. Springer, 2020.
- [141] B. Chuberre, E. Araviiskaia, T. Bieber, and A. Barbaud, Mineral oils and waxes in cosmetics: an overview mainly based on the current European regulations and the safety profile of these compounds, *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 33, 5-14, 2019, doi: 10.1111/jdv.15946.
- [142] T. Petry *et al.*, Review of data on the dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications, *Toxicology Letters*, vol. 280, 70-78, 2017, doi: 10.1016/j.toxlet.2017.07.899.
- [143] Commission Regulation (EU) on cosmetic products No 1223/2009, 2009, https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation_en, (accessed Jul. 23, 2021).
- [144] Hochraffinierte Mineralöle in Kosmetika: Gesundheitliche Risiken sind nachzeitigem Kenntnisstand nicht zu erwarten: Aktualisierte Stellungnahme Nr. 008/2018 des BfR vom 19. Februar 2018, *BfR-Stellungnahmen*, 2018, doi: 10.17590/20180219-123914.
- [145] M. Bekker, N. R. Louw, V. J. Jansen Van Rensburg, and J. Potgieter, The

- benefits of Fischer-Tropsch waxes in synthetic petroleum jelly, *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 35, 99-104, 2013, doi: 10.1111/ics.12011.
- [146] V. Wohlgemuth, Zum Abschminken. Plastik in Kosmetik: Ergebnisse des Greenpeace Kosmetik-Reports, 2021, <https://www.greenpeace.de/sites/www.greenpeace.de/files/publications/greenpeace-e01301-report-mikroplastik-kosmetik.pdf>, (accessed Jul. 23, 2021).
- [147] Europäisches Parlament und der Rat, "Verordnung (EG) Nr. 648/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 über Detergenzien, *Amtsblatt der Eur. Union*, vol. L104/1, 35, 2004.
- [148] I. Effendy and H. I. Maibach, Surfactants and experimental irritant contact dermatitis, *Contact Dermatitis*, vol. 33, 217-225, 1995.
- [149] S. Afida *et al.*, Biodegradability of palm-based lubricants, *Journal of Oil Palm Research*, vol. 27, 425-432, 2015.
- [150] A. Behr and T. Seidensticker, *Einführung in die Chemie nachwachsender Rohstoffe*. Springer, 2018.
- [151] S. A. Adu, P. J. Naughton, R. Marchant, and I. M. Banat, Microbial Biosurfactants in Cosmetic and Personal Skincare Pharmaceutical Formulations, *Pharmaceutics*, vol. 12, 1099, 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12111099.
- [152] D. Santos, R. Rufino, J. Luna, V. Santos, and L. Sarubbo, Biosurfactants: Multifunctional Biomolecules of the 21st Century, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, 401, 2016, doi: 10.3390/ijms17030401.
- [153] N. Lourith and M. Kanlayavattanakul, Natural surfactants used in cosmetics: glycolipids, *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 31, 255-261, 2009, doi: 10.1111/j.1468-2494.2009.00493.x.
- [154] A. Varvaresou and K. Iakovou, Biosurfactants in cosmetics and biopharmaceuticals, *Lett. Appl. Microbiol.*, vol. 61, 214-223, 2015, doi: 10.1111/lam.12440.
- [155] S. Vijayakumar and V. Saravanan, Biosurfactants-types, sources and applications, *Res. J. Microbiol.*, vol. 10, 181-192, 2015, doi: 10.3923/jm.2015.181.192.
- [156] R. Sahnoun *et al.*, Evaluation of Bacillus subtilis SPB1 lipopeptide biosurfactant toxicity towards mice, *Int. J. Pept. Res. Ther.*, vol. 20, 333-340, 2014, doi: 10.1007/s10989-014-9400-5.
- [157] P. J. Naughton, R. Marchant, V. Naughton, and I. M. Banat, Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries, *Journal of Applied Microbiology*, vol. 127, 12-28, 2019, doi: 10.1111/jam.14243.
- [158] E. Gharaei-Fathabad, Biosurfactants in pharmaceutical industry: A mini-review, *Am. J. Drug Discov. Dev.*, vol. 1, 58-69, 2011, doi: 10.3923/ajdd.2011.58.69.
- [159] Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe: Rohstoffe/Herstellung, Online Artikel, <https://www.fnr.de/index.php?id=2286&spalte=1> (accessed Mar. 17, 2021).
- [160] R. Kühl and V. Hart, Heft 34 UFOP-Schriften: Marktstruktur und

Verwendungsanalyse von Öl- und Eiweißpflanzen - Endbericht, 2010.

- [161] [unbekannt], Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Industrielle, stoffliche Nutzung nachwachsender Rohstoffe. Sachstandsbericht zum Monitoring „Nachwachsende Rohstoffe, 2006, <https://dserver.bundestag.de/btd/16/072/1607247.pdf>, (accessed Jul. 23, 2021).
- [162] V. M. D. Holzer, GMP-Aspekte in der öffentlichen Apotheke im Hinblick auf die Herstellung magistraler Rezepturen, Masterarbeit Universität Wien, 2019.
- [163] Apotheker-Kampagne: Die Sicherheit und ihr Preis, *Apotheke Adhoc Online Artikel*, <https://www.apotheke-adhoc.de/nc/nachrichten/detail/internationales/apotheke-kampagne-die-sicherheit-und-ihr-preis-oesterreich/> (accessed Mar. 26, 2021).
- [164] Apotheker: Prüfung ja, Dokumentation nein, *Apotheke Adhoc Online Artikel*, <https://www.apotheke-adhoc.de//nachrichten/detail/apothekenpraxis/umfrage-plausibilitaetspruefung-apotheke-wollen-nicht-zusaetzlich-dokumentieren/> (accessed Mar. 26, 2021).
- [165] Plausi lohnt sich, *Apotheke Adhoc Online Artikel*, <https://www.apotheke-adhoc.de//nachrichten/detail/apothekenpraxis/plausi-lohnt-sich-apotheke-rezeptur-apbetro-pharmazie-arzt-salben-zaepfchen/> (accessed Mar. 26, 2021).
- [166] EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex9: Manufacture of liquids, creams and ointments, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx09_en.pdf (accessed Mar. 26, 2021).
- [167] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Hygieneplan für die Herstellung der nichtsterilen Rezepturarzneimittel, 2018, https://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische%0A_Hilfen/Leitlinien/Hygiene-management/FB_Hygienemanagement_Rezeptur.%0Adoc, (accessed Jul. 23, 2021).
- [168] Y. Wiener-Well, M. Galuty, B. Rudensky, Y. Schlesinger, D. Attias, and A. M. Yinnon, Nursing and physician attire as possible source of nosocomial infections, *Am. J. Infect. Control*, vol. 39, 555-559, 2011, doi: 10.1016/j.ajic.2010.12.016.
- [169] F. Schüller and R. Eifler-Bollen, *Hygiene in der Apotheke*, Govi Verlag, 2014.
- [170] J. V. Pergolizzi, S. Labhsetwar, and J. A. Lequang, Compounding Pharmacies: Who is in Charge?, *Pain Pract.*, vol. 13, 253-257, 2013, doi: 10.1111/papr.12033.
- [171] R. Guharoy, J. Noviasky, Z. Haydar, M. G. Fakh, and C. Hartman, Compounding pharmacy conundrum: 'We cannot live without them but we cannot live with them' according to the present paradigm, *Chest*, vol. 143, 896-900, 2013, doi: 10.1378/chest.13-0212.
- [172] J. Gudeman, M. Jozwiakowski, J. Chollet, and M. Randell, Potential risks of pharmacy compounding, *Drugs R D*, vol. 13, 1-8, 2013, doi: 10.1007/s40268-013-0005-9.

- [173] P. Minghetti, D. Pantano, C. G. M. Gennari, and A. Casiraghi, Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe, *Health Policy (New York)*, vol. 117, 328-333, 2014, doi: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010.
- [174] D. J. A. Crommelin and Y. Bouwman-Boer, Pharmacy preparations: Back in the limelight? Pharmacists make up your mind!, *Int. J. Pharm.*, vol. 514, 11-14, 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.031.
- [175] J. de Smidt and H. van Rooij, Human Resources, *Practical Pharmaceutics*, 537-550, Springer International Publishing, 2015.
- [176] Spezialisierungsgebiete - ABDA, <https://www.abda.de/fuer-apotheker/fort-und-weiterbildung/weiterbildung/spezialisierungsrichtungen/spezialisierungsgebiete/> (accessed Mar. 27, 2021).
- [177] Ashland and Cargill to Combine Talents for Biobased Chemical Joint Venture - Press Release, *Online Artikel*, 2007 <http://www.newscom.com/cgi-bin/prnh/20040113/ASHLANDLOGO>, (accessed Mar. 23, 2021).
- [178] O. Rosales-Calderon and V. Arantes, A review on commercial-scale high-value products that can be produced alongside cellulosic ethanol, *Biotechnology for Biofuels*, vol. 12, 240, 2019, doi: 10.1186/s13068-019-1529-1.
- [179] Global Bio-based Propylene Glycol Market 2016-2020 with ADM, Ashland, BASF, Cargill & Oleon Dominating, *Online Artikel*, 2016, <https://www.globenewswire.com/news-release/2016/05/23/842319/0/en/Global-Bio-based-Propylene-Glycol-Market-2016-2020-with-ADM-Ashland-BASF-Cargill-Oleon-Dominating.html> (accessed Mar. 23, 2021).
- [180] S. Khelissa, N. E. Chihib, and A. Gharsallaoui, Conditions of nisin production by *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* and its main uses as a food preservative, *Archives of Microbiology*, vol. 203, 2020, doi: 10.1007/s00203-020-02054-z.
- [181] E. Maurício, C. Rosado, M. Paula Duarte, J. Verissimo, S. Bom, and L. Vasconcelos, Efficiency of Nisin as Preservative in Cosmetics and Topical Products, *Cosmetics*, vol. 4, 2017, doi: 10.3390/cosmetics4040041.
- [182] C. Valenta, A. Bernkop-Schnürch, and C. Teltcher, Nisin, ein potentielles Konservierungsmittel in topischen Zubereitungen, *Pharmazie*, vol. 51, 119-122, 1995.
- [183] P. Yvon, Skin microbiome-friendly cosmetics: Addressing challenges in formulating skincare and product evaluation The skin microbiome: a critical ecosystem in health, *Euro Cosmetics*, vol. 11/12, 26-29, 2019.
- [184] K. T. Holland and R. A. Bojar, Cosmetics: What is their influence on the skin microflora?, *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 3, 445-449, 2002, doi: 10.2165/00128071-200203070-00001.
- [185] G. N. Stamatias and K. Capone, New Findings and the Impact of Infant Skin Microbiota on Product Development, 2014 <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/research/biology/New-Findings-and-the-Impact-of-Infant-Skin-Microbiota-on-Product-Developmentpremium->

- 246895821.html (accessed Mar. 23, 2021).
- [186] H. Araki, S. Hamada and Y. Toshima, An Offensive Defense: Minimizing Preservatives, Maximizing Protection and Resources, 2018, <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/preservatives/An-Offensive-Defense-Minimizing-Preservatives-Maximizing-Protection-and-Resources-475204783.html> (accessed Mar. 23, 2021).
- [187] [unbekannt], Less preservatives in cosmetics - Project of the Danish Technological Institute, https://chemycal.com/news/79eb9445-7266-409c-a644-52add77ee663/Less_preservatives_in_cosmetics__Project_of_the_Danish_Technological_Institute (accessed Mar. 23, 2021).
- [188] N. Halla *et al.*, Cosmetics preservation: A review on present strategies, *Molecules*, vol. 23, 2018, doi: 10.3390/molecules23071571.
- [189] F. Devlieghere *et al.*, A new protocol for evaluating the efficacy of some dispensing systems of a packaging in the microbial protection of water-based preservative-free cosmetic products, *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 37, 627-635, 2015, doi: 10.1111/ics.12240.
- [190] K. Schaefer, Sterile Packaging Created for Formulation without Preservatives, 2009, <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/research/techtransfer/60668632.html> (accessed Mar. 24, 2021).
- [191] A. Varvaresou *et al.*, Self-preserving cosmetics, *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 31, 163-175, 2009, doi: 10.1111/j.1468-2494.2009.00492.x.
- [192] L. Whitehouse, Tackling the beauty industry's 'preservative crisis': what can be done?, 2017 <https://www.cosmeticsdesign-europe.com/Article/2017/11/08/Tackling-the-beauty-industry-s-preservative-crisis-what-can-be-done> (accessed Mar. 24, 2021).
- [193] J. J. Kabara, Hurdle Technology: are biocides always necessary for product protection?, *J. Appl. Cosmetol.*, vol. 17, 102-108, 1999.
- [194] K. Stoffels, Modern and safe antimicrobial stabilization of cosmetic products, *H&PC Today*, vol. 7, 18-21, 2012, <http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/>, (accessed Mar. 24, 2021).
- [195] Produktkonzept – Junglück, Firma Junglück, <https://junglueck.de/pages/produktkonzept> (accessed Mar. 24, 2021).
- [196] Rosenrot Naturkosmetik Manufaktur - feste Kosmetik Plastikfrei, Firma Rosenrot GmbH, <https://www.rosenrot.de/ueber-rosenrot/manufaktur/> (accessed Mar. 24, 2021).
- [197] Products - R, Firma Ringana GmbH, <https://www.ringana.com/corporate/products?lang=en> (accessed Mar. 24, 2021).
- [198] G. Özelt, Vorlesungsunterlagen: Recht, Behördliche Kontrolle und

Naturkosmetik, 2019.

- [199] Bio- und Naturkosmetik, AGES (Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, <https://www.ages.at/themen/kosmetik/spezifische-themen/bio-und-naturkosmetik/> (accessed Mar. 24, 2021).

*Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber*innen der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.*