

Diplomarbeit zur Erlangung des Phytotherapie-Zertifikats SMGP und des
Fähigkeitsausweises FPH Phytotherapie

Verwendung von Tinkturen, Urtinkturen und ätherischen Ölen in der
Individualrezeptur
Ausgewählte galenische Formen

PharmDr. Andrea Janickova
Offizinapothekerin FPH
Pfrundhausgasse 15
8200 Schaffhausen

Version vom: 30.10.2021
Betreuerin: Karoline Fotinos-Graf
eidg. dipl. Apothekerin
Dipl. Aromatherapeutin
FPH Fähigkeitsausweis Phytotherapie

Hiermit bestätige ich, die Arbeit eigenhändig verfasst zu haben und die fachüblichen Zitierregeln eingehalten zu haben. Diese Arbeit dient als reine Informationsquelle für die an der Herstellung interessierten Fachpersonen. Sie ersetzt nicht die kritische Hinterfragung und Bewertung der aufgeführten Informationen. Für die Richtigkeit der Angaben wird trotz sorgfältiger Recherche keine Haftung übernommen.

Schaffhausen, 30.10.2021

.....

Andrea Janickova

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit durch ihre Unterstützung zur Seite gestanden sind. Ich danke Frau Karoline Fotinos-Graf für das Durchlesen und Anbringen von wertvollen Kommentaren und Anmerkungen. Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung bedanken.

1. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die möglichen galenischen Formen, die in der Apotheke hergestellt werden können. Im Fokus steht die Verwendung ätherischer Öle und Tinkturen bzw. Urtinkturen als Hauptwirkkomponenten. Es werden die galenischen Formen aus Sicht der pharmazeutischen Technologie beschrieben, ohne konkrete Individualrezepturen zu nennen. Ausserdem werden in kleinerem Ausmass die Eingangskontrolle der Ausgangstoffen, sowie auch Besonderheiten der Individualtherapie in der Pädiatrie thematisiert.

2. INHALTSVERZEICHNIS

2. INHALTSVERZEICHNIS	5
3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	8
4. VORGEHENSWEISE	9
5. EINLEITUNG.....	10
6. PFLANZLICHE WIRKSTOFFE	11
6.1 Ätherische Öle.....	11
6.2 Urtinkturen	11
6.3 Tinkturen.....	12
6.4 Eingangskontrolle pflanzlicher Ausgangsstoffe	12
7. EINZELDOSIERTE ARZNEIFORMEN	13
7.1 Rektale und vaginale Suppositorien	13
7.1.1 Lipophile Grundmasse	14
7.1.2 Hydrophile Grundmasse	16
7.1.3 Konservierung.....	17
7.2 Kapseln.....	17
7.2.1 Herstellung mit lipophiler Schmelze	18
7.2.2 Adsorption ätherischer Öle an Füllstoff.....	19
7.2.3 Herstellung magensaftresistenter Kapseln.....	19
7.3 Lutscher, Kaupastillen und Lutschpastillen	21
7.3.1 Lutscher.....	22
7.3.2 Lutschpastillen (soft lozenges) und Kaupastillen (chewable lozenges)....	23
8. HALBFESTE ZUBEREITUNGEN ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG.....	24
8.1 Hydrogele.....	25
8.2 Salben.....	26
8.3 Cremes	28
8.4 Haftpasten	30
8.5 Medizinalstifte	31

9.	FLÜSSIGE ARZNEIMITTEL.....	33
	9.1 Äusserliche Anwendung	33
	9.1.1 Nasentropfen	33
	9.1.2 Inhalationslösungen	34
	9.1.3 Inhalationsstifte	35
	9.1.4 Bad	35
	9.1.5 Saunaaufgüsse	36
	9.2 Innerliche Anwendung.....	36
	9.2.1 Tropfen.....	36
	9.2.2 Sirupe	38
10.	HILFSSTOFFE IN DER PÄDIATRISCHEN INDIVIDUALREZEPTUR	39
11.	KONSERVIERUNGSMITTEL	41
12.	DISKUSSION.....	42
13.	LITERATURVERZEICHNIS.....	44

ABKÜRZUNGEN

B. Hom. P.	British Homoeopathic Pharmacopoeia
CAP	Celluloseacetatphthalat
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel - Codex
HAB	Homöopathisches Arzenibuch
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
NRF	Neues Rezepturformularium
o/w	Öl im Wasser Emulsion
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. F.	Pharmacopée Française
PEG	Polyethylenglykol (Macrogol)
q.s.	quantum satis (so viel wie nötig)
SL	Spezialitätenliste
w/o	Wasser im Öl Emulsion
z.B.	zum Beispiel

3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die Phytotherapie ist bei Ärzten, Apothekern und Patienten eine geschätzte und häufig gefragte Therapiemöglichkeit, jedoch gibt es aktuell auf dem Markt nur ein beschränktes Angebot an zugelassenen, pflanzlichen Arzneimitteln. Die Herstellung von Individualrezepturen (e.g. Magistralrezepturen) in der Apotheke bietet sich hier als optimale Lösung an. Ebenfalls kommen Individualrezepturen zum Einsatz, wenn sich ein zugelassenes pflanzliches Arzneimittel für den Patienten aufgrund von Unverträglichkeiten, Allergien oder aufgrund des Patientenalters (z.B. Pädiatrie) nicht eignet.

Ärzte können den Patienten durch Verschreibungen solche Präparate zur Verfügung stellen. Teilweise sind dies auch experimentelle Ansätze mit neuen Indikationen und Anwendungen. Dies geschieht nach dem Prinzip der ärztlichen Therapiefreiheit im sogenannten off-label-Bereich und erlaubt so, dem Patienten auch alternative Therapien zur Verfügung zu stellen. Das Ziel ist es, den Patienten die bestmögliche individuelle Therapie zugänglich zu machen, jedoch auch mit allen Konsequenzen und Risiken. Unter diesen Umständen ist es deshalb umso wichtiger, dass sich der Arzt sowie der Apotheker der Chancen und Risiken von Magistralrezepturen bewusst sind.

Die Herstellung von Magistralrezepturen gehört zu den Kernkompetenzen des Apothekerberufes und ist den Apotheken vorbehalten. Der Arzt darf aufgrund fehlender Herstellbewilligung Magistralrezepturen weder herstellen, noch im Rahmen einer Selbstdispensation abgeben. Somit ist die Individualrezeptur ein Bereich, welcher die fachliche Zusammenarbeit zwischen den Ärzten und Apothekern unterstützen kann.

Die fachliche Kompetenz der Apotheker in pharmazeutischer Technologie und Phytotherapie unter Einhaltung der gesetzlichen Grundlagen stellt die Grundlage für die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel dar. Das Ziel dieser Arbeit ist es, Apothekerinnen und Apotheker die gut etablierten galenischen Formen in Hinsicht auf die Phytotherapie zu erläutern. Ausserdem wird die Herstellung auch etwas unkonventioneller galenischen Formen, wie beispielsweise Lutschpastillen, vorgestellt.

4. VORGEHENSWEISE

Die Grundlage dieser Arbeit war eine umfassende Literaturrecherche ergänzt durch mehrjährige praktische Erfahrung im Bereich Arzneimittelherstellung in kleinen Mengen. Folgende galenische Formen wurden im Fokus auf die Verarbeitung pflanzlichen Wirkstoffen beschrieben:

- Kapseln
- Suppositorien
- Lutscher, Kaupastillen, Lutschpastillen
- Hydrogele
- Salben, Cremes
- Haftpasten
- Medizinalstifte
- Nasentropfen
- Inhalationslösungen, Inhalierstifte
- Bad, Saunaaufgüsse
- Tropfen, Sirupe

Die hier präsentierte Arbeit basiert auf vorhandenem Wissen aus wissenschaftlichen Publikationen, Fachliteratur, Datenbanken und Arzneibüchern.

5. EINLEITUNG

Pflanzliche Wirkstoffe (e.g. Extrakte, Tinkturen, Urtinkturen, fette und ätherische Öle, getrocknete Drogen) sind in den allermeisten Fällen Vielstoffgemische und unterscheiden sich deshalb deutlich von chemischen Wirkstoffen. Während Einzelwirkstoffe durch klar definierte chemische und physikalische Parameter beschrieben werden können, unterliegen pflanzliche Wirkstoffe trotz Standardisierung einer natürlichen Variation. Daraus ergeben sich Unterschiede bei der Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln im Vergleich zu Arzneimitteln mit definierten chemischen Wirkstoffen.

Die Unterschiede machen sich bei der Herstellung, sowie auch bei der Beschaffung und Eingangskontrolle der pflanzlichen Wirkstoffe bemerkbar. So ist es teilweise schwierig, die Ausgangsstoffe mit einem chargenspezifischen Analysenzertifikat zu erhalten. Weiter ist die Überprüfung der Kompatibilität von pflanzlichen Wirkstoffen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen, bis auf wenige Ausnahmen, schwer zu beurteilen. Bekannt ist, dass bei stark alkoholhaltigen (Ur-)Tinkturen der Alkoholgehalt für Inkompatibilitäten, z.B. mit Gelbildnern, führen kann. Bei der Verarbeitung von pflanzlichen Wirkstoffen werden Gruppen bezüglich deren Eigenschaften zusammengefasst (e.g. ätherische Öle, oder Urtinkturen). So lassen sich Eigenheiten der Herstellung jeweils für eine ganze Gruppe, mit wenigen Ausnahmen, beschreiben.

Bei der Wahl der geeigneten galenischen Form für pflanzliche Wirkstoffe kommen verschiedene Verabreichungsformen in Frage. Kapseln stellen eine geeignete Form zur Einnahme dar und können auch magensaftresistent überzogen werden. Rektale Suppositorien sind geeignete Formen u.a. in der Pädiatrie, wo speziell auf geeignete Hilfsstoffe zu achten ist. Vaginale Suppositorien können beispielsweise für diverse vaginale Infektionen oder für die Behandlung der Wechseljahrsbeschwerden eingesetzt werden. Lutscher, Kaupastillen und Lutschpastillen kommen v.a. zur lokalen Behandlung diverser Infektionen im Mund und/oder Rachenraum sowie bei Husten zum Einsatz. Topische Zubereitungen sind bei den Patienten beliebt und werden zur Behandlung verschiedener Krankheitsbilder der Haut wie Ekzeme, Hautinfektionen, Psoriasis, Wunden und Verletzungen angewendet. Die innerliche Anwendung flüssiger Arzneimittel, wie Tropfen oder Sirupe, sind für diverse Indikationen v.a. auch in der Pädiatrie, beliebt.

6. PFLANZLICHE WIRKSTOFFE

6.1 Ätherische Öle

Das ätherische Öl ist ein aus einer botanisch definierten Pflanze gewonnenes Produkt, das vor allem durch Wasserdampfdestillation, Expression der Schalen von Zitrusfrüchten oder durch CO₂-Extraktion hergestellt wird [1]. In Bezug auf die pharmazeutische Technologie sind folgende Eigenschaften von Bedeutung:

- Temperaturbezogene Flüchtigkeit
- Lipophilie
- Monoterpene, Sesquiterpene, Phenylpropanol-Derivate als chemische Inhaltsstoffe
- Oxidationsempfindlichkeit (z.B. Teebaumöl)

Ätherische Öle sind in Wasser sehr schlecht löslich, weshalb der Einsatz eines Emulgators häufig unumgänglich ist. Sie sind sehr gut löslich in Ethanol, Ether, Hexan sowie in fetten Ölen [27].

Therapeutisch werden sie äusserlich, sowie innerlich angewendet. Bei schwangeren und stillenden Frauen, bei gewissen Vorerkrankungen, sowie in der Pädiatrie ist bei der Anwendung Vorsicht geboten. Die SMGP hat eine Liste mit geeigneten ätherischen Ölen für Kleinkinder < 30 Monate mit Dosierungsempfehlungen veröffentlicht.

6.2 Urtinkturen

Urtinktur ist die unverdünnte, nicht potenzierte Form eines homöopathischen Arzneimittels. Sie wird aus pflanzlichen und tierischen Ausgangsstoffen, oder aus Nosoden nach Vorschriften des HAB, Ph. F. oder der B. Hom. P. gewonnen. Urtinkturen sind die Ausgangssubstanzen für die Herstellung von homöopathischen Verdünnungen, können aber auch direkt für die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel verwendet werden.

Sie sind in der schweizerischen Pharmakopöe wie folgt definiert: Die frischen Pflanzen des dritten Entwicklungszyklus werden entweder nach Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe, des HAB, der Ph. F. oder der B. Hom. P. zu Urtinkturen verarbeitet oder getrocknet [3].

Je nach Herstellungsvorschrift kann der Ethanolgehalt variieren. Im Gegensatz zu Tinkturen, welche aus trockenen Pflanzen gewonnen werden, werden bei der Herstellung

von Urtinkturen die frischen Pflanzen verwendet. Sie sind mischbar mit Alkoholen, jedoch treten bei der Verdünnung mit Wasser häufig Trübungen und Ausfällungen auf. Insbesondere bei Hydrogelen ist der Ethanolgehalt oftmals für Inkompatibilitäten verantwortlich [18].

6.3 Tinkturen

Tinkturen sind wässrig - ethanolische Auszüge aus getrockneten Arzneipflanzen. Das Verhältnis von Droge zu Extraktionsmittel ist meistens 1:5 oder 1:10. Tinkturen sind heutzutage im Gegensatz zu Urtinkturen weniger gebräuchlich.

In der Pharmakopöe sind sie in der Monographie *Extrakte* wie folgt definiert: Extrakte sind Zubereitungen von flüssiger (Fluidextrakte und Tinkturen), halbfester (zähflüssige Extrakte) oder fester Beschaffenheit (Trockenextrakte), die üblicherweise aus getrocknetem, pflanzlichem oder tierischem Material hergestellt werden [28]. Ihre Eigenschaften sind aus technologischer Sicht ähnlich wie bei Urtinkturen.

Tinkturen werden durch Mazeration, Perkolation oder anderen geeigneten Methoden unter Verwendung von Ethanol hergestellt. Sie sollen nach Ph. Eur. üblicherweise klar sein, die Bildung eines Niederschlags während der Lagerung ist zulässig, solange sich die Zusammensetzung nicht wesentlich ändert.

In dieser Arbeit wird nur der Begriff „Urtinktur“ verwendet, aufgrund der ähnlichen technologischen Eigenschaften können die Betrachtungen jedoch auch auf Tinkturen übertragen werden.

6.4 Eingangskontrolle pflanzlicher Ausgangsstoffe

Laut schweizerischem Arzneibuch müssen alle Ausgangsstoffe auf ihre Qualität geprüft werden. Die Qualitätsanforderungen und -prüfungen richten sich in erster Linie nach der in der Schweiz rechtsgültigen Pharmakopöe (Ph. Helv., Ph. Eur.). Sofern diese keine solchen Vorschriften enthält, kann auch nach anderen behördlich (Swissmedic, Kantonsapotheker) anerkannten Arzneibüchern, Formularen oder Standards gearbeitet werden. Wenn keine behördlich anerkannten Standards existieren, sind eigene, wissenschaftlich fundierte (mit eigenen Untersuchungen oder mit Fachliteratur belegte) Standards zu definieren. Die Ausgangsstoffe müssen vom Hersteller oder Lieferanten mit

einem chargenspezifischen Analysenzertifikat bezogen werden. Garantiert der Hersteller oder Lieferant mit Zertifikat chargenweise die erforderliche Qualität der Ausgangsstoffe, so müssen diese lediglich auf ihre Identität geprüft werden. Der Nachweis der Identität erfolgt in der Regel mit den Identitätsprüfungen der Pharmakopöe oder mit anderen geeigneten Methoden [3]. Die Prüfvorschriften für gewisse pflanzliche Wirkstoffe sind in der Pharmakopöe zu finden:

- *Urtinkturen*
Die Monographien des HAB, Ph. F. oder B. Hom. P.
- *Tinkturen*
15 Monographien in der Ph. Eur., zusätzlich 2 Monographien in der Ph.Helv.
- *Ätherische Öle*
31 Monographien in der Ph. Eur., zusätzlich 1 Monographie in der Ph.Helv.

Heutzutage gibt es unzählige Lieferanten für pflanzliche Ausgangsstoffe (insbesondere für ätherische Öle). Der Apotheker muss einen besonderen Wert auf die Qualität der Ausgangsstoffe legen. Wenn immer möglich, müssen diese mit einem chargenspezifischen Analysenzertifikat eingekauft werden. Anforderungen an die Qualität der Ausgangsstoffe mithilfe von Firmenbroschüren zu belegen, kann nicht als Ersatz für ein Analysenzertifikat herangezogen werden. Kriterien wie das Herkunftsland, Wildsammlung, Bio oder Anbau sind bei der Eingangskontrolle rechtlich gesehen irrelevant.

Für Ausgangsstoffe, die weder in einer Pharmakopöe, noch in anderen offiziellen Werken beschrieben sind, stellen gewisse Lieferanten (z.B. Caelo) firmeninterne Prüfvorschriften zur Verfügung.

7. EINZELDOSIERTE ARZNEIFORMEN

7.1 Rektale und vaginale Suppositorien

Rektale Suppositorien mit ätherischen Ölen oder Urtinkturen werden häufig bei Erkältungskrankheiten oder bei Erkrankungen des Enddarms, wie beispielsweise Hämorrhoiden, verwendet. Vaginale Suppositorien können als galenische Form bei verschiedenen Infektionskrankheiten (z.B. Candidose, HPV), bei Wechseljahrsbeschwerden oder bei Juckreiz und Trockenheit der Vaginalschleimhaut eingesetzt werden.

- Atemwegserkrankungen: *Thymianöl* (Typ *Linalol*), *Lavendelöl*, *Eucalyptusöl* (*Eucalyptus radiata*), *Palmarosaöl*, *Neroliöl*, *Teebaumöl* (eine gute Übersicht für die Anwendung in der Pädiatrie bietet die SMGP unter folgendem Link: https://www.smgp.ch/smgp/homeindex/arzneimittelf/dokumente/Empfehlungsliste_Terpene.pdf)
- Hämorrhoiden: Gerbstoffhaltige (Ur-)Tinkturen von *Hamamelis*, *Eichenrinde*; juckreizstillende und wundheilungsfördernde Öle wie *Kamillenöl* oder *Immortellenöl*
- Wechseljahresbeschwerden (inkl. vaginaler Trockenheit): *Lavendelöl*, *Rosenöl*, *Muskatellersalbeilöl*, *Zypressenöl* in Kombination mit pflegenden pflanzlichen fetten Ölen (*Sanddornöl*, *Mandelöl*)
- Vaginitiden diverser Ursachen: *Teebaumöl*, *Zitronengras*, *Lavendelöl*, *Thymianöl*, *Melissenöl*, *Manukaöl*, *Sandelholzöl*, *Rosenöl*

Rektale und vaginale Suppositorien unterscheiden sich in Form und Grösse, der verwendeten Grundmasse und im therapeutischen Ziel. Die technologischen Vorgänge sind jedoch gleich, somit gelten die folgenden Betrachtungen für beide Formen. Die Bestimmung der benötigten Grundmasse erfolgt mittels Doppelgiessverfahren, da für ätherische Öle und Urtinkturen nur selten Verdrängungsfaktoren vorliegen.

Alle Suppositorien stellen eine Verteilung von Wirkstoffen in einem geeigneten Arzneiträgerstoff, der Suppositoriengrundmasse, dar. Bei der Herstellung von Suppositorien werden lipophile und hydrophile Grundmassen verwendet.

7.1.1 Lipophile Grundmasse

Die lipophilen Grundlagen geben die Wirkstoffe durch Schmelzen bei Körpertemperatur (37°C) frei.

1.) *Kakaobutter (Cacao oleum)*

Kakaobutter ist ein natürliches Fett mit einem günstigen und relativ kleinen Schmelzbereich zwischen 32-25°C. Es ist gut verträglich, schmilzt bei Körpertemperatur innerhalb kurzer Zeit und bietet daher gute Voraussetzungen für einen schnellen Wirkungseintritt. Kakaobutter hat aber eine Reihe von schwerwiegenden Nachteilen. Es wird schnell ranzig (vor allem geraspelte Ware, wegen ihrer grossen Oberfläche) und besitzt

eine Reihe von verschiedenen Modifikationen, wobei nur die stabile beta-Modifikation den erwünschten Schmelzbereich von etwa 34°C besitzt. Nach dem Erwärmen über 36°C entstehen instabile Modifikationen, deren Schmelzpunkte um 20°C herum liegen, und die ein Erstarren bei Raumtemperatur für einige Zeit verhindern. Kakaobutter sollte deshalb immer durch vorsichtiges Erwärmen (Cremeschmelze) geschmolzen werden. Häufig kann der Ansatz nach einer Überhitzung durch die Zugabe fester Kakaobutter (Impfkristalle) gerettet werden. Die Aufnahmefähigkeit für wässrige Lösungen (z.B. Urtinkturen) ist sehr gering. Bei geeignetem Schmelzvorgang (Cremeschmelze) sind Quasiemulsionen mit geringem Wasseranteil möglich [10].

Die Herstellung von Kakaobuttersuppositorien mit ätherischen Ölen ist möglich, ein hoher Anteil an ätherischem Öl kann allerdings die Konsistenz und den Schmelzpunkt der Grundmasse negativ beeinflussen. Die Zugabe von Hartfett oder schmelzpunkterhöhenden Stoffen (siehe Seite 16) kann hier Abhilfe schaffen.

2.) Hartfett (*Adeps solidus*)

Durch die günstigen Eigenschaften ist Hartfett zur Standardgrundmasse für Suppositorien geworden. Unter dem Name Witepsol® oder Novata® gibt es eine Reihe an Produkten, die sich durch Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Hydroxylzahl und Wasseraufnahmefähigkeit unterscheiden. In der Tabelle 1 sind die in Deutschland und in der Schweiz verfügbaren Hartfette mit ihren Eigenschaften aufgeführt.

<i>Name</i>	<i>Steigschmelzpunkt [°C]</i>	<i>Erstarrungspunkt [°C]</i>	<i>Hydroxylzahl</i>	<i>Eigenschaften</i>
<i>Witepsol H15</i>	33.5-35.5	32.5-34.5	5-15	- Niedrige Hydroxylzahlen: Geringes Intervall von Schmelz- und Erstarrungspunkt - Cremeschmelzverfahren schwierig -Keine Schockkühlung, neigt zu Rissen - Wenig Nachhärtung
<i>Novata BD</i>	33.5-35.5	k.A.	5-15	
<i>Witepsol E75</i>	38	32-36	maximal 15	
<i>Witepsol W25</i>	33.5-35.5	29-33	20-30	- Hohe Hydroxylzahlen: Breites Schmelz- und Erstarrungspunktintervall -Langsames Erstarren, höhere Viskosität der Schmelze, hohe Elastizität, Eiskühlung möglich - Besseres Emulgiervermögen für hydrophile Flüssigkeiten
<i>Witepsol W35</i>	33.5-35.5	27-32	40-50	
<i>Witepsol W45</i>	33.5-35.5	29-34	40-50	

Tabelle 1: Wichtige Eigenschaften von verfügbaren Hartfetten

Für die Einarbeitung von Urtinkturen und anderen wässrigen Lösungen eignen sich Hartfette mit einer höheren Hydroxylzahl (z.B. Witepsol W45), da diese emulgierende Eigenschaften besitzen. Für Zäpfchen mit ätherischen Ölen und/oder pflanzlichen fetten Ölen können sämtliche Hartfette verwendet werden. Wird der Schmelzpunkt aufgrund der zugegebenen ätherischen Öle und/oder pflanzlichen fetten Öle erniedrigt, werden die Zäpfchen bei Raumtemperatur nicht ausreichend fest und ihre Applikation ist erschwert. In dieser Situation ist die Verwendung von z.B. Witepsol E75 sinnvoll, da dieser oberhalb der Körpertemperatur schmilzt [8]. Kann der Schmelzpunkt durch die Auswahl des Hartfett-Typs nicht ausreichend korrigiert werden, so ist die Zugabe von schmelzpunkterhöhenden Stoffen sinnvoll. Hierzu gehören beispielsweise Cetylalkohol, Cetylpalmitat, Stearylalkohol und weisses oder gelbes Wachs [5].

7.1.2 Hydrophile Grundmasse

Hydrophile Grundmassen schmelzen weit über der Körpertemperatur und geben den Wirkstoff durch Lösen ab. Sie sind auch bei hohen Aussentemperaturen (z.B. in den Tropen) stabil und müssen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, solange dies aus mikrobieller Sicht nicht notwendig ist.

1.) *Macrogole*

Macrogolmassen bestehen aus unterschiedlichen flüssigen und festen Macrogolen:

- Macrogol 400 und Macrogol 1500 in den Anteilen 5+95
- Macrogol 400 und Macrogol 4000 in den Anteilen 50+50
- Macrogol 400 und Macrogol 6000 in den Anteilen 60+40 oder 48+52
- Macrogol 1000 und Macrogol 4000 in den Anteilen 75+25 oder 95+5 [11]

Macrogole sind leicht löslich in Wasser oder Ethanol, eignen sich daher als Grundmasse für urtinkturhaltige Zäpfchen. In Fetten, fetten Ölen und Mineralölen sind sie hingegen unlöslich [5] und eignen sich deshalb nicht zur Herstellung von Zäpfchen mit ätherischen Ölen. Die Macrogole weisen zahlreiche Unverträglichkeiten auf. Aufgrund ihrer osmotischen Aktivität haben sie eine lokal irritierende Wirkung (Stuhldrang bei rektaler Anwendung) [11].

2.) *Glycerolgelatine*

Glycerolgelatine ist die Standardgrundmasse für Vaginalovula, lässt sich jedoch auch zur rektalen Applikation verwenden. Die elastischen Gele werden bei Körpertemperatur weich und lösen sich in wässriger Flüssigkeit auf. Die früher in DAB 10 beschriebene Zusammensetzung enthielt Gelatine, Wasser und Glycerol im Verhältnis 1:2:5. Diese Zäpfchen sind bis über 40°C formstabil und somit auch in den Tropen verwendbar. Die Ph. Eur. gibt keine konkrete Zusammensetzung an [10].

Gelatine ist inkompatibel unter anderem mit Gerbstoffen und Alkohol (cave: Urtinkturen). Die Einarbeitung solcher Stoffe kann daher zu Fällungen führen. Zudem ist Gelatine mikrobiell anfällig, was eine Konservierung notwendig macht. Der mikrobielle Befall einer solchen Zubereitung kann sich durch Verflüssigung äussern [5].

7.1.3 Konservierung

Suppositorien sind als überwiegend wasserfreie Darreichungsformen mikrobiell nicht anfällig und brauchen deshalb keine Konservierung. Emulsionszäpfchen mit z.B. alkoholischen Urtinkturen sind w/o-Emulsionen mit einem vergleichsweise geringen Hygienierisiko. Zäpfchen und Ovula auf Glycerolgelatine-Basis sind, abhängig von der Glycerol-Konzentration, mikrobiell anfällig. Selbst bei hohem Glycerolgehalt kann das Wachstum von Schimmelpilzen nicht verhindert werden. Glycerol-Seifen-Zäpfchen sind mikrobiell nicht anfällig. Ausserdem ist zu beachten, dass für Vaginalia strengere Keimzahlbegrenzungen als für Rektalia gelten. Als Konservierungsmittel können die in Dermatika üblichen Konservierungsmittel zur Anwendung kommen [11].

7.2 Kapseln

Das Europäische Arzneibuch kennt Hartkapseln, Weichkapseln, magensaftresistente Kapseln, Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Oblatenkapseln. Für die Rezeptur relevant sind hier vor allem Hartkapseln. Sie bestehen in den meisten Fällen aus Gelatine, allerdings gibt es auch Varianten aus Cellulose, Hypromellose oder Pullulan. Zur Füllung dienen meist Pulver, bei denen der Wirkstoff vor allem mit Mannitol, aber auch mit Lactose-Monohydrat, mikrokristalliner Cellulose, Glucose oder Stärke (eventuell unter Zusatz eines Fließregulierungsmittels wie hochdisperssem Siliciumdioxid) vermischt wird [4]. Sie werden in genormten Grössen angeboten (000 bis 5), mit jeweils definierten

Kapselabmessungen und Füllvolumina.

Die Einnahme „per os“ wird in der Phytotherapie häufig bei Urtinkturen verordnet. Diese werden in der Regel mithilfe einer Pipette oder Tropfmontur in Tropfen abgezählt und direkt eingenommen. Die perorale Einnahme von ätherischen Ölen ist ebenfalls eine gesuchte Therapiemöglichkeit. Im Gegensatz zu Urtinkturen werden ätherische Öle häufig in Kapselform eingenommen, unter anderem für folgende Indikationen:

- Darmerkrankungen (z.B. Reizdarm): *Pfefferminzöl, Kümmelöl*
- Unruhe, Angst, Schlaflosigkeit: *Melissenöl, Lavendelöl*
- Atemwegserkrankungen: *Eucalyptusöl, Orangenschalenöl, Myrtenöl, Rosmarinöl*

Neben der genauen Dosierung (in der Regel im Milligrammbereich) wird so auch bessere Magenverträglichkeit erreicht. Bei der Herstellung von Hartkapseln mit ätherischen Ölen gibt es verschiedene Herstellungsmöglichkeiten.

7.2.1 Herstellung mit lipophiler Schmelze

Bei diesem Verfahren wird das ätherische Öl mit geschmolzenem Hartfett vermengt und mithilfe einer Einmalspritze mit einer möglichst weitleumigen Kanüle in die leeren Kapselunterteile abgefüllt. Die Abfüllung mithilfe einer kalibrierten Pipette (z.B. Eppendorf®) ist ebenfalls möglich. Es empfiehlt sich, die geöffneten Kapselunterteile auf dem Kapselbrett leicht angehoben zu befüllen, wie es in der Abbildung 1 zu sehen ist. Die Oberfläche der befüllten Kapseln muss dabei plan oder leicht konkav sein. Nach dem Erstarren der Schmelze werden die Kapseln nicht nachgefüllt, sondern lediglich verschlossen und, wenn nötig, mit Isopropanol oder Ethanol gereinigt. Das Hartfett ist bei oraler Einnahme unbedenklich [8].

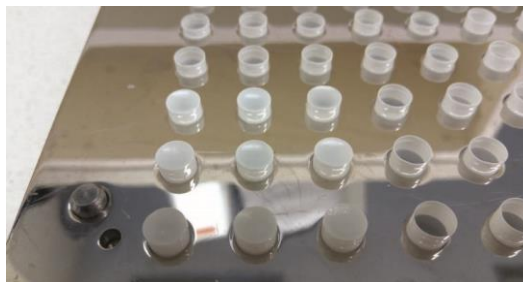


Abbildung 1: Befüllen von Kapseln mit lipophiler Schmelze [24]

Die Verwendung von anderen lipophilen Grundlagen wie z.B. pflanzlichen fetten Ölen ist theoretisch denkbar, allerdings tritt das Öl, auch bei hoch viskösen Ölen (Rizinusöl), häufig aus den verschlossenen Kapseln aus. Dieses Problem kann durch die Versiegelung der Kapseln oder durch das Erhöhen der Viskosität des Inhalts behoben werden.

7.2.2 Adsorption ätherischer Öle an Füllstoff

Als Füllstoff wird häufig kolloidales Siliciumdioxid verwendet (Tixosil®, erhältlich z.B. bei Pharmessences), welches sich durch eine grosse (poröse) Oberfläche auszeichnet. Für 1g ätherisches Öl wird etwa 0.5 - 0.75g Tixosil® benötigt. Alternativ kann als Füllstoff ebenfalls mikrokristalline Cellulose verwendet werden.

Die Kapseln werden vorzugsweise vor den Mahlzeiten eingenommen, jedoch wird empfohlen, gleichzeitig einen Teelöffel Pflanzenöl einzunehmen. Enthalten die Kapseln einen grossen Anteil an hautreizenden ätherischen Ölen, soll die Einnahme mit den Mahlzeiten erfolgen [6]. Zudem kann das Anbringen eines magensaftresistenten Überzugs die Magenverträglichkeit verbessern.

Bei der Herstellung wird in einer geeigneten Schale zuerst Füllstoff vorgelegt, danach das ätherische Öl tropfenweise hinzugefügt. Anschliessend wird das Pulver regelmässig gerührt, was die gleichmässige Adsorption des Öles gewährleistet. Am Schluss wird das Pulver mit dem adsorbierten Öl gesiebt, so dass ein homogenes Pulver ohne Aggregate entsteht.

7.2.3 Herstellung magensaftresistenter Kapseln

Ein magensaftresistenter Überzug kann die Magenverträglichkeit von Kapseln mit ätherischen Ölen verbessern.

Magensaftresistente Kapseln müssen den Anforderungen der Pharmakopö entsprechen. Diese verlangt, dass magensaftresistente Kapseln auch in zugelassenen Ausnahmefällen nicht kürzer als eine Stunde in 0.1 M HCl überstehen können. Danach müssen sie innerhalb von einer Stunde in einer Phosphat-Pufferlösung zerfallen.

Es gibt verschiedene leere Hartgelatine-kapseln auf dem Markt, die als magensaftresistent angepriesen werden, z.B. unter dem Name DR Caps. Es handelt sich dabei um überzogene Hartgelatine-kapseln aus Hypromellose, welche sich nach dem Befüllen durch eine längere Zerfallszeit im Magen-Darm-Trakt auszeichnen. Diese

entsprechen aber der Prüfung gemäss Pharmakopöe nicht, weshalb sie nicht als magensaftresistente Kapseln bezeichnet werden dürfen [7].

Die Herstellung magensaftresistenter Kapseln in der Apotheke ist grundsätzlich möglich. Als Überzugsmaterialien kommen nur Polymere in Frage, die im sauren pH - Bereich unlöslich und im schwach sauren bis neutralen Milieu löslich sind. In der Praxis werden hauptsächlich Celluloseacetatphthalat (CAP-Lack) und polymere Methacrylsäurederivate (Eudragit® S, Eudragit® L) eingesetzt [10]. Das Überziehen von Kapseln erfolgt aus:

1.) *organischer, oder wässriger Dispersion (Eudragit®)*

Die Dispersion muss während dem Überziehen gerührt werden, um die Sedimentation zu verhindern. Diese Methode ist geeignet für grössere Chargen, bei welchen Coating Pans (z.B. Erweka Coating Pan®) zum Einsatz kommen.



2.) *organischer, oder wässriger Lösung*

Dieser Vorgang ist auch für kleinere Chargen geeignet.

In der Tabelle 2 sind drei mögliche Rezepturen aufgeführt [7].

Abbildung 2: Erweka Coating Pan

Bestandteil	Funktion	Rezeptur 1	Rezeptur 2	Rezeptur 3
		Menge [g]	Menge [g]	Menge [g]
<i>Celluloseacetatphthalat</i>	<i>Filmbildner</i>	6	-	-
<i>Hypromellosephthalat</i>	<i>Filmbildner</i>	-	6	-
<i>Copolymer MA+MMA</i>	<i>Filmbildner</i>	-	-	5
<i>Aceton</i>	<i>Lösungsmittel</i>	58	-	46
<i>Isopropanol</i>	<i>Lösungsmittel</i>	30	-	45.6
<i>Ethanol</i>	<i>Lösungsmittel</i>	-	79.1	-
<i>Wasser</i>	<i>Lösungsmittel</i>	-	14	3
<i>Triacetin</i>	<i>Weichmacher</i>	6	-	-
<i>Triethylacetat</i>	<i>Weichmacher</i>	-	0.9	-
<i>Macrogol 6000</i>	<i>Weichmacher</i>	-	-	0.7

Tabelle 2: Zusammensetzung Überziehlösung für magensaftresistente Kapseln [7]

Für das Überziehen der Kapseln gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Häufig werden die Kapseln im Becherglas in die Überziehlösung eingetaucht und danach im Erlenmeyer-Kolben unter ständigem Schwenken mit dem Föhn getrocknet. Der Vorgang wird mehrere Male wiederholt.

Die besten Resultate werden durch das Eintauchen jeweils einer Kapselhälfte erzielt [9]. Für den Vorgang eignet sich z.B. der manuelle Coater der Firma Feton (https://www.feton.com/fr/catalogue_coater60_877.aspx). Allerdings sind die Resultate stark vom manuellen Geschick abhängig, und es gibt kein validiertes Verfahren für die Herstellung magensaftresistenter Kapseln mit Tauchverfahren.

7.3 Lutscher, Kaupastillen und Lutschpastillen

Lutscher, Kaupastillen und Lutschpastillen sind feste Arzneiformen, welche im Mund zerfallen oder sich durch Lutschen auflösen sollen. Sie enthalten eine oder mehrere Wirkstoffe in einer gesüssten und aromatisierten Grundlage und haben bei den Patienten eine hohe Akzeptanz.

Sie können durch das Pressen fester Pulver oder durch das Schmelzen und Ausgießen in geeignete Formen hergestellt werden. Diese Kapitel beschreibt die Herstellung von Pastillen und Lutscher mittels Schmelzverfahren. Der Vorgang, einschliesslich der Bestimmung der Wirkstoff- und Hilfsstoffmenge, ist ähnlich wie bei den Suppositorien.

Zu dieser Gruppe gehören:

- Lutscher (Lollis, hard lozenges) - Grundlage Zucker oder Zuckeralkohole
- Lutschpastillen (soft lozenges) - Grundlage Macrogol, selten Kakobutter
- Kaupastillen (chewable lozenges) - Grundlage Gelatine

Die Einarbeitung von ätherischen Ölen und Urtinkturen in diese galenischen Formen ist grundsätzlich möglich. Die Wirkstoffe sollen zum Ende der Herstellung hinzugefügt werden, damit das Verdunstungsrisiko minimiert wird. Da sie durch das Lutschen oder Kauen zerfallen, sind sie besonders gut zur lokalen Therapie verschiedener Erkrankungen im Mund- und Rachenraum geeignet. Hier eignen sich für die Therapie von Aphthen, Halsschmerzen oder Zahnfleischentzündung beispielsweise *Thymianöl*, *Nelkenöl*, oder *Pfefferminzöl*.

7.3.1 Lutscher

Zur rezepturmässigen Herstellung von Lutschern werden als spezielle Geräte Giessformen, Stiele und Folien benötigt. Die geschmolzene Grundlage auf Zuckerbasis wird in die Form (Abbildung 3) gegossen. Die Form und eine speziell dafür entwickelte zuckerfreie Grundlagemischung (Lollibase®), kann bei der Firma Fagron bestellt werden.

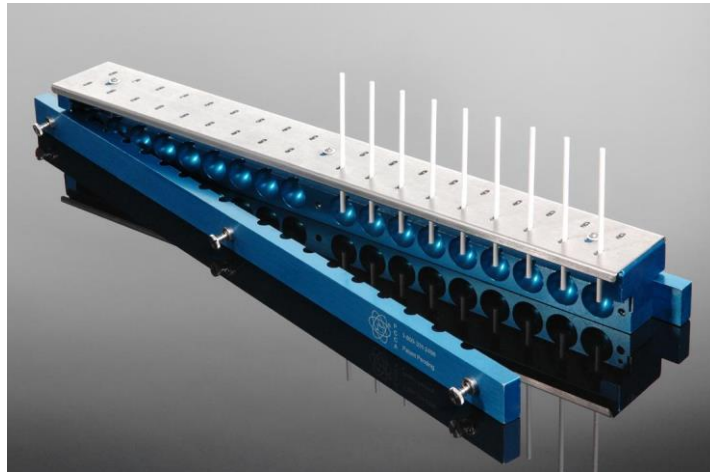


Abbildung 3: Giessform zur Herstellung von Lutschern [26]

Anstelle von Lollibase® kann die in der Tabelle 3 aufgeführte Grundlage verwendet werden.

Grundlage 1 [14]

<i>Bestandteile:</i>	Menge [g]
<i>Saccharose pulv.</i>	<i>42.0</i>
<i>Maissirup</i>	<i>16.0</i>
<i>Wasser</i>	<i>24.0</i>
<i>Aroma</i>	<i>q.s.</i>
<i>Farbstoff</i>	<i>q.s.</i>

Tabelle 3: Grundlage für die Herstellung von Lutschern

Auf ähnliche Art und Weise können Lutscher auch mit Sorbitol, Saccharose, Zitronensäure und Macrogol hergestellt werden. Die Herstellungsanweisung der jeweiligen Rezeptur muss genau befolgt werden, da nur so zufriedenstellende Resultate zu erwarten sind.

7.3.2 Lutschpastillen (soft lozenges) und Kaupastillen (chewable lozenges)

Als basisgebende Komponente können Gelatine, Zuckeralkohole oder Polyethylenglykol eingesetzt werden. Welche der Hilfsstoffe man wählt, hängt unter anderem auch vom gewünschten Resorptionsweg ab. So dürfte die Resorption gelatinebasierten Pastillen eher buccal oder sublingual erfolgen, da sich diese langsamer auflösen. Bislang steht bei dieser Arzneiform die lokale Wirkung der Wirkstoffe im Vordergrund.

Bei den im englischen Sprachgebrauch bezeichneten *chewable lozenges* handelt es sich um Kaupastillen, die aus Wasser, Glycerin, Gelatine, Konservierungsmittel, Aroma und Farbstoff bestehen und in ansprechende Formen (Abbildung 4) gegossen werden [17].

Soft lozenges enthalten Wirkstoffe gelöst oder suspendiert in einer Macrogolbasis. Sie können ausserdem auch Farbstoffe, Aromen und Süssungsmittel enthalten.



Abbildung 4: Giessform zur Herstellung von Lutsch- und Kaupastillen [26].

Die weichen Lutschpastillen eignen sich auch als galenische Form für die Einarbeitung von ätherischen Ölen sowie Urtinkturen. In der Tabelle 4 sind Rezepturvorschläge für die Herstellung von Kau- und Lutschpastillen aufgeführt.

Grundlage 1 [14] soft lozenges

Bestandteile:	Menge [g]
<i>PEG 1000</i>	<i>10.0</i>
<i>Aspartam</i>	<i>q.s.</i>
<i>Aroma</i>	<i>q.s.</i>
<i>Farbstoff</i>	<i>q.s.</i>

Grundlage 2 [15] chewable Lozenges	
Bestandteile:	Menge [g]
<i>Glycerol</i>	<i>70.0</i>
<i>Gelatine</i>	<i>18.0</i>
<i>Wasser</i>	<i>12.0</i>
<i>Konservierungsmittel</i>	<i>q.s.</i>
<i>Aroma</i>	<i>q.s.</i>
<i>Farbstoff</i>	<i>q.s.</i>

Tabelle 4: Grundlagen für Kau- und Lutschpastillen

8. HALBFESTE ZUBEREITUNGEN ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG

Im Gegensatz zu allen anderen Arzneimitteln geht man bei Dermatika ausdrücklich von einem Effekt des Vehikels aus, auch ohne den Zusatz von Wirkstoffen. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit sind eng mit der Grundlage verbunden. Für die Auswahl der richtigen Grundlage sind folgende Aspekte entscheidend:

- Zustand des Applikationsorts (verletzte, kranke, gesunde Haut)
- Stadium der Erkrankung (akut oder chronisch)
- Hautzustand (seborrhoische oder sebastatische Haut)
- Physiologische Besonderheiten des Applikationsorts (Schleimhaut, behaarte Haut)

Welche Grundlage bevorzugt an erkrankter Haut verwendet wird, entscheidet die Akuität der Dermatose (ausser es müssen andere Kriterien vorrangig erfüllt werden). Ganz grob gilt das Prinzip: feucht auf feucht, d.h. eine akut nässende Dermatose wird mit feuchten Umschlägen behandelt. Andererseits kommen Fettsalben zum Einsatz bei chronischen Dermatosen, die mit einer Verdickung der Hornschicht einhergehen. So kann der gleiche Wirkstoff für die Behandlung ganz unterschiedlicher Hautzustände, abhängig von der verwendeten Grundlage, eingesetzt werden [31].

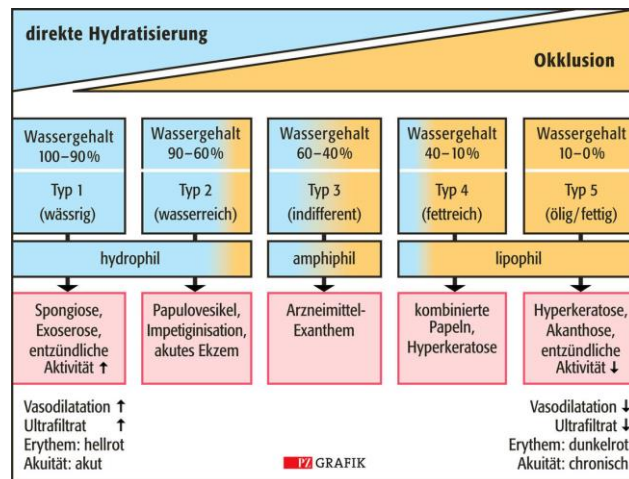


Abbildung 5: Unterteilung der Grundlagen je nach Wassergehalt und deren Einsatz bei definierten pathologischen Veränderungen der Haut [31]

8.1 Hydrogele

Hydrogele, oder hydrophile Gele sind einphasige, fettfreie, wässrig oder alkoholisch-wässrige Zubereitungen und entsprechen somit der Grundlage “Typ 1“ der Abbildung 5. Sie bestehen aus einer inneren, zusammenhängenden Phase, die ein erstarrtes Gerüst im Dispersionsmittel mit anorganischen oder organischen Gelbildner bildet. Hydrogele haben unterschiedliche spezifische Eigenschaften, betreffend der Toleranz gegenüber Alkohol-Zusätzen, pH-Änderungen, Elektrolyten, Kationen und Wasserstoffbrücken-bildenden Substanzen [18].

Hydrogele sind bei den Patienten dank deren kühlenden Eigenschaften beliebt. Die Einarbeitung von Urtinkturen in ein Hydrogel ist einfach, jedoch ist nicht jeder Gelbildner mit alkoholhaltigen Flüssigkeiten kompatibel. So eignen sich beispielweise Hydroxypropylcellulose, Hypromellose 4000 (bis etwa 50% Alkohol) und Carbomere besonders gut zur Herstellung alkoholhaltiger Hydrogele [18].

Ätherische Öle können in Anwesenheit eines Emulgators in ein Hydrogel eingearbeitet werden. Bei niedrigeren Konzentrationen eignet sich z.B. Solubol®, Polysorbate oder Cremophor EL®. Ätherische Öle können ebenfalls in Alkohol gelöst und mit dem Gelbildner vermischt werden (siehe Beispielrezeptur 2 Tabelle 5). Die Verwendung eines Hydrogels als Grundlage eignet sich beispielsweise bei folgenden Indikationen:

- Gelenk- und Muskelschmerzen, Verletzungen (wie Prellungen oder Verstauchungen): *Wintergrünöl, Rosmarinöl, Wacholderbeeröl, Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Ingweröl, Arnika-Urtinktur, Wallwurz-Urtinktur*

- Akute allergische Hautreaktionen (z.B. Insektenstiche): *Hamameliswasser, Ballonrebe-Urtinktur, Kamillentinktur, Kamillenöl, Lavendelöl, Manukaöl*
- Kleine, nicht offene Verbrennungen, Sonnenbrand: *Lavendelöl, Geraniumöl, Immortellenöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl, Ringelblumentinktur, Kamillentinktur*

Als Gelbildner werden am häufigsten Celluloseether (Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Carmellose-Natrium) und Carbomere verwendet (Beispielrezepturen siehe Tabelle 5). Seltener kommen Tragant, Xanthan/Xanthangummi, arabisches Gummi, Poloxamere, Pektin, Aerosil und andere zum Einsatz. Hydrogele bieten den Keimen ein optimales Wachstumsmilieu, weshalb sie immer konserviert werden sollten. Alkohol in Konzentrationen über 15% (V/V) und Propylenglykol in Konzentrationen über 20% (bezogen auf die Wasserphase) haben bereits konservierende Eigenschaften.

Grundlage 1 [19]

Bestandteile:	Menge [g]
<i>Carbomer</i>	<i>0.5</i>
<i>Triethanolamin</i>	<i>1.2</i>
<i>Glycerol</i>	<i>34.2</i>
<i>Konservierungsmittel</i>	<i>q.s.</i>
<i>Wasser</i>	<i>ad 100.0</i>

Grundlage 2 [18]

Bestandteile:	Menge [g]
<i>Hydroxypropylcellulose</i>	<i>5.0</i>
<i>Glycerol 85%</i>	<i>5.0</i>
<i>Ethanol 96%</i>	<i>ad 100.0 ml</i>

Grundlage 3 [18]

Bestandteile:	Menge [g]
<i>Carmellose Natrium</i>	<i>5.0</i>
<i>Glycerol 85%</i>	<i>10.0</i>
<i>Konservierungsmittel</i>	<i>q.s.</i>
<i>Wasser</i>	<i>ad 100.0</i>

Tabelle 5: *Beispielrezepturen zur Herstellung von Hydrogelen*

8.2 Salben

Salben sind einphasige Systeme, in welcher feste oder flüssige Wirkstoffe gelöst oder dispergiert werden können. Die Pharmakopöe kennt folgende Salbentypen:

- *Hydrophobe Salben*: Hauptbestandteile sind Paraffine, Öle, Vaseline, Fette oder Wachse. Sie können nur kleine Wassermengen aufnehmen. Zusammen mit wasser-aufnehmenden Salben entsprechen sie der Grundlage “Typ 5“ der Abbildung 5
- *Wasseraufnehmende Salben*: Enthalten neben den gleichen Bestandteilen wie hydrophobe Salben zusätzlich ein O/W oder W/O Emulgator.
- *Hydrophile Salben*: Sind mischbar mit Wasser und enthalten feste und flüssige Macrogole.

Wasserhaltige Wirkstoffe (Urtinkturen) können in kleineren Mengen in hydrophile Salben (Macrogolsalben) und in grösseren Mengen in wasseraufnehmende Salben eingearbeitet werden. Ätherische Öle können in den gebräuchlichen Konzentrationen problemlos in eine hydrophobe oder wasseraufnehmende Salbe eingearbeitet werden. Als Grundlage eignen sich hydrophobe und wasseraufnehmende Salben für eine trockene, strapazierte, juckende oder schuppige Haut (z.B. Neurodermitis, Psoriasis oder chronisches Ekzem). Als pflanzliche Wirkstoffe für diesen Hautzustand eignen sich viele Urtinkturen oder ätherische Öle, wie zum Beispiel:

- *Ballonrebe-Urtinktur, Eichenrinde-Urtinktur, Hamameliswasser, Mahonienrinde-Urtinktur, Stiefmütterchen-Urtinktur, Lavendelöl, Rosenöl, Weihrauchöl, Kamillenöl, Ylang-Ylang-Öl, Sandelholzöl*

Tabelle 6 bietet eine Übersicht standardisierter Salbengrundlagen und ihren Eigenschaften (adaptiert nach [20]). Die verwendeten, teilweise sehr okklusiven Mineralöle lassen sich ganz oder teilweise durch pflanzliche fette Öle oder Wachse ersetzen. Dabei wird der Schmelzpunkt und die Viskosität solcher Salben gesenkt, was jedoch gut mit Bienenwachs oder Cetylalkohol korrigiert werden kann.

Hydrophobe Salben			
Einphasige, wasserfreie, nicht abwaschbare Grundlagen. Okklusionseffekt. Mazeration der Haut und damit Aufweichung von Keratosen. Anwendung bei sehr trockener Haut, sowie bei seborrhoischen Dermatosen.			
Bezeichnung	Eigenschaften	Zusammensetzung [g]	Konservierung
<i>Gelbes und weisses Vaseline</i>	<i>nahezu keine Wasseraufnahme möglich; heissluftsterilisierbar kann Antioxidanzien enthalten</i>	<i>Weisses oder gelbes Vaseline</i>	<i>ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig</i>

Wachssalbe DAB	Wasseraufnahme bis zu 25% möglich kann Antioxidanzien enthalten	Raffiniertes Erdnussöl Gelbes Wachs	70.0 30.0	ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig
Wasseraufnehmende Salben Einphasige, schwer abwaschbare Grundlagen. Anwendung bei trockener Haut, sowie bei subakuten und chronischen Dermatosen. Bei Wasserzugabe entsteht eine W/O Emulsionen.				
Bezeichnung	Eigenschaften	Zusammensetzung [g]		Konservierung
Hydrophile Salbe DAB	für stabile Emulsionen mind. 50% Wasser zusetzen	Zus.: Cetylstearylalkohol Dickflüssiges Paraffin Weisses Vaseline	30.0 35.0 35.0	ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig
Cetylsalbe PHH	Wasseraufnahme bis zu 75% möglich	Cetylalkohol Wollwachs Weisses Vaseline	4.0 10.0 86.0	ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig
Wollwachs	Wasseraufnahme bis zu 300% möglich	Wollwachs		ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig
Wollwachsalkoholsalbe (Eucerinum anhydricum)	Wasseraufnahme bis zu 200% möglich	Cetylstearylalkohol Wollwachsalkohole Vaseline album	0.5 6.0 93.5	ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig
Hydrophile Salben Eiphase, leicht abwaschbare Grundlagen. Anwendung auf stark beschädigter Haut und Wunden.				
Bezeichnung	Eigenschaften	Zusammensetzung [g]		Konservierung
Macrogolsalbe PHH	lipidfrei; geringes Wasseraufnahmevermögen	Macrogol 4000 Macrogol 1500 Macrogol 400 Cetylalkohol	5.0 20.0 70.0 5.0	ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig
Macrogolsalbe DAC	lipidfrei; geringes Wasseraufnahmevermögen	Macrogol 300 Macrogol 1500	50.0 50.0	ohne Konservierung, mikrobiell nicht anfällig

Tabelle 6: Standardisierte Salbengrundlagen

8.3 Cremes

Cremes sind zweiphasige Systeme aus Öl und Wasser mit unterschiedlichen Eigenschaften. Wasserbasierte Cremes werden als Öl-in-Wasser-Cremes beziehungsweise O/W-Cremes bezeichnet, fettbasierte hingegen als Wasser-in-Öl-Cremes oder W/O-Cremes. Cremes, bei denen Wasser die äussere Phase bildet (O/W), haben kühlende Eigenschaften.

Für das Entstehen einer Emulsion ist in der Regel ein Emulgator notwendig, ausser bei sogenannten Quasiemulsionen (z.B. Unguentum leniens).

Cremes sind durch ihre Eigenschaften eine geschätzte galenische Form zur topischen Anwendung mit breitem Einsatzbereich. Sie eignen sich als Grundlage für die Therapie von verschiedenen Hautzuständen, von akut nässenden bis hin zu chronisch trockener Haut. Das Verhältnis der Wasser- und Fettphase, sowie der Emulsionstyp (O/W oder W/O) sind dabei

entscheidend. Je nach Wassergehalt und Emulsionstyp entsprechen sie der Grundlage “Typ 2-4“ (im Extremfall sogar Typ 1-5) der Abbildung 5.

Cremes eignen sich gut zur Behandlung von akuten und chronischen Krankheitsstadien, wie in den Kapitel 8.1 und 8.2 beschrieben. Ausserdem eignen sich Cremes auch als Grundlage bei der Behandlung diverser Hautinfektionen bakteriellen oder viralen Ursprungs, sowie auch bei Pilzinfektionen. Es liegen kaum Resistenzen gegen pflanzliche Wirkstoffe vor. Ausserdem können Cremes mit pflanzlichen Wirkstoffen auch Biofilme, die ansonsten schwierig zu durchdringen sind, erfolgreich bekämpfen. Als Antiinfektiva können beispielsweise folgende pflanzliche Wirkstoffe eingesetzt werden:

- Teebaumöl, Thymianöl, Nelkenöl, Zitronenöl, Palmarosaöl, Wacholderöl, Lavendelöl, Rosmarinöl, Eucalyptusöl, Bohnenkrautöl, Lemongrassöl, Fenchelöl, Koriandersamenöl und die Urtinkturen dieser Pflanzen

Bei der Herstellung wirkstoffhaltiger Cremes werden die einzuarbeitenden Wirkstoffe in der Wasser- oder Fettphase gelöst. Sind sie in keiner diesen Phasen löslich, so liegen sie in der Creme suspendiert vor. Bei der Einarbeitung temperaturempfindlicher Wirkstoffe, wie z.B. ätherischer Öle, ist auf die Temperatur bei der Einarbeitung zu achten. Diese sollte, wenn möglich, 30°C nicht übersteigen.

Die vorliegende Tabelle bietet eine Übersicht der standardisierten Cremegrundlagen und ihren Eigenschaften [22] [3]. Teile der Wasser- oder Fettphase lassen sich meistens problemlos durch andere Stoffe ersetzen, wie beispielsweise durch pflanzliche Urtinkturen oder pflanzliche fette Öle und Wachse. Der Emulgator bleibt in der Rezeptur bestehen. Dabei sollte auch an die emulgierenden Eigenschaften von Wollwachs, Bienenwachs und Olivenöl gedacht werden.

Lipophile Cremes (W/O)				
Zweiphasige, schlecht abwaschbare Grundlagen. Anwendung bei trockener Haut, sowie bei subchronischen und chronischen Dermatosen.				
Bezeichnung	Eigenschaften	Zusammensetzung [g]		Konservierung
Unguentum leniens PHH (Kühlcreme)	<i>Quasiemulsion</i>	<i>Gelbes Wachs</i>	8.0	<i>Ohne Konservierung; Verbesserte physikalische Stabilität durch Zugabe von Natriumdodecylsulfat; Begrenzte Verwendbarkeitsfrist</i>
		<i>Hydr.Erdnussöl</i>	17.0	
		<i>Raff. Erdnussöl</i>	50.0	
		<i>Rizinusöl</i>	5.0	
		<i>Natriumdodecylsulfat</i>	0.1	
		<i>Aqua purificata</i>	ad 100.0	

Unguentum leniens DAB (Kühlcreme)	<i>Quasiemulsion</i>	<i>Gelbes Wachs</i> <i>Cetylpalmitat</i> <i>Raff. Erdnussöl</i> <i>Aqua purificata ad</i>	7.0 8.0 60.0 100.0	<i>Ohne Konservierung;</i> <i>Begrenzte</i> <i>Verwendbarkeitsfrist</i>
Unguentum molle		<i>Dickflüssiges Paraffin</i> <i>Wollwachs</i> <i>Gelbes Vaseline</i> <i>Aqua purificata ad</i>	7.5 32.5 50.0 100.0	<i>Ohne Konservierung;</i> <i>Begrenzte</i> <i>Verwendbarkeitsfrist</i>
Lanolin PHH		<i>Wollwachs</i> <i>Olivenöl</i> <i>Aqua purificata ad</i>	70.0 10.0 100.0	<i>Ohne Konservierung;</i> <i>Begrenzte</i> <i>Verwendbarkeitsfrist</i>
Hydrophile Cremes (O/W) Zwei- oder mehrphasige, mit Wasser abwaschbare Grundlagen. Kühlend (Wasser als äussere Phase) und austrocknend. Anwendung bei fettiger Haut, sowie bei akuten und subakuten Dermatosen				
Bezeichnung	Eigenschaften	Zusammensetzung [g]		Konservierung
Basiscreme DAC	<i>Mischbar mit Wasser und Lipiden (amphiphil Creme)</i>	<i>Glycerolmonostearat</i> <i>Cetylalkohol</i> 6.0 <i>Mittelkettige Triglyceride</i> <i>Weisses Vaseline</i> <i>Macrogol-20-glycerolmonostearat</i> <i>Propylenglycol</i> <i>Aqua purificata ad</i>	4.0 7.5 25.5 7.0 10.0 100.0	<i>Mikrobiell nicht anfällig (20% Propylenglycol in Wasserphase)</i>
Anionaktive hydrophile Salbe PHH	<i>Inkompatibel mit bestimmten kationischen Substanzen</i>	<i>Erdnussöl</i> <i>Cetylstearylalkohol</i> <i>Propylenglycol</i> <i>Aqua purificata ad</i>	30.0 5.0 20.0 100.0	<i>Mikrobiell nicht anfällig (20% Propylenglycol)</i>
Nicht-ionogene hydrophile Salbe PHH		<i>Cetylalkohol</i> <i>Erdnussöl</i> <i>Polysorbat 60</i> <i>Propylenglycol</i> <i>Aqua purificata ad</i>	10.0 20.0 5.0 20.0 100.0	<i>Mikrobiell nicht anfällig (20% Propylenglycol)</i>

Tabelle 7: Standardisierte Cremegrundlagen

8.4 Haftpasten

Haftpasten können als wirkstofffreie Zubereitungen zur Haut- und Schleimhautprotektion angewendet werden und spielen vor allem bei Erkrankungen der Mundschleimhaut eine wichtige Rolle. Sie eignen sich gut auch als Grundlage für die Therapie der Mundschleimhaut entweder mit ätherischen Ölen oder Urtinkturen. Bei Okklusivzubereitungen kann es allenfalls bei der Verwendung von ätherischen Ölen zu Hautreizungen kommen. Bei der Einarbeitung von Urtinkturen ist auf den Verlust der Haftkraft mit steigender Konzentration der Urtinktur zu achten.

Haftpastengrundlagen sind üblicherweise aus einer hydrophoben Matrix wie Vaseline oder hydrophobem Basisgel DAC, sowie aus einem hydrophilen Gelbildner in hoher Konzentration aufgebaut. Bei Kontakt mit Feuchtigkeit quillt dieser, und die Paste entfaltet ihre Haftwirkung. Gegenüber Hydrogelen ist die Verweildauer des Wirkstoffs auf der Schleimhaut verlängert. Eine systemische Wirkung ist nicht erwünscht, da die Präparate ausschliesslich topisch wirken sollen. Da der Gelbildner in seiner Struktur nicht sehr fein ist, haben Haftpasten eine marzipanähnliche Konsistenz [21]. In der Tabelle 8 sind Beispiele für Haftpastengrundlagen aufgeführt.

Haftpaste FNA

Bestandteile:	Menge [g]
<i>Carbomer</i>	<i>0.5</i>
<i>Triethanolamin</i>	<i>1.2</i>
<i>Glycerol</i>	<i>34.2</i>
<i>Konservierungsmittel</i>	<i>q.s.</i>
<i>Wasser</i>	<i>ad 100.0</i>

Hypromellosepaste 20% FNA

Bestandteile:	Menge [g]
<i>Hydroxypropylcellulose 400</i>	<i>5.0</i>
<i>Glycerol 85%</i>	<i>5.0</i>
<i>Ethanol 96%</i>	<i>ad 100.0 ml</i>

Tabelle 8: Beispielrezepturen Haftpasten

8.5 Medizinalstifte

Viele Produkte aus der Kosmetikindustrie können ebenfalls im Apothekenalltag hergestellt und therapeutisch genutzt werden. Beispiele dafür sind Lippenstifte, feste Antiperspirante oder Deodorante, topische Stifte für die Schmerzlinderung und andere Formen (siehe Abbildung 6).

Sie werden topisch appliziert und haben eine lokale oder systemische Wirkung. Ätherische Öle und Urtinkturen können problemlos in Medizinalstifte eingearbeitet werden. Dabei kommen vor allem ihre antibakteriellen, antiviralen, antiinflammatorischen, schmerzlindernden und pflegenden Eigenschaften zum Einsatz.

- Antiinfektiv (z.B. Lippenherpes, Cheilitis): *Teebaumöl, Thymianöl, Nelkenöl, Zitronenöl, Palmarosaöl, Lavendelöl, Eucalyptusöl, Bohnenkrautöl, Lemongrassöl, Koriandersamenöl, Melissenextrakt*

- Entzündungshemmend: *Kamillenöl, Sandelholzöl, Manukaöl, Schafgarbenöl*
- Schmerzlindernd: *Wintergrünöl, Rosmarinöl, Wacholderbeeröl, Eucalyptusöl, Pfefferminzöl*
- Desodorierend: *Pfefferminzöl, Teebaumöl, Zitronenöl, Lavendelöl*

Der bekannteste Vertreter der Medizinalstifte ist der Lippenstift. Seine Anwendung ist durch die physikalischen und mechanischen Eigenschaften bedingt, so ist der richtige Schmelzpunkt und die Festigkeit der Zubereitung von entscheidender Bedeutung. Andere Stifte, wie z.B. fester Deodorant, sind in der Herstellung und Anwendung ähnlich.

Die Grundlage ist eine Mischung aus verschiedenen Wachsen, Polymeren, Harzen, Ölen und Fetten [12]. Bei Bedarf kann ein Konservierungsmittel, Antioxidans, Farbstoff oder Parfüm beigefügt werden. Die Bestandteile werden geschmolzen oder erwärmt und in die passenden Formen gegossen.



Abbildung 6: *Verschiedene Formen von Medizinalstiften [12]*

Grundrezeptur 1 Deodorant		Grundrezeptur 1 Lippenstift (wasserabweisend)	
Bestandteile:	Menge [g]	Bestandteile:	Menge [g]
<i>Natriumstearat</i>	<i>7.0</i>	<i>Bienenwachs</i>	<i>35.0</i>
<i>Ethanol</i>	<i>65.0</i>	<i>Kakaobutter</i>	<i>10.0</i>
<i>Propylenglykol</i>	<i>28.0</i>	<i>Wollwachs</i>	<i>6.0</i>
		<i>Paraffin dickflüssig</i>	<i>20.0</i>
		<i>Weisse Vaseline</i>	<i>13.0</i>
		<i>Talk</i>	<i>16.0</i>
Grundrezeptur 2 Deodorant		Grundrezeptur 2 Lippenstift	
Bestandteile:	Menge [g]	Bestandteile:	Menge [g]
<i>PEG 3350</i>	<i>30.0</i>	<i>Bienenwachs</i>	<i>5.0</i>
<i>PEG 300</i>	<i>70.0</i>	<i>Weisse Vaseline</i>	<i>95.0</i>

Rezeptur analgetischer Stift

Bestandteile:	Menge [g]
<i>Methylsalicylat</i>	35.0
<i>Menthol</i>	15.0
<i>Natriumstearat</i>	13.0
<i>Wasser</i>	12.0

Tabelle 9: Beispielrezepturen Medizinalstifte [12]

9. FLÜSSIGE ARZNEIMITTEL

9.1 Äusserliche Anwendung

9.1.1 Nasentropfen

Nasentropfen sind Zubereitungen zur nasalen Anwendung, wobei sie in der Regel zur Lokalanwendung beabsichtigt sind. Sie können hydrophilen oder lipophilen Charakter haben.

Bei wässrigen Zubereitungen ist der pH-Wert sowie der osmotische Druck für die lokale Verträglichkeit entscheidend. So soll der pH-Wert im euhydrischen Bereich zwischen 6.2 – 8.3 liegen. Die früher häufig eingesetzte Borsäure und ihre Salze sollen in Nasalia nicht mehr verwendet werden. Soweit nicht aus therapeutischen Gründen Hyperosmolarität erwünscht ist, sollen Nasentropfen annähernd isotonisch, jedoch nicht hypotonisch sein. Als Isotonisierungsmittel kommen beispielsweise NaCl, Mannitol, Glycerol oder Glucose zur Anwendung [25].

In wässrigen Nasentropfen können verschiedene pflanzliche Wirkstoffe eingearbeitet werden, wobei auf die Verträglichkeit durch die Nasenschleimhaut zu achten ist (begrenzte Verträglichkeit haben z.B. ethanolhaltige Urtinkturen). Ätherische Öle können in kleineren Mengen ähnlich wie bei den aromatischen Wässern auch ohne Emulgatoren mit Wasser gemischt werden (üblicherweise bis etwa 0.1%). Bei höheren Konzentrationen ist der Einsatz eines Emulgators (z.B. Polysorbate, Cremophor EL) notwendig. Wässrige Nasentropfen sind mikrobiell anfällig und sind somit zu konservieren. Je nach Indikation eignen sich folgende pflanzliche Wirkstoffe für die Anwendung als Nasenspray:

- Allergie (kann auch bei Nasenpolypen versucht werden): Wirkstoffe mit antiallergischen und antientzündlichen Eigenschaften wie *Kamillenöl*, *Immortellenöl*, *Manukaöl*, *Schafgarbenöl*, *Geraniumöl*, *Eucalyptusöl*

- Bakterielle oder virale Rhinitis: siehe Kapitel 8.3: Pflanzliche Wirkstoffe mit antiinfektiven Eigenschaften
- Trockene Nasenschleimhaut: Wirkstoffe mit beruhigenden und hautpflegenden Eigenschaften wie *Lavendelöl*, *Manukaöl*, *Rosenöl*, *Sandelholzöl*

Bei lipophilen Nasentropfen entfällt der Aspekt des pH-Wertes, sowie auch des osmotischen Druckes. Es besteht aber grundsätzlich die Gefahr einer Aspiration. Als problematisch gelten nicht nur die Paraffine, sondern auch fette Öle. Ölige Nasentropfen oder dünnflüssige Nasenemulsionen sollen nur in begründeten Ausnahmefällen hergestellt werden, insbesondere aber nicht zur Anwendung bei Kindern [25].

9.1.2 Inhalationslösungen

Inhalationslösungen sind verdünnte Lösungen aus ätherischen Ölen und/oder (Ur-)tinkturen, aus welchen durch die Zugabe von heissem Wasser ein Dampf zur Inhalation entsteht. Das Wasser im Heisswasser-Inhalator oder in einer anderen geeigneten Vorrichtung soll mindestens 50°C und höchstens 70°C betragen. Bei höheren Temperaturen entstehen Dämpfe, die für die Inhalation aufgrund der hohen Temperatur ungeeignet sind. Therapeutisch werden sie bei Erkältungskrankheiten der oberen Atemwege verwendet.

Als Wirkstoffe für Zubereitungen, die in Dampf überführt werden, eignen sich nur flüchtige Wirkstoffe. Diese werden in Ethanol oder im Wasser-Ethanol Gemisch gelöst. Die betreffenden (Ur-)tinkturen und ätherischen Öle können ebenfalls unverdünnt tropfenweise in den Heisswasser-Inhalator geträufelt werden. Die Inhalation mit ätherischen Ölen ist ausführlich in der SMGP Diplomarbeit „Inhalation mit ätherischen Ölen – ein Überblick“ von Silvia Füchslin beschrieben. Die hergestellte Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Halbfeste Zubereitungen eignen sich ebenfalls zur Inhalation, wenn als weitere Bestandteile nur Wasser oder schwerflüchtige Hilfsstoffe vorliegen.

Eine Inhalation mit verschiedenen Inhalationsmischungen ist u.a. bei Atemwegsinfektionen eine gute Therapiemöglichkeit. Geeignet sind Öle, die antiinfektiv wirken und zudem schleimverflüssigende oder auswurfördernde Wirkung zeigen, wie beispielsweise *Kiefernadelöl*, *Fichtennadelöl*, *Niaouliöl*, *Pfefferminzöl*, *Lavendelöl*, *Eucalyptusöl*, *Rosmarinöl*, *Cajeputöl* oder *Thymianöl*.

9.1.3 Inhalationsstifte

Inhalationsstifte oder Riechstifte ermöglichen die Trockeninhalation von ätherischen Ölen. Sie sind einfach zu befüllen, für die Patienten praktisch zum Mitnehmen und stellen eine Alternative zur Inhalationslösungen dar.

Bei der Herstellung wird der Wattestift mit reinem ätherischem Öl oder mit einer Ölmischung getränkt. Danach wird der Wattestift in den Riechteil des Stiftes geschoben und mit dem Deckel verschlossen.



Abbildung 7: Riechstift (<https://www.aroma-schmuck.at/zubehoer/riechstifte/riechstifte-kunststoff/riechstift-leer-orange>)

9.1.4 Bad

Für die Herstellung eines Bades mit ätherischen Ölen wird ein Emulgator benötigt, da ansonsten die wasserunlöslichen ätherischen Öle bei der Zugabe ins Wasser auf der Wasseroberfläche bleiben und zu Reizungen führen können. Für den Eigengebrauch eignen sich gut z.B. Kaffeerahm oder Honig. Für die Herstellung in der Apotheke muss, wenn möglich, ein Pharmakopöe-konformer Emulgator verwendet werden. Es eignen sich Emulgatoren mit einem HLB Wert über 15 (z.B. Polysorbat 20, Fettalkoholpolyglykolethern, Macroglycerolhydroxystearat). Dabei ist zu beachten, dass zuerst das Öl mit dem Emulgator vermischt wird und erst danach langsam das Wasser hinzugefügt wird. Es lassen sich auch Konzentrate mit etwa 50% ätherischem Öl in Polysorbat ohne Zugabe von Wasser herstellen. Diese Mischungen sind problemlos zu verarbeiten und führen bei der Anwendung zu guten Resultaten.

Die Wirkung pflanzlicher Wirkstoffe erfolgt inhalativ und perkutan. Ein Bad kann als unterstützende Massnahme beispielsweise bei folgenden Indikationen genommen werden:

- Linderung von Erkältungssymptomen: *Kiefernadelöl, Fichtennadelöl, Niaouliöl, Pfefferminzöl, Lavendelöl, Eucalyptusöl, Rosmarinöl, Cajeputöl* oder *Thymianöl*
- Muskel- und Gelenkschmerzen: *Wintergrünöl, Rosmarinöl, Wacholderbeeröl, Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Ingweröl*
- Unruhe und Anspannung: *Lavendelöl, Rosenöl, Geraniumöl, Bergamottenöl, Mandarinenöl*
- Zur Anregung: *Zitronenöl, Rosmarinöl, Eucalyptusöl*

9.1.5 Saunaaufgüsse

Im Gegensatz zu Badzusätzen ist keiner der obengenannten Emulgatoren für einen Saunaaufguss geeignet. Bei der Einwirkung der hohen Temperaturen können toxische Zersetzungsprodukte aus den Tensiden entstehen, ausserdem kann es beim Kontakt mit den heißen Steinen des Saunaofens zu unangenehmen Gerüchen kommen. Für einen Saunaaufguss können die Öle als unverdünntes Konzentrat oder als ethanolische Lösung angeboten werden.

9.2 Innerliche Anwendung

9.2.1 Tropfen

Tropfen sind flüssige Zubereitungen zum Einnehmen, welche volumetrisch oder tropfenweise dosiert werden. Als Lösungsmittel dienen in der Regel Wasser, Ethanol, Glycerol oder pflanzliche fette Öle.

1.) Tropfen mit Urtinkturen (Urtinkturenmischungen)

Die Herstellung umfasst lediglich das Mischen der einzelnen Urtinkturen. Da Urtinkturenmischungen in der SL (Liste 70.01) sind, werden die Kosten für solche Präparate aus der Grundversicherung übernommen. Der Ethanolgehalt solcher Mischungen muss auf der Etikette angegeben werden.

2.) Tropfen mit ätherischen Ölen

Die Einnahme ätherischer Öle kann auch in Tropfenform erfolgen. Die Öle werden in Wasser, Ethanol oder im pflanzlichen fetten Öl gelöst.

- *Aromatische Wässer (Aquae aromaticae)*

Aromatische Wässer weisen eine lange Tradition auf, haben allerdings heutzutage an Bedeutung verloren und werden nur selten therapeutisch eingesetzt (z. B. als Karminativum: *Fenchelöl, Kümmelöl*). Es handelt sich um gesättigte Lösungen von ätherischen Ölen in Wasser. Der Gehalt des ätherischen Öls liegt meistens zwischen 0.1 – 0.15%. Aromatische Wässer sind nicht konserviert und aufgrund ihres wässrigen Charakters nur sehr begrenzt haltbar. Die Herstellung erfolgt meistens mithilfe von Ethanol, eines Emulgators oder Talk. Die Ph. Helv. enthält folgende allgemeine Herstellungsvorschrift:

<i>Ätherisches Öl</i>	<i>0.15g</i>
<i>Ethanol 96%</i>	<i>0.5g</i>
<i>Gereinigtes Wasser</i>	<i>100.0g</i>

- *Aromatische Geiste (Spiriti aromatici)*

Aromatische Geiste sind ethanolische oder wässrig-ethanolische Lösungen von ätherischen Ölen. Im Gegensatz zu den aromatischen Wässern können durch die bessere Löslichkeit ätherische Öle in Konzentrationen von etwa 1 – 5% in 96% Ethanol gelöst werden; teilweise werden sie mit Wasser verdünnt. Sie werden meistens als Geruchs- und Geschmackkorrigenzen genutzt. Therapeutisch werden sie als Spasmolytika oder Karminativa verwendet. Da Ethanol bei Konzentrationen über 15% konservierend wirkt, sind solche Zubereitungen mikrobiell nicht anfällig.

- *Hydrophile ethanolfreie Zubereitungen*

Ist eine ethanolfreie Zubereitung erwünscht, und der Gehalt an ätherischem Öl liegt im Bereich bis 0.15%, so kann ein aromatisches Wasser hergestellt werden. Liegt die erwünschte Konzentration höher, so ist der Einsatz eines Emulgators (Solubilisator) notwendig. Geeignet sind beispielsweise Polysorbat 20 oder Polysorbat 80, wobei zur Erzielung einer klaren Lösung ein 5- bis 10-facher Überschuss an Polysorbat notwendig ist [5]. Solubol® ist ein natürlicher Emulgator für ätherische Öle. Es handelt sich um eine Mischung aus verschiedenen natürlichen Inhaltsstoffen, wobei die emulgierenden Eigenschaften vor allem durch das enthaltene Lecithin zustande kommt. Die ätherischen Öle werden mit mindestens der 4-fachen Menge Solubol vermischt und anschliessend mit Wasser verdünnt. Ethanolfreie Zubereitungen sind mikrobiell anfällig und somit nur sehr begrenzt haltbar.

- *Lipophile Zubereitungen*

Eine weitere Möglichkeit, ätherische Öle ohne Ethanolzusatz in eine Lösung zu bringen, ist deren Lösen in pflanzlichen fetten Ölen. Es eignen sich beispielsweise Raps-,

Sonnenblumen- oder Olivenöl. Nicht geeignet ist hingegen das Jojobaöl, da es innerlich eingenommen nicht verdaut werden kann [1].

9.2.2 Sirupe

Sirupe sind nach Ph. Eur. wässrige Zubereitungen, die durch ihren süßen Geschmack und die viskose Konsistenz gekennzeichnet sind. Sie können Saccharose in einer Konzentration von mindestens 45% (m/m) enthalten. Der süsse Geschmack kann auch durch andere Polyole oder Süßungsmittel erreicht werden.

Einfacher Zuckersirup (*Sirupus simplex*) ist eine 64%-ige wässrige Saccharose-Lösung. Die hohe Zuckerkonzentration ist aus Gründen der Haltbarkeit erforderlich. Eine Vermehrung der Mikroorganismen wird durch den hohen osmotischen Druck verhindert [10]. Die aktuelle Monographie der Ph. Helv. enthält als Konservierungsmittel Methylparaben.

Wirkstoffhaltige Sirupe lassen sich in der Phytotherapie auf zwei Wegen herstellen:

1.) Zugabe von Wirkstoffen zu *Sirupus simplex*

Es handelt sich um eine zeitssparende und einfache Herstellungsmethode. Wirkstoffe wie Tinkturen, Urtinkturen und Extrakte können direkt mit einfachem Zuckersirup gemischt werden. Da dabei der Zuckergehalt, sowie auch der Parabengehalt sinkt, sind solche Zubereitungen in der Regel nachzukonservieren.

2.) Herstellung einer Zuckerlösung

Ein geeigneter Zucker oder Polyol wird in Wasser, pflanzlichen Extrakten, Tinkturen, Urtinkturen oder Fruchtsäften gelöst. Bei der Verwendung von Saccharose muss auf die Temperatur beim Lösen geachtet werden. Vorzugsweise wird bei Raumtemperatur, bzw. unter leichter Erwärmung und ständigem Rühren gelöst. Die Lösung wird anschliessend filtriert [29].

Bei der Verwendung von ethanolhaltigen Ausgangsstoffen (Extrakte, (Ur-)tinkturen) ist an die Deklarationspflicht von Ethanol zu denken. Dieser muss bei Zubereitungen für innerliche Anwendung ab 0.7% (V/V) Ethanolgehalt deklariert werden, bei *F. officinalis*, *hospitalis* und eigener Formel sogar mit Warnhinweis [3].

Sirupe sind eine beliebte Arzneiform vor allem in der Pädiatrie. Gemischt mit pflanzlichen Wirkstoffen werden sie häufig bei der Therapie von Erkältungskrankheiten eingesetzt. Hier

können Urtinkturen und ätherische Öle verschiedener Pflanzen eingesetzt werden, je nach ihren Eigenschaften:

- Schleimlösend, auswurfördernd: *Efeu, Brechwurzel, Fichte, Eucalyptus, Pelargonium, Sonnentau*
- Hustenstillend: *Eibisch, Isländisch Moos, Spitzwegerich, Malve, Sonnentau*
- Antiinfektiv: *Sonnenhut, Thymian, Quendel, Eucalyptus, Pelargonium, Salbei, Pelargonium*

10. HILFSSTOFFE IN DER PÄDIATRISCHEN INDIVIDUALREZEPTUR

Der Metabolismus von Neugeborenen bzw. Kleinkindern kann sich von jenem der Erwachsenen unterscheiden. Die daraus resultierende andersartige Pharmakokinetik von Ausgangsstoffen kann bei Neugeborenen bzw. bei Kleinkindern zu unerwünschten Wirkungen führen. Aus diesem Grund sind bei Zubereitungen zur pädiatrischen Anwendung Hilfsstoffe einzusetzen, die für die jeweilige Altersgruppe als sicher und unbedenklich gelten [3].

In der folgenden Tabelle 10 sind Stoffe aufgeführt, die in einer Kinderrezeptur, insbesondere bei Säuglingen, kritisch zu beurteilen sind (Beispiele, nicht vollständig) [23].

<i>Hilfsstoffe</i>	<i>Eignung für Kinder</i>	<i>Potentielle Toxizität</i>
<i>Konservierungsmittel</i>		
<i>Benzalkoniumchlorid (p.o., nasal, okular)</i>	<i>Ungeeignet für gewisse Patienten (Hypersensibilität)</i>	<i>Bronchokonstriktion</i>
<i>Benzoessäure (Benzoate) (p.o., topisch)</i>	<i>Ungeeignet für Früh- und Neugeborene</i>	<i>Kontaktallergen, nephrotoxisch, evtl. Risikofaktor für Hyperaktivität</i>
<i>Benzylalkohol (p.o., p.)</i>	<i>Kontraindiziert für Früh-, Neugeborene und Kleinkinder</i>	<i>u.a. Kontaktallergen, neurotoxisch, metabolische Azidose</i>
<i>Parabene (p.o., topisch, p.) ausser Methyl-4-hydroxybenzoat [32]</i>	<i>Ungeeignet für Früh- und Neugeborene und Kleinkinder (bessere Alternative möglich, z.B. Sorbinsäure)</i>	<i>Allergien, Kontaktdermatitis</i>

<i>Sulfite/Bisulfite (p.o., p.)</i>	<i>Ungeeignet für gewisse Patienten (Hypersensibilität); für Kinder nicht empfehlenswert</i>	<i>Asthmaanfälle, GI Beschwerden</i>
Lösungsmittel und Lösungsvermittler		
<i>Ethanol (p.o., p.)</i>	<i>Ungeeignet für Kinder < 6 Monate</i>	<i>neurotoxisch</i>
<i>Polyethylenglycol (p.o., p.)</i>	<i>Ungeeignet für Kinder < 6 Monate</i>	<i>Metabolische Azidose</i>
<i>Polysorbat 20 und Polysorbat 80 (p.)</i>	<i>Ungeeignet für Kinder < 6 Monate</i>	<i>Leber- und Nierenversagen</i>
<i>Propylenglycol (p.o., p.)</i>	<i>Ungeeignet für Kinder < 4 Jahre</i>	<i>Neurotoxisch, schleimhautreizend, Hyperosmolarität</i>
Süßungsmittel		
<i>Aspartam (p.o.)</i>	<i>Ungeeignet für Patienten mit Phenylketonurie</i>	<i>Akkumulation von Phenylalanin</i>
<i>Fructose (p.o.)</i>	<i>Ungeeignet für Patienten mit Fructoseintoleranz</i>	<i>Kariogen</i>
<i>Glucose (p.o.)</i>	<i>Ungeeignet für Diabetiker</i>	<i>Kariogen, Hyperglykämie</i>
<i>Saccharin – Natrium (p.o.)</i>	<i>Bedingt geeignet für alle Altersstufen</i>	<i>Evtl. Kanzerogene Wirkung</i>
<i>Saccharose (p.o., parenteral)</i>	<i>Ungeeignet für Diabetiker und Patienten mit Fructoseintoleranz</i>	<i>Kariogen, Hyperglykämie</i>
<i>Sorbitol (p.o.)</i>	<i>Ungeeignet für Patienten mit Fructoseintoleranz, bedingt geeignet für Früh- und Neugeborene</i>	<i>Osmotische Diarrhoe</i>
Farbstoffe		
<i>Azofarbstoffe (p.o.)</i>	<i>Ungeeignet für gewisse Patienten (Hypersensibilität)</i>	<i>Urtikaria, Bronchokonstriktion, Angioödem</i>

p=parenteral; p.o.=peroral

Tabelle 10: Bedenkliche Hilfsstoffe in der Pädiatrie

Viele der häufig verwendeten Konservierungsmittel sind für den Einsatz in der Pädiatrie ungeeignet. Da wasserhaltige Zubereitungen mikrobiell anfällig sind, müssen sie in der Regel konserviert werden. Für die Konservierung von Oralien und Dermatika gilt folgendes [32]:

- Sorbinsäure und Kaliumsorbat, sowie auch Methyl-4-parahydroxybenzoat gelten als unbedenklich
- Benzoesäure und Natriumbenzoat können auf der Haut angewendet werden, zur Einnahme sind sie nur bedingt geeignet

- Propyl-4-hydroxybenzoat soll in Oralia gemieden werden
- Propylenglycol kann in Dermatika eingesetzt werden, soll bei Früh- und Neugeborenen aufgrund der möglichen transkutanen Resorption gemieden werden. Zum Einnehmen ist Propylenglycol ungeeignet.

11. KONSERVIERUNGSMITTEL

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht der wichtigsten Konservierungsmittel und ihren Eigenschaften.

Konservierungsmittel	Bezeichnung	übliche Konzentration	Kommentar	Oralia	Dermatik	Nasalia	Rektalia	Vaginalia
Phenoxyethanol		0.5-1.0%	oft in Kombination mit anderen Konservierungsmitteln		x			
Benzoessäure	E210	0.1-0.2%	unter pH 5 wirksam (pH Optimum bei 2.5-4.5), Einsatz bei pädiatrischen Arzneimitteln vermeiden	x	x		x	x
Natriumbenzoat	E211	0.1-0.5%	unter pH 5 wirksam (pH Optimum bei 2.5-4.5), Einsatz bei pädiatrischen Arzneimitteln vermeiden	x	x		x	x
Methyl-4-hydroxybenzoat	E218	0.05-0.2%	synergisch wirksame Kombination mit Propyl-4-hydroxybenzoat, zwischen pH 4 und 8 wirksam	x	x		x	x
Propyl-4-hydroxybenzoat	E216	0.01-0.03%	synergisch wirksame Kombination mit Propyl-4-hydroxybenzoat, zwischen pH 4 und 8 wirksam	x	x		x	x
Sorbinsäure	E200	0.05_0.2%	unter pH 6 wirksam (Optimum bei pH 3.5-5.5)	x	x	x	x	x
Kaliumsorbat	E202	0.05-0.2%	unter pH 6 wirksam (Optimum bei pH 3.5-5.5)	x	x	x	x	x
Benzalkoniumchlorid		0.005-0.02%	pH Bereich 4-8		x	x	(x)	(x)
Benzylalkohol			pH Bereich unter 8; in der Pädiatrie ungeeignet		x			
Chlorhexidinacetat oder Chlorhexidingluconat		0.01-0.1%	pH Bereich 5-8		x		x	x
Ethanol		über 18% (m/m)	pH unabhängig, in der Pädiatrie ungeeignet	x	x			

Tabelle 11: Konservierung von Rezepturen [3], [22]

12. DISKUSSION

Die Bedeutung der Arzneimittelherstellung in kleinen Mengen steigt stetig an. Die Gründe für eine individuelle Herstellung sind vielfältig. Das Angebot an zugelassenen pflanzlichen Arzneimitteln ist beschränkt, somit stellt die Herstellung ein wichtiges Instrument zur Gewährleistung einer individualisierten und für den Patienten optimalen Therapie dar. Solche „Individualrezepturen“ haben eine lange Tradition und stellen den Ursprung der industriellen Arzneimittelherstellung dar. So kommt beispielsweise die „Urrezeptur“ der Coldcreme von Galenos (2.Jh. nach Christus). Diese hat es in leicht geänderter Form bis in die heutige Zeit geschafft.

Diese Präparate unterliegen einer Ausnahmegewilligung, sie sind nicht zulassungspflichtig. Dieser rechtliche Sonderstatus bringt viele Chancen, aber auch Risiken mit sich. Auf der einen Seite kann so die Therapiefreiheit gewährleistet werden, der Arzt kann jegliche Wirkstoffkombination in der gewünschten Dosis, Applikationsform und Grundlage verschreiben. Auf der anderen Seite liegt die Verantwortung für die Verschreibung und Herstellung dieser Präparate beim verschreibenden Arzt und herstellenden Apotheker.

Die qualitativen Herstellungsanforderungen sind neben dem Europäischen Arzneibuch auch im Schweizerischen Arzneibuch beschrieben, konkret im Kapitel 20 und 21, welche die gute Herstellungspraxis in kleinen Mengen beschreibt. Da das Endprodukt in der Regel kaum industrieähnlich analysiert werden kann, ist die Qualität wesentlich von den Herstellbedingungen, der Erfahrung und dem Know-how der herstellenden Person abhängig. Die Anforderungen sind für alle Arzneimittel gleich, unabhängig davon ob sie pflanzliche oder chemische Wirkstoffe enthalten. Der immer wiederkehrende Wunsch mancher Fachpersonen und/oder Patienten nach „chemie-, konservierungsmittel- oder erdölproduktfreien“ Rezepturen kann so nur im Rahmen der Pharmakopöevorgaben erfolgen. Ausserdem gilt, dass viele synthetische Bestandteile einer Rezeptur grosse technologische Vorteile bieten und für die Herstellung einer qualitativ einwandfreien Rezeptur unverzichtbar sind.

Die Aufgabe des Apothekers liegt neben der Herstellung auch bei der Beurteilung (Plausibilitätsprüfung) der Verschreibung einer Rezeptur. Die stetige Weiterbildung im Bereich der pharmazeutischen Technologie stellt dafür eine wichtige Voraussetzung dar.

Diese Arbeit soll den Apothekern, welche sich mit der Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln befassen, die wichtigsten Punkte der einzelnen galenischen Formen erläutern. Sie enthält jedoch keine konkreten Rezepturen. Zukünftig wäre es wünschenswert, bekannte und erprobte Rezepturen mit pflanzlichen Wirkstoffen in einer Rezeptursammlung zusammenzufügen. Dies könnte den Ärzten und Apothekern als wichtiges Instrument zur Implementierung der Verschreibung und Herstellung von Arzneimitteln mit pflanzlichen Wirkstoffen zur Verfügung gestellt werden.

13. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Steflitsch, W., Wolz, D. und Buchbauer, G.: Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis. 1.Aufl., Wiggensbach: Stadelmann Verlag, 2013. ISBN 978-3-9811304-6-1
- [2] Kalbermatten, R. und Kalbermatten, H.: Pflanzliche Urtinkturen. 7.Aufl., Baden und München: AT Verlag, 2014. ISBN 978-3-03800-601.5
- [3] Swissmedic. Pharmacopoea Helvetica Supplement 11.3 [online]. 2019. Bern [cit.2021-04-10]. Available: <http://www.phhelv.ch/downloads>
- [4] Seidel, K.: Kapseln herstellen. Unterschiedliche Methoden - unterschiedliche Herausforderungen. Deutsche Apotheker Zeitung 2016; 30:42-58.
- [5] Schmidt, P. und Lang, S.: Pharmazeutische Hilfsstoffe. 1. Aufl., Eschborn: Govi - Verlag, 2013. ISBN 978-3-7741-1298-8
- [6] www.swissdocu.ch [online]. Available : <https://www.swissdocu.ch/de/news/104-parapharmazie/1221-aromatherapie-oral-teil-2-hilfsstoffe-und-dosierungen>. [Zugriff am 12.2.2021]
- [7] Thoma, K. Apothekenrezeptur und – defektur. 6.Aktualisierung., Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2014. ISBN 978–7692–5981–0.
- [8] Wittmann, J.: Nicht nur für Zäpfchen. Hartfett ist eine variable Grundmasse. Deutsche Apotheker Zeitung 2016; 40:102-107
- [9] Janickova, A.: Herstellung und Prüfung von peroralen Hartgelatine kapseln in der Apotheke. 2015, Comenius Universität Bratislava
- [10] Friedland, J.: Arzneiformenlehre für PTA. 7.Aufl., Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013. ISBN 978-3-8047-3093-9
- [11] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, «Neues Rezeptur-Formularium, Rezepturhinweise: Zubereitungen zur rektalen und vaginalen Anwendung» Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 01/2018. [Online]. [Zugriff am 10.09.2020].

- [12] The Basics of Compounding. Compounding Medication Sticks. International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol 4, No 1, p.44-47, 2000
- [13] Cosmetic sticks composition. Chemical abstracts, Vol 89, No 18, 1978, p.355
- [14] [www.pharmlabs.unc.edu](https://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/loz_example.htm) [online]. Available: https://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/loz_example.htm. [Zugriff am 12.2.2021]
- [15] www.ptaheute.de [online]. Available: <https://www.ptaheute.de/serien/moderne-arzneiformen/lutscher-als-arzneimittel> [Zugriff am 25.5.2021]
- [16] Majekodunmi, S. O.: A Review on Lozenges. American Journal of Medicine and Medical Sciences Vol 5, No 2, p.99-104, 2015
- [17] Bruns, C.: Lutscher, Filme und Co. Deutsche Apotheker Zeitung Vol 35, p.58, 2016
- [18] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, «Neues Rezeptur-Formularium, Rezepturhinweise: Hydrogele» Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 12/2018. [Online]. [Zugriff am 10.09.2020].
- [19] Glasnapp, A.: Tamoxifen Citrate - A potential Therapy for the Treatment of Keloids. International Journal of Pharmaceutical Compounding. Vol 3, No 5, 1999
- [20] Wolf, G.: Windeldermatitis. Eine Herausforderung für die Rezepturgrundlage. Deutsche Apotheker Zeitung Vol.3, p.48, 2011
- [21] [www.dacnrf.de](https://dacnrf.de) [online]. Available: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=139> [Zugriff am 25.5.2021]
- [22] Tabellen für die Rezeptur. 11.Aufl., Eschborn: Govi Verlag, 2020. ISBN 978-3-7741-1436-4
- [23] Portmann, C., Vonbach, P. und Lösch, U.: Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen [online]. Available: <https://www.gsasa.ch/de/aktivitaeten/fabrikation/paediatriche-magistralrezepturen/?oid=10138&lang=de> [Zugriff am 16.6.2021]

- [24] www.ptaheute.de [online]. Available: <https://www.das-pta-magazin.de/serie-rezeptur-cannabidiol-kapseln-2547652.html> [Zugriff am 25.5.2021]
- [25] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, «Neues Rezeptur-Formularium, Rezepturhinweise: Zubereitungen zur nasalen Anwendung» Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 01/2018. [Online]. [Zugriff am 10.07.2021].
- [26] www.horstpharmacy.com [online]. Available: <https://horstpharmacy.com/compounding-solutions/compounding-equipment/> [Zugriff am 25.5.2021]
- [27] Fahr, A.: Voigt Pharmazeutische Technologie. 13. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2021. ISBN 978-3-7692-7306-9
- [28] Pharmacopoea Europea, 10. Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2020. ISBN 978-3-7692-7515-5
- [29] Chalabala, M.: Technologie Leku – Galenika. 2. Aufl., Prag: Galen, 2001. ISBN 8072621289
- [30] Fröhlich, J.: Nicht zeitgemässe Rahmenbedingungen für die Magistralherstellung. Schweizerische Ärztezeitung Vol.34, No.100, p.1121-1124, 2019
- [31] Daniels, R.: Dermatika. Die Formulierung macht`s. Pharmazeutische Zeitung. [online]. Available: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/die-formulierung-machts-110799/> [Zugriff am 25.10.2021]
- [32] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, «Neues Rezeptur-Formularium, Rezepturtipp der Woche: Konservierungsstoffe in pädiatrischen Zubereitungen» Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 21/2020. [Online]. [Zugriff am 29.10.2021].