

# Kompatibilitätsprüfung bei Individualrezepturen

## Unverträglichkeiten beim Herstellen erkennen

Matthias Schorn, Stegaurach\*

Für Rezepturen, die in der öffentlichen Apotheke hergestellt werden, gilt das gleiche wie für Fertigarzneimittel: Die pharmazeutische Qualität muss stimmen, sie müssen wirksam und unbedenklich sein (§ 5 AMG). Schwierig wird das Zubereiten einer Individualrezeptur vor allem dann, wenn die verordneten Substanzen nicht miteinander harmonieren. Sichtbare, aber auch unsichtbare Unverträglichkeiten lassen sich nur ausschließen, wenn alle Bestandteile miteinander kompatibel sind. Das muss vor dem Herstellen geprüft werden.

Lassen sich Emulsionen nicht homogenisieren, wird die alkoholische Lösung nach Wasserzugabe plötzlich wieder zur Suspension oder zerfällt die gründlich gerührte Creme nach der Zugabe des letzten Bestandteils unwiderruflich in ihre Einzelteile, ist das nicht nur ärgerlich, sondern es kostet auch zusätzlich Zeit und Geld. Die Inkompatibilitäten, die sich erst mit Zeitverzögerung bemerkbar machen, sind oft noch unangenehmer. Der Patient bemerkt den Mangel erst zu Hause und bringt das Arzneimittel dann wieder in die Apotheke zurück. Besonders schwer aufzudecken sind Unverträglichkeiten, die sensorisch nicht wahrnehmbar sind. Zersetzung oder Reaktionen von Inhaltsstoffen zu inaktiven oder toxischen Substanzen können unter Umständen sogar bleibende Schäden beim Patienten hinterlassen.

Nicht nur die Kompatibilität der Einzelstoffe, auch die Sinnhaftigkeit der Verordnung sollte hinterfragt werden. Dies darf die Therapiefreiheit des Arztes selbstverständlich nicht berühren. Werden jedoch bedenkliche, obsoleute oder kritische Arzneistoffe verwendet, ist eine (dokumentierte) Rücksprache mit dem Verordner angebracht. Im Extremfall müssen Herstellung und Abgabe von offensichtlich bedenklichen Rezepturen abgelehnt werden.

### Stabilität

Stabil ist eine Zubereitung dann, wenn sich mit dieser über den Zeitraum der angegebenen Haltbarkeit grundsätzlich ohne größere Verstärkung von unerwünschten Wirkungen ein ausreichender therapeutischer Effekt erzielen lässt. Um eine stabile Rezeptur zu erhalten, müssen etliche Kriterien erfüllt sein (Tabelle 1).

Tab. 1: Voraussetzungen für stabile, wirksame Rezepturen [1]

Forderung	Voraussetzung für ...
Keine oder nur langsame chemische Veränderungen	Erhalt der Wirkstoffmenge und der Wirksamkeit
Keine physikalischen Veränderungen	Erhalt der Anwendbarkeit und der Fähigkeit zur Wirkstofffreisetzung
Mikrobielle Stabilität	Schutz vor Verderb und Bildung toxischer Produkte
Sorgfältige Herstellung (u. a. Temperatureinfluss)	Wirksamkeit, Hygiene
Ordnungsgemäße Verpackung	Schutz vor Licht, Feuchtigkeit, Kontamination
Richtige Lagerung	Schutz vor Umwelt-/Temperatureinflüssen

### Kompatibilität

Für Kompatibilitätsprobleme gibt es die verschiedensten Ursachen beziehungsweise Erscheinungsformen. Die zahlreichen Wechselwirkungen lassen sich nur schwer nach chemischen oder physikalischen Ursachen einteilen, die Grenzen sind fließend (Tabelle 2).

*Chemische Reaktionen.* Normalerweise sollen die Bestandteile einer Rezeptur nicht oder nur vernachlässigbar langsam – bezogen auf die angegebene Haltbarkeit – miteinander reagieren. Üblicherweise beeinträchtigen chemische Reaktionen die Wirksamkeit oder vermindern zumindest die Haltbarkeit [4]. Es können sich auch toxische Zersetzungsprodukte bilden (z. B. bei Metronidazol [5]).

*Redox-Reaktionen* treten häufig auf, wenn leicht oxidier-/reduzierbare Substanzen verarbeitet werden. Dazu zählen Wirkstoffe wie Prednisolon, Ascorbinsäure und Hydrocortison, aber auch Emulgatoren (Polysorbate) und Konservierungsmittel (Sorbinsäure/Kaliumsorbate) sind betroffen [4, 6, 7].

\* Der Beitrag entstand 2006 ausgehend von einer Projektarbeit im Rahmen der Weiterbildung zum Fachapotheker für Offizin-Pharmazie. Der Artikel wurde zur Drucklegung redaktionell überarbeitet.

**Tab. 2:** Inkompatibilitätsreaktionen und -erscheinungen in Rezepturen [2,3]

Chemisch	Physikalisch
Redox-Reaktionen	Adsorptionsvorgänge
Komplexierungen	Grenzflächenaktivität
Ausfällungen	Mizellenbildung/-einschluss
Anion-Kation-Reaktionen	Kristallwachstum
Hydrolyse	Auflösungsvorgänge/ Quellung
polare Wechselwirkungen	rheologische Veränderungen Änderung des Aggregat- zustandes

Gelegentlich sind an den Reaktionen Katalysatoren beteiligt, die als minimale Verunreinigungen von durchaus arzneibuchkonformen Ausgangsstoffen in die Rezeptur eingeschleppt werden können. Schwermetalle, vor allem Eisen-Ionen, können als Oxidationsbeschleuniger, etwa für Ascorbinsäure, wirken [8]. Auch regulär in der Zusammensetzung enthaltene Metallionen können die Oxidationsempfindlichkeit erhöhen: Hydrocortison und das entsprechende Acetat werden durch Zink-Ionen (Zinkoxid!) in der Zersetzung gefördert [9].

*Komplexierungsreaktionen* verursachen oft die Inaktivierung von Wirkstoffen. Chlortetracyclin (Aureomycin®) verträgt

**Tab. 3:** Mögliche Reaktionspartner für Anion-Kation-Reaktionen [15, 16]

Kationen	Anionen
Aluminiumchlorid-Hexahydrat	Ammoniumbituminosulfonat
Benzalkoniumchlorid	Bentonit
Cetylpyridiniumchlorid	Carbomer (Polyacrylsäure)
Chinolinolsulfat-Monohydrat	Carmellose-Natrium
Diltiazemhydrochlorid	emulgierender Cetylstearyl- alkohol
Ethacridinlactat-Monohydrat	Eosin-Natrium
Gentamicinsulfat	Natriumalginat
Lidocainhydrochlorid	Natriumcarboxymethyl- cellulose
Miconazolnitrat	Natriumcetylstearylsulfat
Neomycinsulfat	Natriumfusidat
Oxytetracyclinhydrochlorid	Natriumlaurylsulfat
Polihexanid	Natriumstearat
Tetracainhydrochlorid	
Tetracyclinhydrochlorid	

beispielsweise keine Calcium-, Magnesium- oder Zinksalzzusätze [10]. Gelegentlich kommt es durch Komplexierungen auch zu Farbveränderungen (Clioquinol und Zink) [11].

*Ausfällungen* können mehrere Ursachen haben. Eine davon kann der pH-Wert sein. Werden der besseren Löslichkeit wegen von eigentlich basischen Wirkstoffen die salz- oder schwefelsauren Salze eingesetzt, sorgt eine Erhöhung des pH-Wertes durch basische Substanzen oft für eine Ausfällung (unter anderem Tetracyclinhydrochlorid). Gleiches gilt für die weniger gut löslichen freien Säuren von organischen Salzen, wenn der pH-Wert zu stark sinkt (Benzoessäure, aber auch Makromoleküle wie Carboxymethylcellulose) [12].

Auch die Bildung schwer löslicher Salze oder Komplexe kann zu Niederschlägen führen (vergleiche Anion-Kation-Reaktionen). Desgleichen kann der Entzug der Hydrathülle gelöster Teilchen durch höhere Konzentrationen von Alkohol zum Problem werden, zum Beispiel bei verschiedenen Gelbildnern aus der Reihe der Cellulosederivate [13].

*Anion-Kation-Reaktionen:* Gegensätzlich geladene Moleküle können Wechselwirkungen miteinander eingehen. Das kann zu Trübungen, Ausfällungen oder Komplexierung und somit zur Inaktivierung von Substanzen führen [14] (Tabelle 3).

*Hydrolyse* findet nur statt, wenn hydrolytisch angreifbare Substanzen mit Wasser in Kontakt kommen, bevorzugt also in wasserhaltigen Rezepturen. Kritische Substanzen sind, meist in Abhängigkeit vom pH-Wert, zum Beispiel die PHB-Ester (Nipagin®-Nipasol®) [17], Hydrocortisonacetat [18] und der häufig verwendete Harnstoff [19].

*Polare Wechselwirkungen* treten beispielsweise zwischen phenolischen Verbindungen und Macrogol-(Polyethylenglycol-/PEG-)strukturen auf und führen zu Inaktivierung oder Wirkungsminderung [20] (Tabelle 4). Im Falle betroffener Wirkstoffe lässt der therapeutische Effekt nach, sind Emulgatoren betroffen, kann das Emulsionssystem brechen.

*Physikalische Vorgänge* spielen meist für die physikalische Stabilität der Zubereitung und die Verfügbarkeit von Substanzen am Wirkort eine Rolle.

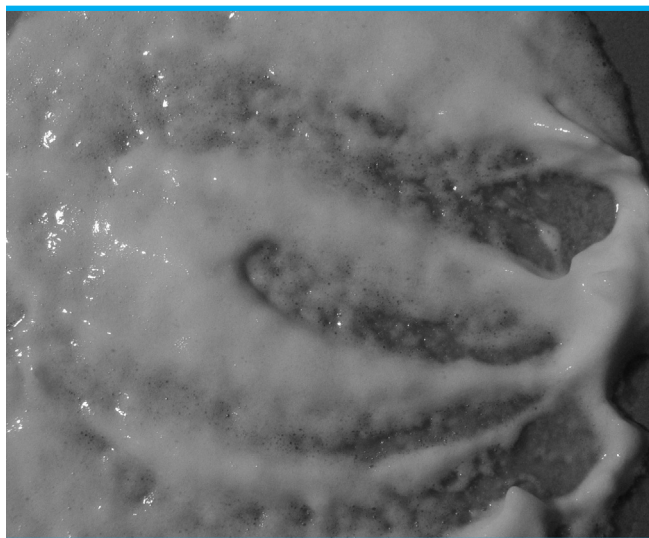
*Adsorptionsvorgänge* finden statt, sowohl an festen Rezepturbestandteilen (Zinkoxid, Talkum, Bentonit) als auch an Oberflächen von Behältnissen für die fertigen Zubereitungen beziehungsweise an Hydrokolloiden [21]. Bedeutsam ist diese Erscheinung vor allem für die Substanzen, die in kleiner Menge eingesetzt werden, zum Beispiel Konservierungsstoffe (Benzalkoniumchlorid an Polyethylen- oder PVC-Verpackungen) [21]. Es kann zu verminderter Wirksamkeit oder vollständigem Wirkverlust der Substanzen kommen.

*Grenzflächenaktive* Substanzen mit tensidartigen Eigenschaften beeinflussen oft die Stabilität von emulgatorhaltigen Zubereitungen wie Cremes und Emulsionen. Zu nennen sind hier vor allem Ammoniumbituminosulfonat, Benzalkoniumchlorid und andere Invertseifen, Polidocanol 600, Teere allgemein (Steinkohlenteer/-lösung) und Tetracainhydrochlorid [23]. So

**Tab. 4:** Phenolische und macrogolstrukturhaltige Verbindungen [15,16]

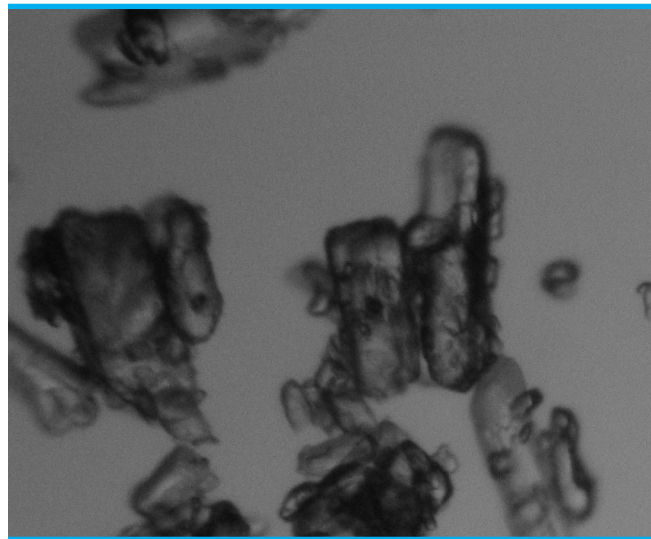
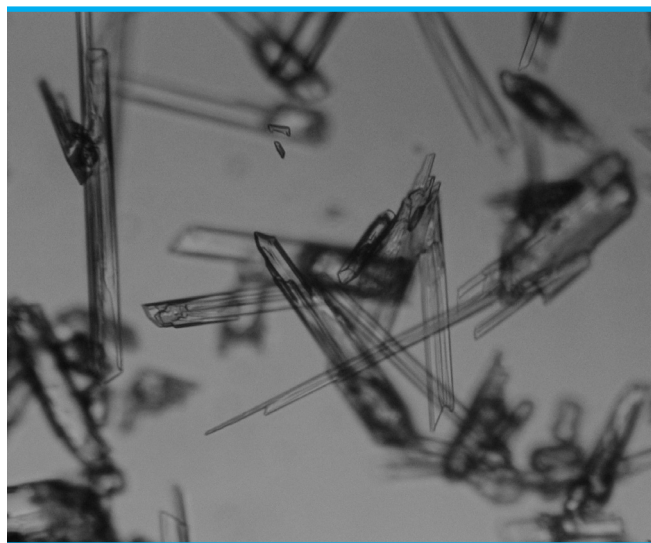
Phenolische Verbindungen	Verbindungen mit Macrogolstrukturen
Chlorocresol	Macrogol-Fettalkohol-Ether (Cremophor®)
Cliquinol	Macrogol-Glycerol-Fettsäure-Ester
Hydrochinon	Polyethylenglykole (PEG)
PHB-Ester	Polysorbate (Tween®)
Resorcin	
Salicylsäure	
Steinkohlenteer/-lösung bzw. allgemeine Teere	
Tannin	
Triclosan	

lässt sich Polidocanol 600 nicht in wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe einarbeiten, ohne dass die Emulsion bricht [22]. Prinzipiell können alle tensidartig wirkenden Stoffe mit Emulgatoren Wechselwirkungen eingehen, allerdings muss das nicht immer ein Problem sein; der Effekt kann sogar, gezielt eingesetzt, eine Stabilisierung bewirken (siehe die Komplexeulgatoren wie emulgierender Cetylstearylalkohol). Kombiniert man aber Emulgatoren unkontrolliert, führt das meist zu Unverträglichkeiten: Das Mischen von Fertigarzneimitteln-Cremes mit unterschiedlichen Emulsionstypen (W/O und O/W) ist in der Regel zum Scheitern verurteilt (Abbildung 1) und sollte unterlassen werden, sofern keine geprüfte Rezeptur vorliegt [23].

**Abb. 1:** Mischen von Fertigarzneimitteln-Cremes unterschiedlichen Emulsionstyps: W/O- und O/W-Systeme ergeben oft nur inhomogene Mischungen (Foto: Schorn).

*Mizellenbildung/-einschluss* führt gelegentlich zur Isolation von wirksamen Substanzen in der Rezeptur. Konservierungsstoffe wie PHB-Ester oder Benzoesäure können sich in durch Emulgatoren gebildete Mizellen einlagern. Die freie Konzentration wird dann unter Umständen bis zum Wirkverlust gesenkt [21, 24].

*Kristallwachstum* bringt dann Probleme mit sich, wenn die für Dermatika geforderte Teilchengröße überschritten wird. Die Folge sind eventuell Reizerscheinungen der Haut. Dieses Problem tritt meist nur in Suspensionszubereitungen auf. Kris-

**Abb. 2:** Mikroskopische Aufnahme von Salicylsäure, suspendiert in Paraffinum subliquidum (Vergrößerung etwa 135-fach). Die Teilchengröße ist arzneibuchkonform. (Foto: Schorn)**Abb. 3:** Dieselbe Zubereitung wie in Abb. 2 nach kurzzeitiger Erwärmung auf etwa 50°C und Abkühlung auf Raumtemperatur. Es haben sich lange, spitze Kristallnadeln gebildet, wie sie auch in Salicylvaselin bei unsachgemäßer Herstellung oder im Laufe von Monaten bei ungeeigneter Lagerung auftreten können. Die Teilchengröße dringt in Bereiche bis zu einem halben Millimeter vor. (Foto: Schorn)



tallwachstum erfolgt immer dann, wenn die suspendierten Teilchen einer Substanz sich im umgebenden Medium zumindest minimal lösen und anschließend wieder die Möglichkeit zur Kristallisation haben. Es können sich, je nach Substanz, lange spießförmige Kristalle bilden (Abbildung 2 und 3).

Meist ist die Löslichkeit temperaturabhängig. Das wirkt sich auf die Erfordernisse bei Herstellung und Lagerung aus. So sollte die Temperaturbelastung beim Rühren und Lagern von Suspensionszubereitungen, die zur Kristallisation neigen, auf ein Mindestmaß reduziert werden (Verwendung einer Kühlmanschette, Lagerung bei gleichmäßiger Temperatur).

In der Praxis relevant ist zum Beispiel die Rekrystallisation von Salicylsäure aus Salicylvaselin bei zu hoher Wärmeentwicklung während der Herstellung [25]. Eine zu lange Aufbewahrung der Zubereitung, vor allem bei ständig wechselnder Temperatur (zum Beispiel im Badezimmer), dürfte einen ähnlichen Effekt haben.

Problematisch kann auch die Rezeptierung von Prednisolon in Cremes sein. Wird die Substanz in wasserhaltigem Milieu verordnet, wird der gelöste Anteil des Wirkstoffs durch Wasseraufnahme zum Hydrat umgelagert. Da dieses eine geringere Wasserlöslichkeit als das Prednisolon selbst besitzt, kommt es zur Ausbildung von Kristallen, die, ähnlich den Salicylsäurekristallisaten, lang und spießförmig sind. Das ist mit dem geforderten Feinheitsgrad des Wirkstoffes nicht mehr vereinbar [26].

Ebenso kann es passieren, dass Substanzen, die vor dem Einarbeiten in die Rezeptur in geeigneten Lösungsmitteln gelöst wurden, in kurzer Zeit wieder auskristallisieren. Das durch die Zugabe der restlichen Bestandteile veränderte Lösungsmittel kann die Substanz nicht länger in Lösung halten und der Stoff fällt wieder aus oder bildet nach und nach Kristalle. Vorheriges Auflösen von derlei problematischen Stoffen ist in jedem Fall zu vermeiden [23].

*Auflösungs- beziehungsweise Quellungserscheinungen* oder Erweichung treten zum Beispiel bei Kunststoffen wie Polyethylen oder Gummi beziehungsweise Kautschuk auf, etwa durch Isopropylmyristat [27]. Dabei kann es einerseits zu Problemen mit der mechanischen Stabilität der angelösten Materialien kommen, andererseits könnten vermehrt Substanzen wie Weichmacher aus Kunststoffen in die Zubereitung diffundieren. Thesit® beispielsweise greift unter anderem Tubenfüllgeräte aus Polycarbonat an, auch der Kontakt mit der Innenlackierung von Aluminiumtuben wird als kritisch betrachtet [28].

*Rheologische Veränderungen* sind vor allem bei halbfesten Zubereitungen wie Gelen oder Cremes anzutreffen. Speziell die auf Cellulosederivaten basierenden Gele können bei Elektrolytzusatz mit Verflüssigung oder Verfestigung reagieren [29]. Bei Verwendung von Polidocanol 600 in emulgatorhaltigen Zubereitungen kommt es, vor allem beim Anfertigen

nicht standardisierter Rezepturen, des Öfteren zu Verflüssigungserscheinungen [30].

*Änderungen des Aggregatzustandes* treten manchmal auf, wenn in festen Arzneiformen zwei oder mehr niedrigschmelzende Substanzen zusammenkommen. Die Schmelztemperatur des Gemischs liegt dann niedriger, als die der einzelnen Substanzen (eutektisches Gemisch). Eine unerwartete Verflüssigung bei Raumtemperatur ist so möglich (Menthol, Campher, Thymol, und andere) [31].

Die Bedeutung für die Rezeptur in der öffentlichen Apotheke dürfte allerdings gering sein, da Pulvermischungen mit den betroffenen Substanzen nicht sehr häufig vorkommen.

## Eine Studie zu Rezepturverordnungen

Im Rahmen einer Studie [32] wurden im Jahr 2006 in Bamberg die in einer öffentlichen Apotheke eingereichten, ärztlich verordneten Rezepturen gesammelt und pharmazeutisch bewertet. Folgende Prüfkriterien wurden zugrunde gelegt:

1. Herstellbarkeit (und galenische Stabilität der Zubereitung),
2. Kompatibilitätsprobleme,
3. Haltbarkeit beziehungsweise nötige konservierende Maßnahmen,
4. richtige Arzneistoffdosierung.

Ausgewertet wurden 100 Verordnungen, die 27 verschiedene Zubereitungen umfassten. Rezepturen, die sich nur minimal unterschieden, galenisch also gleich zu bewerten sind, wurden als einheitliche Rezeptur beurteilt.

Das Spektrum der Inkompatibilitäten reicht weit, wie die folgenden Beispiele zeigen.

Erythromycin-Metronidazol-Kombination:

Erythromycin	0,3 g
Metronidazol	0,3 g
Basiscreme DAC	ad 30,0 g

Die Rezeptur ist herstellbar und physikalisch stabil. Beide Wirkstoffe wären einzeln mit der Cremegrundlage kompatibel. Die Kombination ist aber in keinem Fall stabil, da die Wirkstoffe verschiedene pH-Werte in der Zubereitung für die optimale chemische Stabilität benötigen (Erythromycin um pH = 8 / Metronidazol um pH = 5) [5, 15].

Prednisolon in wasserhaltigen Zubereitungen:

Prednisolon	0,3 g
Asche Basis Creme®	ad 30,0 g

Prednisolon löst sich in geringem Maße in wässrigen Zubereitungen auf. Gleichzeitig bildet sich aus dem gelösten Prednisolon unter Wasseraufnahme Prednisolonhydrat, welches eine geringere Löslichkeit besitzt als Prednisolon selbst. Die

Folge ist Kristallwachstum, das sich negativ auf die Teilchengröße des Arzneistoffes und die Reizlosigkeit der Zubereitung auf der Haut auswirken kann [26]. Fertigarzneimittel-Verdünnung:

Diprosone Creme®	20,0 g
Eucerinum cum aqua®	30,0 g

Die Emulsionstypen der zwei Salben sind unterschiedlich (Diprosone: O/W – Eucerin c. aqua: W/O), es kommt zu einer unkontrollierbaren Wechselwirkung zwischen den Emulsionssystemen, sodass eine physikalisch stabile Zubereitung nicht hergestellt werden kann (eigener Versuch).

Steinkohlenteerhaltige Zubereitungen:

Liquor carbonis detergens	5,0 g
Eucerinum cum aqua®	ad 50,0 g

Steinkohlenteerlösung hat Tenseideigenschaften und stört so die emulgierende Wirkung der Wollwachsalkohole in der Grundlage [33]. Die Emulsion bricht.

## Ergebnisse und Bewertung

90 Prozent der ausgewerteten Rezepturen entfielen auf Salben und Cremes, die restlichen 10 Prozent teilten sich Emulsionen, Lösungen und Gele (Tabelle 5).

Wie die Studie zeigte, bereitete die galenische und/oder chemische Stabilität die meisten Probleme (Tabelle 6). Fast 40 Prozent aller Rezepturen ließen korrekturbedürftige Mängel erkennen. Etwa die Hälfte aller Rezepturen war nicht optimal zusammengesetzt. Arzneistoffe waren mit der Grundlage inkompatibel oder die Wirkstoffe hatten verschiedene pH-Optima. Nicht immer war der verordnende Arzt geübt im Verschreiben von Individualrezepturen, oft bestand Informationsbedarf besonders hinsichtlich der Kombinierbarkeit von Arzneistoffen in einer Zubereitung.

Apothekern kommt somit eine wichtige Kontrollfunktion zu, um Schaden beim Patienten zu vermeiden. Nur wenn grundsätzlich alle Rezepturen vor dem Herstellen geprüft werden, auch wenn Inkompatibilitäten auf den ersten Blick unwahrscheinlich erscheinen, lassen sich Unverträglichkeiten rechtzeitig erkennen und vermeiden.

**Tab. 5:** Häufigkeit der Darreichungsformen [32].

Arzneiform	Häufigkeit
Salben	12 %
Cremes	78 %
Emulsionen	6 %
Lösungen	2 %
Gele	2 %

**Tab. 6:** Häufigkeit aufgetretener Probleme in den untersuchten Rezepturen [32]. Anmerkung: in einigen Rezepturen traten mehrere Probleme gleichzeitig auf.

Problem	Anzahl betroffener Rezepturen	Prozent
Inkompatibilität zwischen Arzneistoffen untereinander	1	4 %
Inkompatibilität Arzneistoff-Grundlage	7	26 %
Inkompatibilität wegen differierender pH-Optima der Wirkstoffe	3	11 %
Keinerlei Inkompatibilität	17	63 %
Wirkstoffkonzentration höher als üblich	2	7 %
Wirkstoffkonzentration über oberem Richtwert	2	7 %
<b>Anzahl verschiedener Rezepturen</b>	<b>27</b>	<b>100 %</b>

## Erkennen von Inkompatibilitäten

Die Untersuchung einer vorgegebenen Rezeptur beginnt mit dem Abschätzen des Risikos für unvorhersehbare Ereignisse in der Zubereitung. Setzt sich die Rezeptur aus sehr vielen Substanzen zusammen, sind unerwünschte Wechselwirkungen statistisch wahrscheinlicher als bei wenigen Komponenten. Ebenso lassen instabile Substanzen auf ein höheres Wechselwirkungspotenzial schließen. Dazu gehören Substanzen die beispielsweise lichtempfindlich, leicht zu hydrolysieren oder oxidierbar sind und säure- oder basenempfindliche Stoffe. Je mehr funktionelle Gruppen die verarbeiteten Substanzen aufweisen und umso verschiedener diese sind, desto größer ist die Gefahr der chemischen oder physikalischen Reaktion von Bestandteilen miteinander. Gleiches gilt, wenn mehrfach ionische Substanzen (vor allem mehrwertige) im Spiel sind.

## Infokasten

### Faktoren, die das Risiko von Inkompatibilitätsreaktionen erhöhen:

- hohe Anzahl von Bestandteilen in der Zubereitung,
- geringe Stabilität der einzelnen Bestandteile,
- hohe Anzahl funktioneller Gruppen,
- viele, v. a. mehrwertige, ionische Substanzen,
- (hoher) Wassergehalt.

Nicht zuletzt spielt auch der Wassergehalt eine Rolle, da viele Reaktionen nur unter Beteiligung von Wasser stattfinden, sei es als Reaktionspartner oder als Lösungsmittel. Aus demselben Grund spielt auch die Löslichkeit der Wirkstoffe in der Zubereitung eine Rolle für die Stabilität. Suspensionszubereitungen eines Wirkstoffes sind chemisch oft stabiler als Lösungen.

Cremes beinhalten beispielsweise ein eher hohes Risiko. Die enthaltenen Emulgatoren (funktionelle Gruppen) und Konservierungsstoffe (Zubereitung ist oft mikrobiell anfällig!) sowie die im wässrigen Milieu zu beachtende pH-Werteinstellung können innerhalb des gesamten Systems zu Unverträglichkeiten führen.

## Informationsquellen

Besonders bei frei kombinierten Rezepturen ist das Abschätzen der Unverträglichkeiten schwierig. Ist eine Verordnung zweifelhaft, muss eine Alternative erarbeitet und mit dem verordnenden Arzt abgestimmt werden. Empfehlenswert ist, möglichst auf standardisierte Rezepturen zurückzugreifen oder eine problematische Rezeptur in diese Richtung abzuwandeln. Werke wie das »Neues Rezeptur-Formularium (NRF)« oder die »Standardisierten Rezepturen NRF/SR« decken ein weites Spektrum ab. Häufig nachschlagende Daten zu Grundlagen, Aufbrauchfristen, Richtkonzentrationen, Konservierungsmitteln et cetera sind in dem 38-seitigen Heft »Tabellen für die Rezeptur« zusammengefasst. Es ist Bestandteil des NRF, aber auch einzeln erhältlich. Die NRF-Rezeptur-Informationenstelle stellt außerdem mehr als 500 Rezepturhinweise zu häufig gestellten Fragen im Internet bereit ([www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)). Liefern die genannten Quellen keine Antwort, so können Anfragen per Fax auch direkt an die Rezeptur-Hotline des NRF gestellt werden.

Auf den Internetseiten der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände ([www.abda.de](http://www.abda.de)) kann kostenlos die »Leitlinie Herstellung und Prüfung der nicht sterilen Rezeptur- und Defekturarzneimittel« heruntergeladen werden, ebenso ein ausführlicher Kommentar dazu.

## Nachschlagewerke

Allgemeine Nachschlagewerke sind die Arzneibücher (Ph.Eur., DAB, ausländische Arzneibücher) und Lehrbücher der Pharmazeutischen Technologie. Informationen über einzelne Substanzen, Unverträglichkeiten beziehungsweise Herstellung liefern zum Beispiel

- Hagers Enzyklopädie der Drogen und Arzneistoffe (17 Bände). Springer Verlag, Berlin
- Hunnius. C.: Pharmazeutisches Wörterbuch. De Gruyter, Berlin
- Stoffliste/ABDA-Datenbank, über Apothekensoftware
- The Merck-Index. Verlag J. Wiley, Weinheim
- Martindale – The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London

- Empfehlungen der »Gesellschaft für Dermopharmazie« (GD): [www.gd-online.de](http://www.gd-online.de), Rubrik »Leitlinien«:
  - Leitlinie »Dermatologische Rezepturen«
  - Empfehlung »Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen«
- Anweisungen der Hersteller diverser Salbenrührgeräte (TopiTec®, Unguator®, Tubag®)
- Gebler, H.: Tabellen für die pharmazeutische Praxis. GOVI-Verlag, Eschborn
- Römpp, H.: Lexikon Chemie (6 Bände). Thieme-Verlag, Stuttgart

Angaben und Richtwerte zur Dosierung von Wirkstoffen sind unter anderem hier zu finden:

- Neues Rezeptur-Formularium – NRF mit »Tabellen für die Rezeptur«. GOVI-Verlag, Eschborn,
- Stoffliste/ABDA-Datenbank (über Apothekensoftware)
- notfalls nach Angaben der Zusammensetzung von zugelassenen Fertigarzneimitteln.

Rezepturempfehlungen und Standardrezepturen sind zusammengestellt im NRF, in den Standardisierten Rezepturen NRF/SR, beide Govi-Verlag: Eschborn. Hersteller von Rezepturgrundlagen geben ebenfalls Rezepturempfehlungen heraus, wie die Firmen (Auswahl beispielhaft):

- Ichthyol-Gesellschaft
- Hermal
- LaRoche Posay
- Astellas Pharma
- Dr. August Wolff

Bei den Rezepturempfehlungen einiger Hersteller ist allerdings kritisch zu prüfen, auf welcher Grundlage die Empfehlungen erstellt wurden. Gelegentlich sind nur Angaben zur galenischen Stabilität geprüft worden, aber nicht die chemische der enthaltenen Wirkstoffe. Für eine vollständige Beurteilung muss jedoch mindestens die galenische, chemische und mikrobielle Stabilität bewertet werden. Geht das aus den Herstellerangaben nicht hervor oder bestehen Unklarheiten, empfiehlt sich durchaus ein Anruf bei der entsprechenden Firma. Oft wird schnell klar, wie eingehend die empfohlenen Rezepturen wirklich getestet wurden. Zumindest ist bei vielen Arzneimittelherstellern ein kompetenter Mitarbeiter als Ansprechpartner erreichbar.

Inkompatibilitäten bei häufig verwendeten Rezeptursubstanzen sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Eine weitere Tabelle [15, 37-43], die dem Heft als Poster beiliegt, ist zum Aushang in der Rezeptur gedacht.

Das Auftreten der in Tabelle 7 verzeichneten Inkompatibilitäten ist nicht grundsätzlich bei der Kombination der potenziellen Reaktionspartner zu erwarten, sondern hängt in einigen Fällen ab von anderen Bedingungen wie pH-Wert, eingesetzter Konzentration, sonstigen stabilisierenden Zusätzen etc.

**Tab. 7:** Bekannte Inkompatibilitäten gängiger Rezeptursubstanzen [16, 34, 35]

Rezeptursubstanz	beschriebene Inkompatibilitäten
Ammoniumbituminosulfonat u. verw. Verbindungen	saure und alkalische Stoffe, Salzlösungen, anionische Emulgatoren
Betamethason-17-valerat	oxidierende Stoffe, stark saure und alkalische Stoffe, wasserhaltige hydrophile Zubereitungen
Clioquinol	stark oxidierende Stoffe, saure/alkalische Stoffe, Zinkoxid, Eisensalze, nicht ionische Tenside (Macrogol-Typ)
Dexamethason	leicht reduzierbare Stoffe, Luftsauerstoff und Metallionen im alkalischen Milieu, saure/alkalische Stoffe, Oxidationsmittel, Natriumhydrogensulfid, Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat
Dexpanthenol	saure/alkalische Stoffe, Oxidationsmittel
Dithranol	alkalische Stoffe, Oxidationsmittel (Jod), Zinkoxid/Zinksalze, Steinkohlenteer/-lösung, Wasser
Chinolinolsulfat	alkalische Stoffe, Oxidationsmittel, Chloramin, Ichthyol, Leukichthol, Tumenol-Ammonium, Jod/-ide/-ate, Quecksilber(II)/-Silber-/Zink-/Eisen(III)/-Kupfer(II)- und Schwermetallsalze, Kaliumpermanganat, Borax, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Rivanol
Chloramphenicol	alkalische/saure Stoffe, Tetracycline, Penicilline, Cephalosporine, Erythromycin, Axerophthol, Essigsäure, Gentamicin, Hydrocortisonacetat, Natriumcitrat, Natriumphosphat, Phosphorsäure, Polymyxin-B, Resorcin, Sulfadiazin, Vancomycin
Clioquinol	alkalische Stoffe, Eisensalze, Zinkoxid, starke Oxidationsmittel
Clobetasol-17-propionat	alkalische/saure Stoffe
Clotrimazol	saure Verbindungen unter pH = 4
Erythromycin	alkalische/saure Stoffe, Penicilline, Cephalosporine, Aminoglycoside, Tetracycline, Barbiturate, Chloramphenicol, Colistin, Aminophyllin, Diphenylhydantoin, Heparin, Phenothiazin, Riboflavin, Vitamin B und C, Eisen-/Kupfer-/Aluminiumverbindungen, Salicylsäure, Milchsäure, Sorbinsäure Salze des Erythromycins: Aerosil, Bentonit, Heparin, Magnesiumtrisilikat, Methylcellulose, Natriumalginat, Pektin, Tween 80
Gentamicinsulfat	Penicilline, Cephalosporine, Amphotericin, Heparin, Sulfadiazin, Chloramphenicol-Natrium/-succinat, Oxacillin, Vitamin-B-Komplex
Harnstoff	alkalische/saure Stoffe, best. Alkaloide im Sauren, Epinephrin, Gummi arabicum, Jodide, Natriumbenzoat, Niclosamid, Phenazon, Phosphate, Resorcin, Salicylsäure, Salpetersäure, Tannin, Thiocyanate
Hydrocortison	stark alkalische Stoffe
Hydrocortisonacetat	alkalische/saure Stoffe, Oxidationsmittel, Colistinmethansulfonat, Chloramphenicol, Heparin-Natrium, Kanamycin, Schwermetallsalze
Metronidazol	alkalische Stoffe
Nystatin	alkalische/saure Stoffe, Dimethylformamid, Pyridin
Polidocanol	Eucerin cum aqua/Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe, Kunststoffe, Lacke, Polycarbonate (Tubenfüller!)
Prednisolon	Oxidationsmittel im alkalischen Milieu, Wasser
Prednisolon-21-acetat	alkalische/saure Stoffe, Oxidationsmittel

Tab. 7: Fortsetzung

Rezeptursubstanz	beschriebene Inkompatibilitäten
Salicylsäure	alkalische Stoffe, Alkaloide, oxidierende Stoffe, Macrogole, Naphtole, Phenole, Eisen(III)salze (Fbg.), Carbonate, Borax, Chinin und Chininsalze (Verflüssigung, Verfärbung), Blei-/Silber-/Zinksalze, Campher, Chloralhydrat, Chinosol, Gelatine, Jod und Jodide, Magnesiumoxid, Menthol, Pyrogallol, Phenylsalicylat, Resorcin, Rivanol, Spiritus russicus, Thymol, Urethan, Zinkoxid
Steinkohlenteer/-lösung	Aluminium-/Erdalkali-/Schwermetallsalze, Eucerin cum aqua, Ungt. Alcohol. lanæ aquosum, Adeps lanæ, Hydrophobe Salben/Cremes, Salicylsäure, Diithranol, Avil
Tetracyclinhydrochlorid	alkalische/saure Stoffe, Oxidationsmittel, Calcium-/Magnesium-/Aluminium-/Eisen-/Mangan-/Schwermetallsalze, lösliche Barbiturate, Penicilline, Cephalosporine, Erythromycinsalze, Nitrofurantoin-Natrium, Natriumhydrogencarbonat, Vitamin-B-Komplex, Warfarin-Natrium, Colistin, Natriumchlorid, Promazin, Polymyxin B, Ringerlösung, Schwermetallsalze, Wasser
Tretinoin	alkalische Stoffe, Oxidationsmittel
Triamcinolonacetonid	alkalische/saure Stoffe (Salicylsäure geht aber!), Zinkionen (wahrscheinlich), Oxidationsmittel
Zinkoxid	saure Stoffe, Borsäure, Benzylpenicillin, Ölsäure, Perubalsam, Salicylsäure, Quecksilber-/Bismutsalze in Anwesenheit von Wasser

### Prüfschema und Lösungsvorschläge

Aus der regelmäßigen Prüfung von Rezepturen entwickelten wir in der Apotheke bestimmte Prüfschemata, je nach Art der Zubereitung beziehungsweise der enthaltenen Substanzen (Tabelle 8).

Sind Kompatibilitätsprobleme zu erwarten, sollte zunächst nach einer standardisierten Rezeptur gesucht werden (NRF, SR oder sonstige zuverlässige Quellen). Manche Ärzte verordnen geprüfte Rezepturen (z. B. NRF-Zubereitungen), ohne deren Titel anzugeben. Ist die Rezeptur in der Apotheke un-

bekannt entdeckt man oft nur durch Zufall, dass es sich um eine standardisierte Zusammensetzung handelt. Hier hilft nur, sich einen allgemeinen Überblick in den Standardwerken (NRF, SR o. ä.) zu verschaffen. Das mag zwar zunächst zeitaufwendig sein, hat aber den Vorteil, dass man, so man fündig wird, auch gleich alle notwendigen Informationen zu Herstellung und Haltbarkeit geliefert bekommt.

Ein Blick in die ABDA-Datenbank hilft bei der Suche nach einem Fertigarzneimittel, das die gewünschten Wirkstoffe enthält. Gelegentlich sind Ärzte nicht auf dem neuesten Stand des Arzneimittelangebots.

Tab. 8: Prüfschemata

zu prüfende Kriterien	Salben	Cremes, Emulsionen	Lösungen	Gele	Pulver
pH-Optima der Substanzen		●	●	●	
Kation-Anion-Kompatibilität	○	●	●	●	●
Tensidcharakter		●			
Löslichkeitseigenschaften	●	●	●	●	
hygroskopische Substanzen					●
Redox-Reaktionen	○	●	●	●	○
Stabilität der Substanzen	●	●	●	●	●
bekannte Inkompatibilitäten	●	●	●	●	●



## Lösungsvorschläge ohne Standards

Gibt es für die fragliche Rezeptur keine Standardlösung, hilft folgendes Vorgehen weiter:

**pH-Optima** der Substanzen sind unvereinbar: Bei wässrigen Zubereitungen wird entweder auf einen pH-Wert eingestellt, der den rezeptierbaren Bereichen aller Substanzen gerecht wird, oder die Wirkstoffe werden in mehrere Zubereitungen aufgeteilt und zeitlich versetzt angewendet. Gelegentlich lässt sich zumindest eine Substanz als Fertigarzneimittel rezeptieren, sodass trotzdem nur eine Rezeptur hergestellt werden muss. In wasserfreien Zubereitungen spielt der pH-Wert keine Rolle.

**Kation-Anion-Kompatibilität:** Einzige Lösungsmöglichkeit ist das Ersetzen oder Weglassen der betroffenen Substanzen. Bei Problemen von ionischen Inhaltsstoffen mit geladenen Emulgatoren der Salbengrundlage empfiehlt es sich, eine andere, nichtionische Grundlage zu wählen. Bei der Auswahl muss jedoch der Hautzustand des Patienten berücksichtigt werden (Absprache mit dem/r Verordnenden nötig, da Änderung der Verordnung!).

**Tensidcharakter stört Emulsionen:** Die störenden Substanzen müssen weggelassen werden oder die Grundlage ist gegen eine andere mit unempfindlichen Emulgatoren auszutauschen.

**Löslichkeitseigenschaften:** Unter Umständen können Lösungsvermittler zugesetzt werden. In Rezepturen, in denen Wirkstoffe in Konzentrationen nahe ihrer Löslichkeitsgrenze eingesetzt werden sollen, ist eventuell mit Kristallisations- oder Ausfällungserscheinungen durch Temperaturschwankungen zu rechnen. Je nach Kristallform kann das Probleme bereiten (Feinheitsgrad, Hautreizungen). Berechenbarer sind Zubereitungen, in denen die Wirkstoffe komplett aufgelöst sind, chemisch stabiler hingegen sind oft Suspensionszubereitungen. Um das Kristallisationsrisiko zu minimieren, können die kritischen Stoffe mit den inerten (!) Rezepturbestandteilen angerieben werden. Zudem sollte es beim Herstellen keine thermische Belastung geben und es sollten möglichst Rezepturkonzentrate verwendet werden [23]. Obsolet ist das vorherige Lösen oder Anreiben in Substanzen, die ein besseres Lösungsvermögen aufweisen als die fertige Rezeptur. Bei prednisolonhaltigen Zubereitungen wird empfohlen, entweder auf das Prednisolonacetat oder ein das Prednisolonhydrat enthaltende Rezepturkonzentrat auszuweichen [26].

Salicylsäurehaltige Suspensions-Rezepturen sind immer ohne Erwärmung herzustellen, gegebenenfalls ist beim Rühren eine Kühlmanschette anzulegen. Auch hier empfiehlt sich die Verwendung eines Konzentrates. Die Zubereitungen sind nur begrenzt haltbar [25].

**Hygroskopische Substanzen:** Der Luft- beziehungsweise Feuchtigkeitszutritt vor und während der Herstellung ist zu vermeiden. Bei Pulvermischungen können thermisch stabile Substanzen vor Verwendung gegebenenfalls nochmals im Trockenschrank getrocknet werden.

**Redox-Reaktionen:** Sie sind nur dadurch zu beheben, dass die Reaktionspartner getrennt, das heißt in zwei verschiedenen Zubereitungen verarbeitet werden oder ein geeignetes Antioxidans zugesetzt wird (z. B. Schutz vor Oxidation durch Luftsauerstoff). Schwermetallionen katalysieren Redox-Reaktionen, unter Umständen kann eine Komplexbildung mit Natrium-EDTA dieses Risiko vermindern [36].

**Stabilität der Substanzen/Zubereitungen:** kann erhöht werden unter anderem durch Zusatz von Antioxidanzien, Pufferung im optimalen pH-Bereich, Lichtschutz durch Verpackung und Vermeidung von Feuchtigkeitszufuhr [36].

Sind Bedenken wegen der Stabilität nicht ganz auszusräumen, ist es grundsätzlich möglich, die Aufbrauchsfrist stärker zu begrenzen (analog NRF Abschnitt I.4. bzw. kürzer festzulegen), die verordnete Menge zu reduzieren (nach Rücksprache mit Arzt/Ärztin!) und, wegen der mikrobiologischen Stabilität, eventuell die Zubereitung im Kühlschrank aufbewahren zu lassen.

## Die Arztrücksprache

Treten Probleme auf, die in der Apotheke nicht lösbar sind, muss der Arzt kontaktiert werden. Zu klären ist zunächst, ob der Patient weiß, wie, wo und wie lange er die Rezeptur anwenden soll, und wie schnell er die Zubereitung benötigt. Falls hier noch etwas unklar ist, kann das im Arztgespräch gleich mit ausgeräumt werden. Dem Patienten gegenüber sollte das Rezepturproblem kurz erwähnt und dieser informiert werden, dass die Rücksprache mit dem Arzt notwendig ist.

Unumgänglich ist eine Arztrücksprache vor der Herstellung oder Abgabe von problematischen Rezepturen unter anderem bei:

- einem zwingendem Austausch/Weglassen von Rezepturbestandteilen,
- einer Dosierungsänderung,
- der Aufteilung von Wirkstoffen auf separate Zubereitungen,
- dem Überschreiten der oberen Richtkonzentration,
- der Verordnung von obsoleten / kritischen / bedenklichen Arzneistoffen.

Es hat sich bewährt, dem Arzt das Problem kurz zu erläutern und gleichzeitig einen Lösungsvorschlag mitzuliefern, dem der Arzt nur zustimmen muss. Idealerweise empfiehlt sich ein kurzes Telefonat mit der Praxis oder Klinik. Sind die Verordner telefonisch schlecht erreichbar, empfiehlt sich die Verwendung von Fax-Vordrucken, die durch Informationen zur vorliegenden Rezeptur ergänzt werden (Abbildung 4).

Muster-Apotheke  
Adresse

An Praxis  
Dr. ....

Bitte sofort an Arzt/Ärztin weiterleiten

Musterstadt, den 31. 3. 2007

Sehr geehrte/r Herr/Frau Dr. ....,  
folgende Rezeptur wurde zur Herstellung bei uns eingereicht:

Rezept einkopieren

Folgende Probleme treten auf:

Mein Lösungsvorschlag:

Bitte teilen Sie mir umgehend mit, ob wir die Rezeptur insofern ändern dürfen beziehungsweise wie wir verfahren sollen.  
Tel.: 0 99 9/55 55 0 Fax: 0 99 99/55 55 1

Mit freundlichen Grüßen

Apotheker/Apothekerin

Abb. 4: Mustervordruck Arztansreiben

Bei einzelnen kritischen Substanzen sollte sichergestellt werden, dass eine Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Arzt erfolgt ist – beispielsweise bei dem zwar negativ bewerteten, aber zumindest bisher nicht als bedenklich eingestuften Resorcin – insbesondere dann, wenn nebenwirkungsärmere oder toxikologisch günstigere Alternativen zur Verfügung stehen. Bestehen sollte man auch auf eine ausführliche Angabe von Anwendungsort und -art und der Begrenzung der Anwendungsdauer (siehe hierzu die Empfehlungen im NRF).

Anschließend sollten alle Änderungen, die mit dem Verordnenden besprochen wurde auf jeden Fall schriftlich festgehalten und aufbewahrt werden. Ideal wäre ein Rückfax mit Unterschrift oder eine eigenhändige Änderung beziehungsweise Ergänzung der Verordnung durch den Arzt – auch aus Gründen der Abrechnungssicherheit bei gesetzlichen Krankenkassen. Ansonsten müssen vorgenommene Änderungen vom pharmazeutischen Personal selbstverständlich auf der Verordnung angebracht und abgezeichnet werden, natürlich nur im Rahmen der gesetzlichen und liefervertraglichen Grenzen (z. B. keine Mengenerhöhungen).

Zeigt sich der Verordnende nicht kooperativ oder lehnt er die Diskussion ganz ab, muss im Extremfall die Herstellung der Rezeptur abgelehnt werden. In diesen Fällen ist der Apotheker nicht zur Herstellung und Abgabe gezwungen, da laut Gesetz bei bedenklichen oder unklaren Verordnungen die Abgabe verweigert werden muss. Sollte es nicht lösbare Probleme mit dem Arzt oder der Ärztin geben, empfiehlt es sich, zur rechtlichen und fachlichen Absicherung mit Stellen wie der zuständigen Apothekerkammer zu sprechen.

## Fazit

Der Kompatibilitätsprüfung in der Rezeptur muss die erforderliche Zeit eingeräumt werden. Nur gut ausgebildete, kompetente Mitarbeiter können das effizient mit vertretbarem Zeitaufwand leisten. Einen wertvollen Beitrag leisten hierzu Institutionen wie das Laboratorium des NRF, die die Informationsbereitstellung für die (öffentliche) Apotheke gewährleisten und verbessern. Nur regelmäßige Fortbildung und das direkte Gespräch, etwa im Rahmen von Qualitätszirkeln Arzt-Apotheker, können Informationsdefizite verringern und zu einer konstruktiven, interdisziplinären Zusammenarbeit führen.

Ich danke Frau Rosemarie Eilffler-Bollen vom NRF für die kritische Durchsicht und wertvolle Hinweise zum Thema.

## Literatur

- [1] zusammengestellt nach: Bauer, K. H.; Frömming, K. H.; Führer, C.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Stuttgart 2006, S. 444–457
- [2] zusammengestellt nach: Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie. Stuttgart 2006, S. 587–597
- [3] zusammengestellt nach: List, P. H.: Arzneiformenlehre. Stuttgart 1985, S. 470–477
- [4] Bauer, K. H.; Frömming, K. H.; Führer, C.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Stuttgart 2006, S. 449
- [5] NRF, Online-Rezepturhinweise: Metronidazol zur Anwendung auf der Haut, auf Wunden und im Mund. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [6] HagerROM 2004, Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Einzelplatzversion, Springer-Verlag, CD-ROM: Monographie Polysorbat 20
- [7] a. a. O.: Monographie Sorbinsäure
- [8] Bauer, K. H.; Frömming, K. H.; Führer, C.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Stuttgart 2006, S. 447
- [9] NRF, Online-Rezepturhinweise: Hydrocortison zur Anwendung auf der Haut. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [10] HagerROM 2004, Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Einzelplatzversion, Springer-Verlag, CD-ROM: Monographie Chlortetracyclin
- [11] Gesellschaft für Dermatologie: Empfehlung »Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen« in der Fassung vom 7. Juni 2005: Clloquinol. Stand: 4. März 2007. [www.gd-online.de](http://www.gd-online.de)
- [12] Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie. Stuttgart 2006, S. 588/592
- [13] a. a. O., S. 588
- [14] Bauer, K. H.; Frömming, K. H.; Führer, C.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Stuttgart 2006, S. 446 ff
- [15] NRF: NRF-Tabellen für die Rezeptur. Eschborn 2006
- [16] HagerROM 2004, Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Einzelplatzversion, Springer-Verlag, CD-ROM: jeweilige Substanzmonographien
- [17] NRF, Online-Rezepturhinweise: Konservierung wasserhaltiger Rezepturen. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [18] HagerROM 2004, Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Einzelplatzversion, Springer-Verlag, CD-ROM: Monographie Hydrocortisonacetat
- [19] NRF, Online-Rezepturhinweise: Harnstoff. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [20] Gebler, H.: Pharmazie für die Praxis. Stuttgart 1996, S. 48
- [21] Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie. Stuttgart 2006, S. 595–597
- [22] NRF, Online-Rezepturhinweise: Polidocanol zur Anwendung auf der Haut. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [23] Eiffler-Bollen, R.; Lein, A.; Reimann, H.: Qualität von Rezepturen steuern. Pharm. Ztg. 148, 16–25 (2003)
- [24] List, P. H.: Arzneiformenlehre. Stuttgart 1985, S. 409
- [25] NRF, Online-Rezepturhinweise: Salicylsäure zur Anwendung auf der Haut. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [26] NRF, Online-Rezepturhinweise: Prednisolon zur Anwendung auf der Haut. Stand: 4. März 2007, [www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)
- [27] HagerROM 2004, Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Einzelplatzversion, Springer-Verlag, CD-ROM: Monographie Isopropylmyristat
- [28] Gebler, H.: Tabellen für die pharmazeutische Praxis. Eschborn 1982 incl. 5. Erg.-Lfg. 1998, S. 391
- [29] Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie. Stuttgart 2006, S. 385
- [30] Kraus, J.: Vademecum für Pharmazeuten. Aulendorf 2001, S. 138

PZ Prisma • 14. Jahrgang 2007 • Nr. 2

- [31] a.a.O., S. 144
- [32] Schorn, M.: Projektarbeit Erleichterung der Herstellung und Kompatibilitätsprüfung von Rezepturazneimitteln, 2006, unveröffentlicht
- [33] NRF, Online-Rezepturhinweise: Steinkohlenteer, Steinkohlenteerlösung und Steinkohlenteerspiritus. Stand: 4. März 2007, www.dac-nrf.de
- [34] Gebler, H.: Tabellen für die pharmazeutische Praxis, Eschborn 1982 inkl. 5. Erg.-Lfg. 1998, Kompatibilitätstabelle
- [35] NRF, Online-Rezepturhinweise: Monographien der jeweiligen Substanzen. Stand: 4. März 2007, www.dac-nrf.de
- [36] Bauer, K.H.; Frömming, K. H.; Führer, C.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Stuttgart 2006, S. 456–459
- [37] Arning, M.; Brauer, K.; Rotta, C.: Scribas-Tabelle der verschreibungspflichtigen Mittel und Gegenstände. Stuttgart 2005
- [38] Falbe, J.; Regitz, M.: Römpp Chemie-Lexikon. Stuttgart 1995
- [39] Fischer, J.: Probleme bei der rezepturmäßigen Herstellung von Arzneimitteln, Weiterbildungsskript der BLAK, 2005
- [40] Wolf, G.; Süverkrüp, R.: Rezepturen – Reihe Weiterbildung. Stuttgart 2002
- [41] N.N.: ABDA-Datenbank mit Stoffsammlung, Stand 03-2006
- [42] N.N.: Hunnius: Pharmazeutisches Wörterbuch, CD-ROM, Berlin 1998
- [43] Niedner, R.: Glukocorticosteroide in der Dermatologie. Dt. Ärzteblatt 93, A-2868-2872 (1996)

Alle Angaben wurden sorgfältig zusammengestellt und geprüft. Dennoch können Autor und Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

**Matthias Schorn**  
 Alter Festplatz 5  
 96135 Stegaurach  
 E-Mail: [ennazec@freenet.de](mailto:ennazec@freenet.de)

Anzeige



# BLÜTENZAUBER





Sven Linnartz  
**Die botanische Exkursion**  
 Schritt für Schritt zum Herbarium  
 2., überarbeitete Auflage  
 GÖVI  
 GÖVI-Verlag

Sven Linnartz

## DIE BOTANISCHE EXKURSION

### Schritt für Schritt zum Herbarium

Exkursionen erfolgreich durchführen – selbst Anfängern gelingt dies nach dieser Lektüre.

Aber auch erfahrene Sammlern finden noch viele wertvolle Tipps und Anregungen.

Wie findet man möglichst gutes Pflanzenmaterial und bringt dieses unbeschadet nach Hause? Wie können beim Pressen und Trocknen Schäden vermieden und die Charakteristik der Pflanze erhalten werden? Ein handlichen Führer, der Schritt für Schritt den Weg zum eigenen Herbarium aufzeigt.

2. Auflage 2007, bearbeitet von Kurt Baumann, 144 S., broschiert, ISBN 978-3-7741-1066-3, **€ 13,60**

Jetzt bestellen bei: Tel. 0 61 96 / 9 28-250 · Fax 0 61 96 / 9 28-259 · E-Mail: [service@govi.de](mailto:service@govi.de)

MEDIEN FÜR DIE APOTHEKE



F00241