

9 Ein wichtiger Bereich für die Rezeptur: Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung

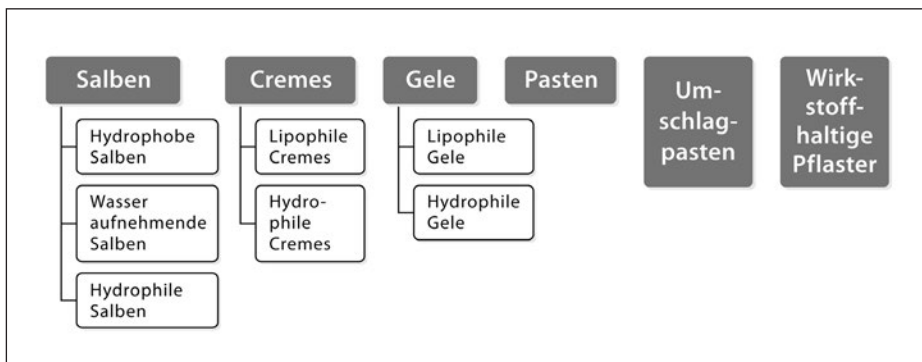
Was sind Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung? ... 125 |
Anforderungen und Prüfungen ... 128 | Salben ... 129 | Cremes ... 134 |
Pasten ... 137 | Gele ... 137 | Herstellung im Labor ... 142

- **DEFINITION (PH. EUR.)** „... bestehen aus einer einfachen oder zusammengesetzten Grundlage, in der in der Regel ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe gelöst oder dispergiert sind.“
„Die Grundlagen ... können Ein- oder Mehrphasensysteme sein. Je nach Art der Grundlage können die Zubereitungen hydrophile oder hydrophobe Eigenschaften aufweisen.“

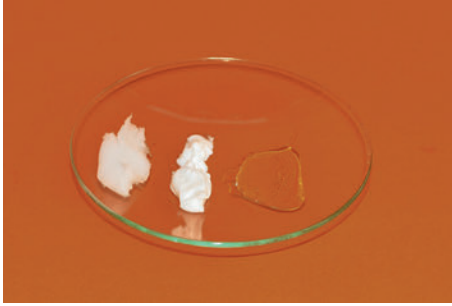
9.1 Was sind Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung?

Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung sind zur Anwendung auf der Haut oder den Schleimhäuten gedacht. Sie können aus einer Grundlage mit oder ohne Wirkstoff bestehen. Die Grundlage kann einphasig (◦ Abb. 9.1 links und rechts) oder mehrphasig (◦ Abb. 9.1 Mitte) sein.

Sie kann hydrophil oder lipophil sein. Der Begriff halbfest bedeutet, dass die Zubereitungen in ihren Eigenschaften zwischen festen und flüssigen Zubereitungen stehen. Im Ruhezustand, z. B. in einer Tube abgefüllt, sind die halbfesten Zubereitungen formstabil. Beim Aufstreichen auf die **Haut** verformen sie sich irreversibel, sie weisen in der Regel ein **plastisches Fließverhalten** auf. Plastisches Fließverhalten ist ein Begriff aus der Rheolo-



◦ Abb. 9.1 Schema halbfeste Zubereitungen



○ **Abb. 9.2** Fließverhalten halbfester Zubereitungen

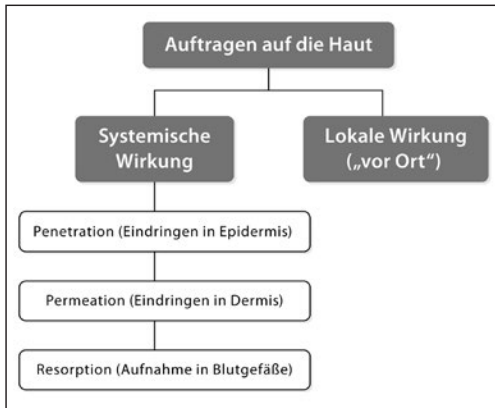
gie. Plastische Körper weisen erst oberhalb einer bestimmten auf sie einwirkenden Kraft eine Verformung auf. Nach dem Verformen der halbfesten Zubereitung, z. B. nach dem Auftragen auf die Haut, kommt es wieder zu einer Verfestigung des Systems (○ Abb. 9.2).

Exkurs Haut

Die Haut übernimmt sehr unterschiedliche Funktionen. So dient sie als Schutzbarriere vor äußeren Einflüssen, ist für die Homöostase (Selbstregulation) wichtig und spielt eine Rolle bei der Sensorik und Kommunikation. Sie kann in drei Schichten eingeteilt werden: die Epidermis, die Dermis (Cutis) und die Subcutis. Die Epidermis ist von einem dünnen Flüssigkeitsfilm bedeckt. Dieser hat einen pH-Wert von 4,2–5,6. Daher bedeutet „hautneutral“ nicht pH 7. Der Flüssigkeitsfilm ist wichtig, um Mikroorganismen abzuwehren. Die Epidermis kann in fünf Bereiche unterteilt werden: das Stratum corneum, das aus abgestorbenen Zellen besteht, das Stratum lucidum, das Stratum granulosum, das Stratum spinosum und das Stratum basale. Die Epidermis ist für das Eindringen von Stoffen eine effektive Barriere. Die Hautschichten weisen unterschiedliche Polaritäten und unterschiedliche Wassergehalte auf. Das Stratum corneum ist beispielsweise weitgehend wasserarm und lipophil. Zwischen den abgestorbenen Zellen (Interzellularräume) befinden sich Hautlipide, die in einem relativ starren Zustand vorliegen (Ceramide, Fettsäuren, Cholesterol (Cholesterin) und Cholesterolderivate, aber keine Phospholipide). Die Bewegung von Molekülen in und durch solche Bereiche ist erschwert. An die lipophilen Bereiche der oberen Epidermis schließen sich hydrophile Bereiche an. In der Dermis befinden sich die Blutgefäße, Talg- und Schweißdrüsen. In der Subcutis ist Fettgewebe anzutreffen.

Zum Eindringen in die Haut sind mehrere Routen möglich. Die Substanz kann durch die Zellen eindringen. Man spricht von der transzellulären Route. Die Passage durch den Interzellularraum wird als interzelluläre Route bezeichnet. Eine untergeordnete Rolle bei der Stoffaufnahme spielen die Aufnahme durch die Haarfollikel (transfollikulär) und durch die Drüsenkanäle (transglandulär). Nur wenige Stoffe können die Barriere überwinden und in die tieferen Hautschichten eindringen. Faktoren, die die Aufnahme eines Stoffes in die Haut beeinflussen, sind der Anteil an lipophilen und hydrophilen Molekülbereichen, die Größe des Moleküls, die Dissoziierbarkeit des Moleküls und die Konzentration des Stoffes auf der Haut.

Halbfeste Zubereitungen können eingesetzt werden, um topische oder systemische Wirkungen zu erzielen. Eine **topische Wirkung** ist eine Wirkung im Bereich des Applikati-



○ Abb. 9.3 Lokale und systemische Wirkung auf der Haut

onsortes. Eine Wirkung vor Ort kann durch Wirkstoffe erzielt werden. Die Grundlage kann diese Wirkung unterstützen oder einen Effekt auch ohne Wirkstoffe entfalten. Soll die Wirkung durch Wirkstoffe erzielt werden, müssen die wirksamen Substanzen aus der Grundlage herausdiffundieren und in die oberen Hautschichten eindringen. Die Grundlage kann das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs beeinflussen. So sind Verteilungsverhalten des Wirkstoffs zwischen Grundlage und Haut und Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit wichtige Faktoren. Ist der Wirkstoff in der Grundlage löslich, diffundiert er zuerst an die Grenzfläche Zubereitung – Haut und dann in die oberen Hautschichten. Nicht gelöster Wirkstoff muss erst in Lösung gehen, um in die Haut diffundieren zu können. Es geht immer wieder ungelöster Wirkstoff in der Grundlage in Lösung, da nach Auftragen auf die Haut der Anteil an gelöstem Wirkstoff mit der Zeit durch Diffusion in die Haut abnimmt und somit das Gleichgewicht zwischen ungelöstem und gelöstem Wirkstoff in der Grundlage verändert wird. Die Grundlage kann auch weitere Funktionen übernehmen. Eine Wirkung ohne Wirkstoffe kann durch Milieuänderung im Applikationsbereich eintreten, z. B. kann der Hydratationszustand erhöht werden. Im Fall von Hautschutzzubereitungen schützt die Grundlage die Haut vor äußeren Einflüssen.

Systemische Wirkung bedeutet, dass der Wirkstoff die oberen Hautschichten durchdringt und in den Bereich der Blutgefäße gelangt. Ein Eindringen in die oberen Hautschichten (Epidermis) wird als **Penetration** bezeichnet, ein nachfolgendes Eindringen in tiefere Schichten (in den Bereich der Dermis) als **Permeation**. Das Eindringen in tiefere Hautschichten kann durch Hilfsstoffe verbessert werden (Penetrationsbeschleuniger, Enhancer). Nach Aufnahme in die Blutbahn (**Resorption**) gelangt der Wirkstoff durch Transport in der Blutbahn in den Bereich des Wirkortes (systemische Wirkung) (○ Abb. 9.3).

Die Wahl der Grundlage sollte immer auch durch den Hautzustand bzw. das Krankheitsbild beeinflusst werden. In der Literatur werden drei unterschiedliche Hauttypen unterschieden: seborrhoisch (leicht fettend und schwitzend), intermediär und seborrhoisch (trocken, schlecht durchblutet). Weiterhin ist zu unterscheiden zwischen verletzter und gesunder Haut und zwischen chronischen und akuten Krankheitsbildern. Es wäre kontraproduktiv, trockene Hautbereiche mit austrocknenden Grundlagen zu behandeln oder für nässende Wunden eine Grundlage zu wählen, die hydrophob ist und einen Wasserabtransport verhindert. Ebenso wäre der Einsatz von Penetrationsbeschleunigern bei gewünschter lokaler Wirkung nicht unbedingt sinnvoll.

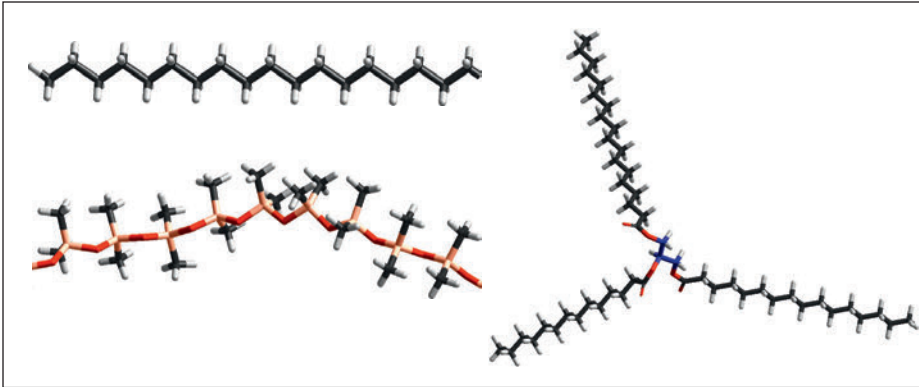
9.2 Anforderungen und Prüfungen

Gemäß Europäischem Arzneibuch sollen halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung homogen sein. Bei dispersen Systemen ist auf diese Forderung besonders zu achten. Sind Feststoffe in der Grundlage enthalten, sollte es nicht zu mechanischen Reizungen der Haut kommen. Die Partikel sollten ausreichend klein sein, bei Rezepturen für den Apothekenbetrieb wird empfohlen, Pulver vor dem Einarbeiten durch ein Sieb der Größe 180 zu sieben. Zur orientierenden Bestimmung der Partikelgröße in einer halbfesten Zubereitung kann ein **Grindometer** verwendet werden. Bei der Versuchsdurchführung wird die Zubereitung in einer keilförmigen Rille ausgestrichen. Man beginnt mit der tiefsten Stelle. Sobald Partikel größer sind als die Tiefe der Rille, sieht man auf der Oberfläche der Zubereitung Schleifspuren.

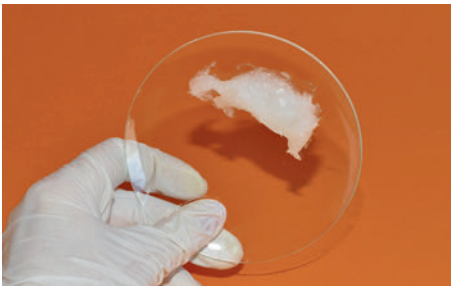
Die Zubereitungen sollen halbfest und streichfähig sein. Die Konsistenz kann durch **Penetrometrie** bestimmt werden, die Fließeigenschaften durch rheologische Untersuchungen (**Viskosimeter**). Beide Untersuchungsmethoden sind im Arzneibuch beschrieben. Bei der Penetrometrie wird die Eindringtiefe eines kegelförmigen Senkkörpers in die halbfeste Zubereitung bestimmt. Zur Bestimmung der Fließeigenschaften verwendet man Rotationsviskosimeter. Die Zubereitung wird einer definierten Schubspannung ausgesetzt. Das resultierende Schergefälle kann zur Berechnung der Viskosität herangezogen werden. Die Viskosität der Zubereitung verändert sich mit der Schubspannung und der Zeit, der die Zubereitung einer Kraft ausgesetzt wird. Es liegt also kein idealviskoses Fließverhalten vor. Man spricht von Strukturviskosität. Bei einem plastischen Fließverhalten setzt die Fließfähigkeit des Systems oberhalb einer bestimmten Schubspannung ein. Viele halbfeste Zubereitungen zeigen plastisches Fließverhalten. Nach dem Scheren kommt es in der Zubereitung meist wieder zu einem Aufbau von viskositätserhöhenden Strukturen. Dieser Wiederaufbau findet oft mit einer Verzögerung statt. Wird also eine Zubereitung erst einer steigenden und dann im gleichen Zeitrhythmus einer fallenden Scherbeanspruchung ausgesetzt, ist die aufsteigende mit der absteigenden Kurve nicht identisch. Der verzögerte Aufbau der viskositätserhöhenden Struktur wird als **Thixotropie** bezeichnet. Neben dem plastischen gibt es weitere Arten des Fließverhaltens. Bei dem pseudoplastischen Fließverhalten steigt die Fließfähigkeit der Zubereitung mit der Scherbeanspruchung. Es gibt keine Fließgrenze. Halbfeste Zubereitungen mit hohen Pulveranteilen (Pasten) zeigen oft dilatantes Fließverhalten. Hier nimmt die Fließfähigkeit der Zubereitung bei steigender Scherbeanspruchung ab, die Viskosität wird höher.

Zur Charakterisierung von halbfesten Zubereitungen können Schmelzbereiche bestimmt werden. Das Arzneibuch enthält mehrere Methoden zur Bestimmung des **Schmelzpunktes**, so gibt es den Steigschmelzpunkt, den Fließschmelzpunkt und den Klarschmelzpunkt. Je nach Grundlage können der Wassergehalt und die Fähigkeit zur Wasseraufnahme oder die Fettkennzahlen bestimmt werden. Es gibt noch weitere Prüfungen für abgepackte halbfeste Zubereitungen, so z. B. die Prüfung auf entnehmbare Masse oder entnehmbares Volumen.

Mikrobiologisch werden ebenfalls Anforderungen an halbfeste Zubereitungen gestellt. Die Zubereitungen sollen pro Gramm nicht mehr als 102 koloniebildende aerobe Bakterien und Pilze und nicht mehr als 101 Enterobakterien und definierte andere gramnegative Bakterien enthalten. *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* dürfen nicht enthalten sein. Sind die Zubereitungen zur Anwendung bei großflächigen und schweren Verletzungen vorgesehen, sollen sie steril sein, also frei von vermehrungsfähigen Keimen.



○ Abb. 9.4 Typische Grundstrukturen



○ Abb. 9.5 Vaseline

9.3 Salben

Online
PLUS Fragen

Salben haben einphasige Grundlagen. Die Wirkstoffe können in diesen Grundlagen gelöst oder dispergiert sein. Die Grundlagen enthalten außer der Gleichgewichtsfeuchte kein Wasser. Sie können hydrophil oder lipophil sein, das Arzneibuch enthält die Monographie Hydrophile Salben und Hydrophobe Salben. Weiterhin gibt es im Arzneibuch die Monographie Wasser aufnehmende Salben. Hierunter sind Hydrophobe Salben zu verstehen, die Emulgatoren enthalten. Der Zusatz von Emulgatoren ermöglicht das Einarbeiten größerer Mengen Wasser. Nach dem Einarbeiten von Wasser in Wasser aufnehmende Salben liegen mehrphasige Systeme vor, die als Cremes bezeichnet werden.

9.3.1 Hydrophobe Salben

Hydrophobe Salben können nur sehr geringe Wassermengen aufnehmen. Nach der chemischen Grundstruktur der die Grundlagen bildenden Hilfsstoffe kann eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen werden: Die **Kohlenwasserstoff-Grundlagen**, die Triglycerid-Grundlagen und die Polyalkylsiloxan-Grundlagen. ○ Abb. 9.4 zeigt typische Grundstrukturen.

Kohlenwasserstoff-Grundlagen

Die Kohlenwasserstoff-Grundlagen enthalten Paraffine. Ein typischer Vertreter ist **Vaseline**. Es gibt Gelbes Vaseline und stärker gebleichtes Weißes Vaseline. Das Weiße Vaseline (○ Abb. 9.5) wird sehr häufig als Salbengrundlage eingesetzt.

Es gibt eine Monographie zu diesem Hilfsstoff im Europäischen Arzneibuch. Vaseline ist eine Mischung aus gesättigten, festen und flüssigen n- und i-Paraffinen (n-Paraffine sind kettenförmig, i-Paraffine weisen Verzweigungen auf). Etwa 10–30 % der n- und i-Paraffine sind fest und sorgen für die Festigkeit des Systems. Zwischen 70 und 90 % der n- und i-Paraffine sind flüssig und werden durch Wechselwirkungen mit dem festen Gerüst immobilisiert. Nach dem gängigen Modell bilden die längerkettigen Paraffine hochgeordnete Kernschichten und weniger geordnete Zwischenschichten aus. Die kürzerkettigen, flüssigen Paraffine lagern sich eher in die Zwischenschichten ein. Der strukturelle Aufbau von Vaseline ist gelartig. Gele sind bikohärente Systeme, d. h. die beiden das Gel aufbauenden Komponenten durchdringen sich vollständig. Man kann keine Phasen unterscheiden. Vaseline wird als **Isogel** bezeichnet, da die festen und flüssigen Komponenten chemisch gleichartig sind und sich nur in der Molmasse unterscheiden.

Vaseline ist eine inerte Salbengrundlage. Ihre Eigenwirkung beruht auf dem sogenannten **Okklusionseffekt**: Nach dem Auftragen auf die Haut wird die Hautatmung behindert, Wasser von der Hautoberfläche kann nicht verdunsten und nicht in die Salbengrundlage aufgenommen werden. Es kommt zu einem Wasserstau, der zu einem Aufquellen der oberen Zellschichten führt. Der Okklusionseffekt kann benutzt werden, um das Eindringen von Arzneistoffen in tiefere Hautschichten zu fördern. Diesen Abdeckeffekt zeigen auch andere Kohlenwasserstoff-Grundlagen und die Triglycerid-Grundlagen. Eine Anwendung auf nässenden Wunden ist nicht sinnvoll.

Vaseline zeigt plastisches Fließverhalten und Thixotropie. Zur Veränderung der Konsistenz können der Grundlage flüssige oder feste Paraffine zugesetzt werden. Bei der Lagerung von Vaseline kommt es zu einer Zunahme der Kristallinität der Struktur. Optisch kann dies daran erkannt werden, dass die Grundlage mit der Zeit trüber wird und mitunter sogar flüssige Komponenten austreten. Dies wird als **Bluten des Vaselins** bezeichnet und beruht darauf, dass große und eher grobmaschige kristalline Teilbereiche eine geringere Kapillarität aufweisen und flüssige Bestandteile nicht mehr aufnehmen können.

Vaseline ist ein Produkt der Erdöldestillation. Es gibt auch **Kunstvaselin** (Hydrophobes Basisgel DAC), das aus einer Mischung von 5 % festem Polyethylen und 95 % dickflüssigem Paraffin hergestellt wird. Die Konsistenz des Kunstvaselins verändert sich im Temperaturbereich von –15 bis +60 °C weniger als die des Vaselins.

Triglycerid-Grundlagen und Wachse

Triglycerid-Grundlagen enthalten **Triglyceride**, also Ester aus Glycerol mit Fettsäuren. Es werden natürliche (tierische und pflanzliche) und halbsynthetische Triglyceride eingesetzt. Die halbfesten Salbengrundlagen sind Gemische aus unterschiedlichen Triglyceriden. Ein Teil der Triglyceride bildet kristalline Bereiche aus, die eine Art Netzwerk bilden. Diese kristallinen Bereiche ermöglichen die feste Konsistenz der Salbengrundlage. Die flüssigen Triglyceride werden in dem Netzwerk kapillar aufgenommen. Ein Beispiel für eine halbfeste Triglycerid-Grundlage ist das Softisan® 378. Es handelt sich hierbei um eine halbsynthetische Grundlage. Die semisynthetischen Produkte haben gegenüber natürlichen Produkten einige Vorteile. Ungesättigte Fettsäuren, die in den natürlichen Triglyceriden vorkommen und für Oxidation anfällig sind, werden während der Partial-synthese hydriert. Dadurch ist das Produkt oxidationsstabiler als die Ausgangsware. Durch Wahl der eingesetzten Fettsäuren können Eigenschaften wie Viskosität und Schmelzbereich gesteuert werden. Zur Konsistenzveränderung der Triglycerid-Grundlagen oder auch der Paraffin-Grundlagen können flüssige Triglyceride („fette Öle“) einge-

setzt werden, z. B. Olivenöl und Rizinusöl. Das Neutralöl, das im Arzneibuch unter dem Namen Mittelkettige Triglyceride zu finden ist, ist ein weiteres Beispiel für ein flüssiges Triglyceridgemisch.

Die Zubereitung von Halbfesten Salbengrundlagen kann auch durch Zusatz von **Wachsen** verändert werden. Eine Konsistenzerhöhung kann durch Cetylpalmitat, Gelbes oder Weißes Wachs erreicht werden. Wachse sind keine Triglyceride, sondern Ester von einwertigen Alkoholen mit Fettsäuren. Neben den festen Vertretern gibt es auch flüssige Wachse, z. B. **Oleyloleat**.

Polyalkylsiloxan-Grundlagen

Polyalkylsiloxan-Grundlagen bestehen aus alkylierten Siliconen. Die Moleküle bestehen aus einem Grundgerüst von Sauerstoff-Silicium-Atomen. An den restlichen Valenzelektronen des Siliciums sind Alkylgruppen, häufig Methylreste, gebunden. Die Polymere sind hydrophob und inert. Die Viskosität nimmt mit steigender Kettenlänge zu und ist wenig temperaturabhängig. Werden Polyalkylsiloxan-Grundlagen verwendet, beobachtet man eine gute Spreitung auf der Haut. Dies lässt sich durch die geringe Oberflächenspannung erklären. Die Grundlagen sind zwar hydrophob, behindern aber im Gegensatz zu den Kohlenwasserstoff-Grundlagen die Hautatmung nicht. **Siliconöle** werden oft als **Hautschutzsalben**-Grundlagen eingesetzt. Ein Handelsname für Dimethylsiloxane ist **Dime-thicon 350**.

9.3.2 Wasser aufnehmende Salben

Wasser aufnehmende Salben sind zusammengesetzt aus den Grundlagen der Hydrophoben Salben und einem oder mehreren **Emulgatoren**. Der Zusatz dieser amphiphilen Zusätze ermöglicht die Einarbeitung einer größeren Wassermenge als in eine Hydrophobe Salbengrundlage. Die Wasser aufnehmenden Salbengrundlagen werden mitunter auch als **Absorptionsbasen** bezeichnet. Man kann je nach eingesetztem Emulgator zwischen W/O- (lipophilen) und O/W- (hydrophilen) Absorptionsgrundlagen unterscheiden. Typische Emulgatoren in W/O-Absorptionsgrundlagen sind Wollwachsalkohole, andere Sterole, Fettalkohole, Monoglyceride und Sorbitanester. Typische Emulgatorgemische, welche in O/W-Grundlagen enthalten sind, sind der Emulgierende Cetylstearylalkohol Typ A oder B. Diese Gemische bestehen aus Cetylstearylalkohol und Natriumcetylstearylsulfat oder Natriumdodecylsulfat. Es liegen also O/W- und W/O-Emulgatoren nebeneinander vor. Man spricht von **Komplexemulgatoren**.

Die Emulgatoren in Wasser aufnehmenden Salben haben meist einen hohen Schmelzpunkt. Zum Einarbeiten werden sie mit der Grundlage geschmolzen. Die Fettalkohole Cetylalkohol und Stearylalkohol, die meist als Gemisch („**Cetylstearylalkohol**“) eingesetzt werden, erhöhen die Konsistenz der Grundlage. Schon nach Zusatz von 5–10 % können die Alkohole in den Grundlagen dreidimensionale Gerüste aus **Fettalkoholkristallisaten** aufbauen, in welche die anderen Komponenten der Salbengrundlage, z. B. Paraffine, eingelagert sind. **Natriumcetylstearylsulfat** und **Natriumdodecylsulfat** können in die Cetylstearylalkoholkristallisate eingelagert werden. Wichtige W/O-Emulgatoren für W/O-Absorptionsgrundlagen sind auch die **Wollwachsalkohole**. Chemisch verbergen sich hinter dem Sammelbegriff eine Reihe von unterschiedlichen Alkoholen: Fettalkohole, Cholesterol und daneben andere Sterole. Wollwachsalkohole sind bei Raumtemperatur fest und werden durch Schmelzen in Grundlagen wie Vaseline eingearbeitet. Sie werden aus **Wollwachs** gewonnen. Wollwachs wird aus dem Wollfett von Schafen hergestellt.



○ Abb. 9.6 Macrogol

Die zähe, halbfeste Substanz besteht zu etwa 95 % aus Estern von Sterolen und Fettalkoholen mit Fettsäuren, zu etwa 3 % aus freien Alkoholen und zu etwa 2 % aus Fettsäuren. Durch den Anteil an freien Alkoholen hat Wollwachs emulgierende Eigenschaften und ist eine W/O-Absorptionsgrundlage. Aufgrund der Zähigkeit wird sie allerdings selten allein eingesetzt. Zu beachten ist beim Lagern und Verarbeiten von Wollwachs die Tendenz zur Autoxidation, die Grundlage ist oxidationsempfindlich. In der Literatur wird von Sensibilisierung durch wollwachshaltige Salben berichtet. Die Sensibilisierung geht wahrscheinlich auf einen Rückstand an Pestiziden zurück. Diese können theoretisch in das Wollwachs gelangen, weil Schafe mit Pestiziden in Berührung kommen.

Wasser aufnehmende Salbengrundlagen mit W/O-Emulgatoren haben einen gewissen **Okklusionseffekt**, allerdings können sie durch die Emulgatoren mehr Wasser aufnehmen als die Hydrophoben Salbengrundlagen. Sie wirken nach dem Auftragen auf die Haut fettend. Sie können auch als Zwischenprodukt bei der Herstellung von lipophilen Cremes eingesetzt werden. Wasser aufnehmende Salbengrundlagen mit O/W-Emulgatoren werden meist zur Herstellung von Hydrophilen Cremes verwendet.

9.3.3 Hydrophile Salben

Hydrophile Salben sind Gemische aus Macrogolen (Polyethylenglycolen). **Macrogole** sind Polymere mit folgender Struktur: $\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$.

Je nach Polymerisationsgrad variiert die Konsistenz zwischen flüssig und fest. Salbengrundlagen aus Macrogolen sind Mischungen aus festen und flüssigen Macrogolen. Im Deutschen Arzneimittelcodex DAC ist die Macrogolsalbe monographiert, die aus einer 1 : 1-Mischung aus Macrogol 300 (flüssig) und Macrogol 3000 (fest) besteht (○ Abb. 9.6).

Macrogolgrundlagen werden durch Schmelzen der Komponenten und anschließendes Kaltrühren hergestellt. Macrogolsalben können wie Vaseline als Isogele bezeichnet werden. Die festen Macrogole ordnen sich beim Erstarren parallel oder in einer Faltung an, wobei die endständigen OH-Gruppen annähernd in einer Ebene liegen. In diesen Bereich lagern sich die kurzkettigen flüssigen Macrogole ein.

Macrogolsalben sind hydrophil und mit Wasser mischbar. Nach dem Auftragen auf die Haut haben sie demnach keinen Okklusionseffekt. Sie sind osmotisch aktiv und haben einen austrocknenden Effekt. Sie können auch Wundsekret aufnehmen. Macrogolsalben werden daher gerne als Grundlagen für antiseptische und antimykotische Salben verwendet. Viele Wirkstoffe lösen sich gut in Macrogolen. Für eine Diffusion des Arzneistoffs in die Haut ist es allerdings nicht von Vorteil, wenn der Arzneistoff eine höhere Affinität zur Grundlage als zur Haut hat.

Die Salbengrundlagen werden hergestellt, indem die Bestandteile der Grundlagen eingeschmolzen werden und unter Rühren erstarren. Das Rühren ist ein wichtiger Prozess, da es ohne ausreichendes Rühren zur Ausbildung grober kristalliner Strukturen statt feiner kristalliner Mischstrukturen kommt. Auch die Geschwindigkeit der Temperaturveränderung spielt für die Qualität der Grundlage eine Rolle. Bei der Herstellung in der Apotheke werden Fantaschale und Pistill eingesetzt. Weiterhin gibt es Rolliersysteme oder elektrische Rührsysteme. Diese Systeme haben den Vorteil, dass die Kontaminationsgefahr bei der Herstellung geringer ist als bei der Herstellung in der Fantaschale. Bei den Rührsystemen, z. B. TopiTec® oder Unguator®, werden die Ausgangsstoffe in eine Kruke eingefüllt und mittels eines Rührflügels bearbeitet. Der Rührflügel verbleibt je nach System in der Kruke oder wird entfernt. Die Kruke ist die Primärverpackung. Bei dem Rolliersystem (Tubag®-Verfahren) werden die Ausgangssubstanzen in einen Schlauch gefüllt und mittels einer Rolliervorrichtung homogenisiert. Temperierung ist möglich. Der Schlauch mit Inhalt wird in eine Tube überführt. In der Industrie werden temperierbare Anlagen mit Rührelementen und Abschabern verwendet. Das Zerteilen und Rühren erfolgt bevorzugt unter Vakuum, um Lufteinschlüsse zu vermeiden. Luftbläschen in einer Salbe können deren Konsistenz und Dichte verändern. Außerdem werden mit der Luft Mikroorganismen eingetragen. Weiterhin kann es an der Grenzfläche von Luft und Salbe zu Oxidationen kommen, die chemische Stabilität kann also beeinträchtigt sein. Bei der maschinellen Herstellung und Verarbeitung von Macrogolsalben ist zu beachten, dass Macrogole manche Lacke und Kunststoffe (z. B. PVC) anlösen können.

Bei der Lagerung von Macrogolen ist darauf zu achten, dass die Grundlage dicht verschlossen gelagert wird. Macrogole sind hygroskopisch, d. h. sie nehmen Wasser aus der Luft auf, und neigen zur Autoxidation. Bei Wasseraufnahme über 5 % beginnt sich die Konsistenz der Zubereitung deutlich zu verändern.

9.3.4 Einarbeiten von Wirkstoffen

In die Grundlagen können Arzneistoffe eingearbeitet werden. Diese können sich in der Grundlage lösen oder dispergiert werden. Sind die in der Grundlage schlecht löslichen Arzneistoffe fest, entstehen Suspensionssalben. Die einzuarbeitenden Feststoffe sollten fein sein und eine möglichst enge Partikelgrößenverteilung haben. Vor dem Einarbeiten in die Salbengrundlage können die Feststoffe daher in einer Reibschale zerkleinert und gesiebt werden (Sieb 150), es können alternativ auch mikronisierte Substanzen eingesetzt werden. Beim Einarbeiten in die Grundlage kann Wärme nur dann angewendet werden, wenn sich die Feststoffe auch bei Wärme nicht in der Grundlage lösen. Würden sich Teile des Wirkstoffes lösen, käme es bei dem Abkühlen zu einem Ausfallen des Stoffes. Dies geschieht bevorzugt an schon vorhandenen Partikeln, was insgesamt zu einem Partikelwachstum in der Grundlage führt. Dies ist im Hinblick auf homogene Verteilung und die Freisetzung des Wirkstoffes negativ zu beurteilen. Zudem können große Pulverpartikel beim Auftragen auf die Haut stören.

Um bei der Salbenherstellung in der Apotheke eine homogene Verteilung von suspendierten Wirkstoffen in der Grundlage zu erhalten, ist es sinnvoll, die Pulver mit wenig Grundmasse anzureiben und dann anteilig weitere Grundlage einzuarbeiten. Um Pulvernesten in Salbengrundlagen zu zerstören, kann ein Dreiwalzenstuhl verwendet werden (siehe Pasten).

Ist der Wirkstoff in der einzuarbeitenden Menge in der Grundlage löslich, kann er in die kalte Grundlage oder bei ausreichender Stabilität in die geschmolzene Grundlage ein-

gearbeitet werden. Wird mehr Wirkstoff in die geschmolzene Grundlage eingearbeitet, als in der kalten Grundlage löslich ist, kommt es zu Ausfällungen. Zu beachten ist vor der Bearbeitung, ob der zu lösende Stoff eine Senkung des Schmelzpunktes der Grundlage (Schmelzpunktdepression) und eine Konsistenzveränderung bewirkt. Eine **Schmelzpunktdepression** ist z. B. beim Einarbeiten von Campher in Vaseline beschrieben.

9.4 Cremes



Cremes sind mehrphasige Systeme. Sie werden durch Zusatz von Wasser zu einer Wasser aufnehmenden Salbengrundlage hergestellt. Im Gegensatz zu Emulsionen sind die Cremes bei Raumtemperatur halbfest. Die hohe Konsistenz des Systems trägt zur Stabilisierung des Mehrphasensystems bei, da Aufrahmen oder Sedimentation behindert werden. Meist sind in den Cremes auch Emulgatoren enthalten, welche die Grenzflächenspannung zwischen lipophiler und hydrophiler Phase senken. Vor Wasserzugabe sind die Emulgatoren in das teils kristalline Gerüst der lipophilen Komponenten mit eingebunden. Bei Wassereinlagerung in das Lipidgerüst kommt es zur Hydratisierung der hydrophilen Gruppen der Emulgatoren und zur Quellung, aber nicht zu einem vollständigen Lösen der Emulgatoren aus der Gerüststruktur. Es wird zwischen hydrophilen und lipophilen Cremes unterschieden.

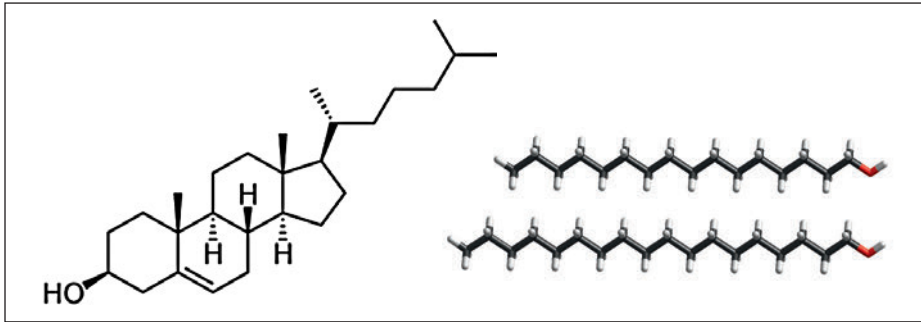
9.4.1 Lipophile Cremes

Lipophile Cremes haben eine Wasser-in-Öl-Phasenverteilung (W/O). Die wässrige Phase liegt tropfenförmig zerteilt in der lipophilen Phase vor. Zur Stabilisierung des Mehrphasensystems tragen die Viskosität der lipophilen äußeren Phase und W/O-Emulgatoren wie Sterole (z. B. Cholesterol) und Fettalkohole (z. B. Cetylstearylalkohol) bei (Abb. 9.7).

Beispiele für lipophile Cremegrundlagen sind die **Wasserhaltige Wollwachsalkohol-salbe DAB**, die als Emulgatoren Wollwachsalkohole und Cetylstearylalkohol enthält, und **Wasserhaltiges Wollwachs DAB** mit Wollwachsalkoholen als Emulgator. Eine gesonderte Stellung bei den lipophilen Cremegrundlagen nimmt die **Kühlsalbe DAB** ein, die ohne Emulgatoren auskommt. In dieser Grundlage ist das Wasser nur mechanisch stabilisiert und tritt beim Aufstreichen auf die Haut aus. Durch das Verdunsten soll ein Kühleffekt zustande kommen.

Die Herstellung der lipophilen Cremes erfolgt in der Regel durch Aufschmelzen der Wasser aufnehmenden Salbengrundlage bei 60–70 °C und Einarbeiten der Wasserphase mit der gleichen Temperatur. Wichtig ist das Rühren bis zum Erkalten, damit es nicht zur Ausbildung grobkristalliner Bereiche beim Erstarren der lipophilen und amphiphilen Komponenten kommt. Im Rezepturmaßstab erfolgt die Herstellung in einer Fantaschale, nachdem die beiden Phasen getrennt erwärmt wurden. Viele Wirkstoffe sind in der wässrigen Phase löslich und werden, wenn sie ausreichend stabil sind, dem Wasser vor der Phasenvereinigung zugesetzt. Bei der industriellen Herstellung werden hydrophile und lipophile Phase in getrennten Vorphasebehältnissen erhitzt, in den Mischer überführt, dort vermischt und kaltgerührt.

Mikrobiologisch sind lipophile Cremes nicht sehr anfällig. Die Mikroorganismen befinden und vermehren sich in der wässrigen Phase, die zerteilt vorliegt. Beim Auftragen auf die Haut sind die lipophilen Cremes fettend. Der Okklusionseffekt ist nicht so ausgeprägt wie bei den hydrophoben Salben.



○ Abb. 9.7 Struktur von Cholesterol und Cetylstearylalkohol

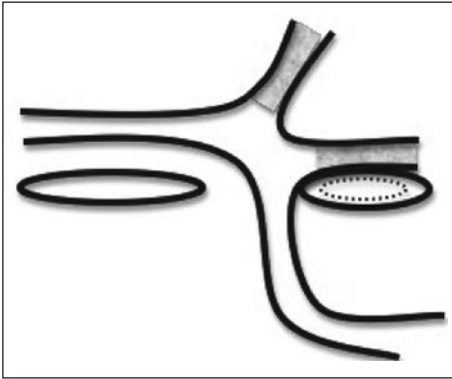


○ Abb. 9.8 Hydrophile Creme

9.4.2 Hydrophile Cremes

Hydrophile Cremes sind Öl-in-Wasser-Grundlagen (O/W). Die wässrige Phase ist zusammenhängend. Hydrophile Cremes werden in der Rezeptur durch Einarbeiten der erhitzten wässrigen Phase in die geschmolzene lipophile Phase eingearbeitet. Das Kalt-rühren ist wichtig für die Konsistenz und Stabilität der Creme. Durch das kontinuierliche Rühren entsteht beim Erstarren ein feinstrukturiertes Gerüst. In Wasser lösliche Wirkstoffe können bei ausreichender Stabilität der Wasserphase vor dem Einarbeiten zugesetzt werden, oder sie werden in die abgekühlte Cremegrundlage eingearbeitet. Beim Auftragen auf die Haut entsteht kein Okklusionseffekt. In der Creme stellt sich rasch ein Gleichgewicht zwischen dem Wasser in der Grundlage und der Umgebung ein. Wenn viel Wasser aus der Grundlage verdunstet, kann Wasser durch Diffusion aus der Hornschicht in die Grundlage eindringen. So kann ein austrocknender Effekt entstehen. Durch **Feuchthaltemittel** in der Grundlage kann der Verdunstung und somit dem austrocknenden Effekt entgegengewirkt werden. Typische Feuchthaltemittel sind **Glycerol** und **Propylen-glycol**. Diese Hilfsstoffe wirken in Konzentrationen ab 15–20 % zusätzlich konservierend. Zum Schutz vor mikrobiellem Verderb werden häufig **Konservierungsmittel** zugesetzt. Typische Vertreter in Cremes sind PHB-Ester und Sorbinsäure. Die Sorbinsäure wird in der Regel als Kaliumsorbat eingearbeitet, der zur Wirkung erforderliche saure pH wird mit Zitronensäure eingestellt.

Beispiele für Hydrophile Cremes sind die Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB mit dem Komplexemulgator Cetylstearylalkohol und **Natriumcetylstearylsulfat** (Vorsicht, Wechselwirkungen mit kationischen Arzneistoffen und Salzen möglich) und die Nichtionische Hydrophile Creme DAB mit **Polysorbat 60** und Cetylstearylalkohol (○ Abb. 9.8).



○ Abb. 9.9 Strukturmodell hydrophile Creme

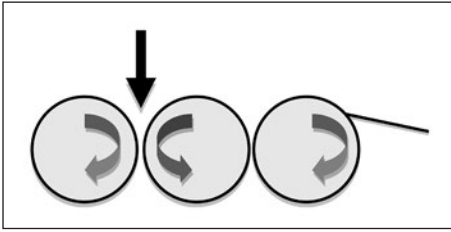
Der Aufbau dieser O/W-Systeme ist etwas anders als der einer O/W-Emulsion. Es gibt zahlreiche Untersuchungen zur Strukturklärung der hydrophilen Cremes. Im Folgenden wird ein Modell für den prinzipiellen Aufbau vorgestellt. Die Zubereitungen enthalten W/O- und O/W-Emulgatoren, wobei der Anteil an W/O-Emulgatoren höher ist (○Abb. 9.9).

Die Emulgatoren bilden lamellenartige Strukturen aus, die aus **Mischkristallisaten** und kristallinen Bereichen des W/O-Emulgators bestehen. Diese strukturierten Bereiche sind zusammenhängend und bilden eine Gerüststruktur aus. Lipophile Bestandteile werden über die hydrophoben Molekülteile der Emulgatoren eingeschlossen und bilden so die disperse Phase.

Zwischen den polaren Grenzflächen der Emulgatorgerüste kann eine Wasserschicht gebunden werden, weiteres Wasser lagert sich zwischen die polaren Grenzflächen der Lamellen ein. Das Wasser bildet demnach ebenfalls eine zusammenhängende Phase.

Bei manchen hydrophilen Cremes sind nicht nur die Wasserphase und das Emulgatorgerüst zusammenhängend, sondern auch die lipophile Phase. Da die Zubereitungen O/W-Emulgatoren enthalten, werden sie zu den hydrophilen Cremes gerechnet. In der Literatur findet sich für diese Systeme mitunter die Bezeichnung **amphiphile Cremes**. Ein Beispiel für eine amphiphile Creme ist die **Basiscreme DAC**, welche die W/O-Emulgatoren Cetylstearylalkohol und Glycerolmonostearat 60 und den O/W-Emulgator Macrogol-20-glycerolmonostearat enthält. Zur Erklärung des Aufbaus der Creme wird ein Modell angenommen, in dem zwei zusammenhängende Emulgatorgerüste zu unterschiedlichen Anteilen Wasser einlagern und in eine zusammenhängende lipophile Phase eingelagert sind.

Eine weitere Besonderheit bei den Cremes stellen Zubereitungen dar, die **Phospholipide** als Emulgatoren enthalten. Mit diesen Emulgatoren können O/W- und W/O-Cremes hergestellt werden. Das lässt sich wie folgt erklären: Phospholipide bilden mit Ölen und mit Wasser relativ stabile flüssigkristalline Zustände aus. Enthält die Creme einen geringeren Anteil der Wasserphase und einem größeren Anteil der lipophilen Phase, entsteht eine W/O-Creme, das Wasser ist im lamellaren Bereich des Emulgators integriert. Bei einem großen Angebot von Wasser wird die Lamellarphase in Wasser dispergiert, man spricht von O/W-Phasenlage.



○ Abb. 9.10 Dreiwälzenstuhl

9.5 Pasten

Pasten sind Salben mit hohen Pulveranteilen. Meist werden hydrophobe oder Wasser aufnehmende Salbengrundlagen verwendet. Der Feststoffanteil ist im Arzneibuch nicht festgelegt, in der Literatur wird oft ein Anteil von 30–50 % Feststoff angegeben. Im Prinzip sind Pasten also hochkonzentrierte Suspensionssalben. Aufgrund des hohen Feststoffanteils ist bei einigen Pasten das Fließverhalten verändert: Es ist nicht mehr plastisch, sondern dilatant. Mit zunehmender Scherbeanspruchung nimmt die Fließfähigkeit ab. Das liegt darin begründet, dass die Partikel bei Scherbeanspruchung ebenfalls in Bewegung geraten. Es kann zum Verhaken zwischen Partikeln und zum Verdrängen der Grundlage um die Partikel kommen. Diese Vorgänge erschweren das Fließen, die Viskosität des Systems wird erhöht.

Das Prinzip der Herstellung von Pasten entspricht dem der Herstellung von Suspensionssalben. Um Pulvernester zu zerstören und suspendierte Partikel weiter zu zerkleinern, kann die Zubereitung durch ein Knetwerk oder einen **Dreiwälzenstuhl** gegeben werden.

Ein Dreiwälzenstuhl (○ Abb. 9.10) besteht aus drei gegenläufigen Walzen, zwischen denen die Paste geführt wird. Durch die Reib- und Scherwirkung kommt es zur Zerkleinerung.

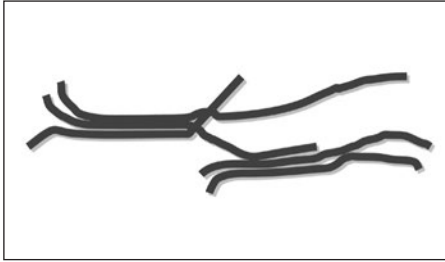
Nach Auftragen auf die Haut wirken Pasten abdeckend. Aufgrund des hohen Pulveranteils können sie Feuchtigkeit aufnehmen und leicht austrocknend wirken. Typische in Pasten eingearbeitete Substanzen sind Zinkoxid (Zinkpaste DAB) und Stärken. **Haftpasten** sind zum Auftragen auf Schleimhäute vorgesehen. Sie enthalten als Pulverbestandteile quellende Polymere wie Hypromellose und andere **Celluloseether**. Diese quellen bei Kontakt mit Flüssigkeit auf und sorgen für die Haftung an der Schleimhaut.

9.6 Gele

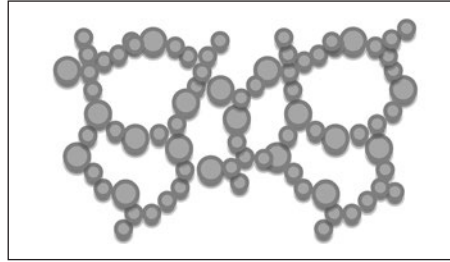
Online
PLUS
Fragen

Gele sind einphasige Grundlagen. Das Arzneibuch definiert sie als „gelierte Flüssigkeiten“. Wie bei Vaseline und den Macrogolen baut bei den „Gelen im engeren Sinn“ eine Komponente ein Gerüst auf, das von der zweiten flüssigen Komponente durchdrungen wird. Die zweite Komponente wird durch Sorption und mechanischen Einschluss immobilisiert. Beide Komponenten sind zusammenhängend, man spricht von **Bikohärenz**. Es ist keine Phasentrennung sichtbar. Im Gegensatz zu Vaseline oder Macrogolgrundlagen sind die beiden das Gel aufbauenden Komponenten nicht von einer Stoffklasse, es liegen keine Isogelee vor. Es gibt lipophile Gele (Oleogelee) und hydrophile Gele (Hydrogelee).

Es gibt für den Gerüstaufbau unterschiedliche Modelle: das Linearkolloidgerüst, das Laminkolloidgerüst und das Sphärokolloidgerüst.



○ Abb. 9.11 Linearkolloidgerüst



○ Abb. 9.12 Sphärokolloidgerüst

In einem **Linearkolloidgerüst** (○Abb.9.11) bilden langkettige, lineare Moleküle, z. B. Celluloseether, eine Gerüststruktur, deren Knotenpunkte aus zueinander ausgerichteten Teilbereichen der Ketten bestehen.

In einem **Laminarkolloidgerüst** baut die plättchenförmige gerüstbildende Komponente, z. B. Bentonit, eine Art Kartenhausstruktur auf, die Plättchen wechselwirken an den Kanten.

In einem **Sphärokolloidgerüst** (○Abb.9.12) bilden kugelförmige Gerüstbildner eine dreidimensionale Struktur aus, in der die flüssige Komponente immobilisiert ist. Hochdisperses Siliciumdioxid bildet solche Gerüste aus.

9.6.1 Oleogele

Oleogele sind Gele aus einem **Mineralöl** oder flüssigen **Triglycerid**, die durch Gelbildner immobilisiert werden. Das Arzneibuch schlägt als eine mögliche Kombination dickflüssiges Paraffin und Polyethylen vor. Es entsteht das hydrophobe Basisgel. Die Herstellung erfordert ein Schmelzen bei 130 °C und schnelles Abkühlen und erfolgt üblicherweise industriell. Weitere Gelbildner für **Oleogele**, die ebenfalls in der Arzneibuchmonographie erwähnt werden, sind das hochdisperse Siliciumdioxid und Aluminium- und Zinkseifen. **Hochdisperses Siliciumdioxid** bildet in dem Öl ein netzartiges Gerüst aus (Sphärokolloidgerüst). Die kugelförmigen Partikel des Siliciumdioxids treten über Silanolgruppen oder über Wasser zwischen den Silanolgruppen in Wechselwirkung. Das den Gelbildner umgebende Öl ist lipophil, die Grenzflächenspannung zwischen Öl und Gelbildner fördert die Gerüstbildung. Gele mit hochdisperssem Siliciumdioxid als Gelbildner werden durch Verreiben des Pulvers mit dem Öl hergestellt. Zur Gelbildung reicht ein Anteil von 5–10 % Siliciumdioxid aus. Häufig werden fette Öle eingesetzt. Die sich bildenden Gele haben thixotrope Eigenschaften. Sie sind optisch klar.

9.6.2 Hydrogele

Die Grundlagen der **Hydrogele** sind hydrophil und erscheinen klar. Die Gele fetten nicht, daher sind sie für seborrhische Haut geeignet. Die Hautatmung wird nicht behindert. Je nach Zusammensetzung der Grundlage kann ein austrocknender Effekt auftreten.

Die Hydrogele werden durch Immobilisierung einer hydrophilen Flüssigkeit mit Gelbildnern hergestellt. Es gibt polymere organische Gelbildner wie Carbomere, Celluloseether, Gelatine und Alginate, aber auch die anorganischen Gelbildner Bentonit („Quellton“) und hochdisperses Siliciumdioxid. Als flüssige Komponente wird sehr häufig Wasser eingesetzt. Beim Auftragen auf die Haut kommt es zur Verdunstung des Wassers. Die Verdunstungskälte kann für Patienten mit juckenden Erkrankungen als lindernd emp-



○ Abb. 9.13 Emulsionsgel

funden werden. Der Kühleffekt kann verstärkt werden, wenn Ethanol oder Isopropanol eingesetzt werden. Die Verdunstung ist nicht immer erwünscht. Um Wasser länger in dem Gel zu halten, können sog. **Feuchthaltemittel** zugesetzt werden. Wie bereits bei den hydrophilen Cremes erwähnt, sind typische Beispiele für Feuchthaltemittel Glycerol und Propylenglycol in Konzentrationen zwischen 10 und 20%. Da diese Substanzen ab Konzentrationen von 15–20% antimikrobiell wirken, können sie in den ansonsten mikrobiell anfälligen Hydrogelen anstelle von Konservierungsmitteln eingesetzt werden. Typische **Konservierungsmittel** für Hydrogele sind Sorbinsäure und PHB-Ester. Das Abfüllen von Gelen in Tuben verringert sowohl die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination als auch die Gefahr des Austrocknens.

Manchen Gelgrundlagen werden Emulgatoren zugesetzt, um eine ölige Komponente einarbeiten zu können. Nach dem Einarbeiten liegt kein einphasiges, sondern ein mehrphasiges trübes System vor, das als **Emulsionsgel** (○ Abb. 9.13) bezeichnet wird (Handelsnamenszusatz z. B. „Emulgel“). In der Abbildung ist rechts ein Gel zu sehen, links ein Emulsionsgel.

Um ein problemloses Auftragen auf die Haut zu ermöglichen, ist das Konzentrationsverhältnis von Gerüstbildner zu hydrophiler Flüssigkeit so eingestellt, dass bei Raumtemperatur plastische Gele vorliegen. Ein Verdünnen mit Flüssigkeit führt zu pseudoplastischen Lösungen oder bei Carbomeren zu Suspensionen. Gele sind streichfähig. Bei dem Ausstreichen und allgemein bei mechanischer Belastung wird die Gerüststruktur zumindest teilweise zerstört, die Viskosität der Zubereitung nimmt ab. Meistens bildet sich nach dem Aufstreichen mit zeitlicher Verzögerung die Gelstruktur durch Diffusion der gerüstbildenden Moleküle wieder aus, die Viskosität steigt wieder. Die Gele zeigen demnach thixotropes Verhalten. Bei längerer Lagerung kann es bei hochkonzentrierten Gelen zu einer Alterung kommen, die sich optisch durch den Austritt von Flüssigkeit bemerkbar macht. Das Gelgerüst gewinnt mit der Zeit an Kristallinität und verliert an Kapillarität, dadurch kann weniger Flüssigkeit immobilisiert werden. Der Prozess wird als **Synärese** bezeichnet. Ein vergleichbarer Prozess findet auch bei Vaseline, einem hydrophoben Iso- gel, statt.

Die Freisetzung von Wirkstoffen aus Gelgrundlagen wird durch die Fähigkeit der Wirkstoffe bestimmt, in der Grundlage zu diffundieren. Die Diffusion findet im wässrigen Anteil statt. Ist dieser durch Wechselwirkungen mit dem Gerüstbildner größtenteils immobilisiert, ist die Diffusion erschwert.

9.6.3 Hydrophile Gelbildner

Cellulosederivate werden häufig zur Gelherstellung eingesetzt. Die Cellulosederivate quellen in Wasser und bilden Linearkolloidgerüste aus. Es gibt nichtionische und ionische Celluloseether. Zur Gruppe der nichtionischen Gerüstbildner zählen **Hydroxyethylcellulose** und **Methylhydroxypropylcellulose**. Zur Gelherstellung werden die Gelbildner mit etwas Flüssigkeit angerieben. Es ist günstig, das Anreiben mit Glycerol oder Propylenglycol durchzuführen. Diese Alkohole sind häufig als Feuchthaltemittel in den Gelen enthalten. Werden die Cellulosederivate mit ihnen angerieben, quellen die Polymere nicht wie mit Wasser auf, was das Dispergieren erleichtert. Wenn nach dem Anreiben Wasser zugeetzt wird, beginnt die Quellung an vielen Stellen. Die Quellung wird durch Kälte begünstigt. Bis zur Ausbildung eines Gels kann es 1 bis 2 Stunden dauern. Für Cellulosederivate wie **Methylcellulose**, die in heißem Wasser unlöslich sind, gibt es eine weitere Herstellungsmethode. Methylcellulose und vergleichbare Gelbildner werden in heißem Wasser von etwa 70°C dispergiert. Beim Abkühlen kommt es zum Lösungs- und Quellvorgang der Cellulosederivate. Gele auf der Basis von nichtionischen Cellulosederivaten sind über weite pH-Bereiche stabil. Sie zeigen selten Unverträglichkeiten mit Arzneistoffen. Bekannt ist, dass hohe Salzkonzentrationen und der Zusatz von Gerbstoffen zu einer Dehydratisierung und in Folge zu einer Ausflockung des Gelbildners führen können.

Ein Vertreter der ionischen Cellulosederivate ist **Carmellose-Natrium**. Carmellose-Natrium ist das Natriumsalz der Carboxymethylcellulose. In der Salzform ist sie zur Gelbildung geeignet. Die nicht dissoziierte Säureform ist hingegen schlecht löslich und fällt aus. Daher sollte der pH-Wert von Carmellose-Gelen nicht unter 3,5 liegen. Das Quellverhalten von Carmellose-Natrium wird nicht so stark von der Temperatur beeinflusst wie das der nichtionischen Celluloseether. Die Gelherstellung kann wie bei den nichtionischen Celluloseethern durch Anreiben und portionsweisen Zusatz weiterer Flüssigkeit erfolgen. Bei der Verarbeitung von Arzneistoffen muss darauf geachtet werden, dass keine Inkompatibilitäten mit der Carboxygruppe auftreten. So kann es zur Bildung schwer löslicher Salze mit kationischen Stoffen kommen. Im Arzneibuch gibt es neben der Monographie „Carmellose-Natrium“ auch einen Eintrag zu niedrig substituiertem Carmellose-Natrium. Niedriger Substitutionsgrad bedeutet, dass weniger Hydroxylgruppen der Cellulose verethert oder, allgemein gesagt, mit Substituenten versehen sind. Bei den derivatisierten Cellulosen ist allgemein darauf zu achten, welchen Substitutionsgrad die Produkte haben, da er die Löslichkeit und andere physikalisch-chemischen Eigenschaften beeinflussen kann. Neben dem Substitutionsgrad ist auch auf die Viskosität zu achten. Die Cellulosederivate sind häufig mit unterschiedlichen Viskositäten im Handel. Die Viskositäten sind an der Kennzahl ablesbar, die hinter der Cellulose angegeben ist, z. B. bedeutet Hydroxyethylcellulose 10 000, dass eine 2 %ige Lösung eine Viskosität von 10 000 mPa · s hat. Im DAB sind einige Gelgrundlagen auf Cellulosederivatbasis monographiert.

Gelatine als Gelbildner für kutane Zubereitungen wird nur selten verwendet. Zur Herstellung der Gele wird das Polymer in heißem Wasser gelöst. Beim Abkühlen bildet sich die helikale Struktur der Gelatine wieder aus. Im Bereich der Helixstrukturen kommt es zu einer Kristallitbildung (Vorliegen kleiner kristalliner Bereiche, es wird kein homogener großer Kristall ausgebildet). Die Kristallite sind über nicht kristalline Bereiche der Gelatine verbunden, es wird ein dreidimensionales Gerüst ausgebildet. Gelatinegele sind elastisch, beim Ausstreichen wird die Gitterstruktur zerstört und kann sich nicht wieder aufbauen (**rheodestruktives Verhalten**). Eine Gelbildung erfolgt erst wieder nach Erwärmen und Abkühlen der Zubereitung. Daher eignen sich die Gelatinegele nicht für die

kutane Applikation. Bei anderen Gelen bildet sich die Gerüststruktur nach dem Ausstreichen wieder aus. Ein Beispiel für ein solches Gel sind Carbomergele.

Carbomere sind Polyacrylsäuren, die in geringem Umfang (bis 2%) mit Polyalkenethern von Zuckern oder Polyalkoholen quervernetzt sind. Typische mittlere Molekulargewichte liegen bei 3–4 Millionen g/mol. Carbomere sind als Pulver im Handel (z. B. Carbopol®). Zur Gelherstellung mit Wasser reichen 0,5–1% Carbomer aus. Das Polymer wird in Wasser dispergiert. Es liegt in geknäulter Form vor, eine Gelbildung findet noch nicht statt. Wird eine Base zugesetzt, deprotoniert ein Teil der Säuregruppen. Beispiele für Basen sind Natronlauge oder Trometamol. Durch die gleiche negative Ladung, die an vielen Carboxylgruppen innerhalb eines Carbomermoleküls auftritt, kommt es zu einer Entknäulung des Polymers. Wasser wird zwischen die Polymerketten eingelagert, und es bildet sich ein Gelgerüst. Das Gel ist klar und kaum thixotrop. Es ist im pH-Bereich von 6–11 viskositätsbeständig, im Säuren und bei pH-Werten über 10 nimmt die Viskosität des Systems stark ab. Carbomergele sind nicht nur empfindlich gegenüber pH-Veränderungen, sondern auch gegenüber Salzen, vor allem mehrwertigen Kationen wie Calcium. Auch mit kationischen Wirkstoffen kann es zu Unverträglichkeiten kommen. Carbomergele sind gut hautverträglich. Sie hinterlassen auf der Haut keinen Film.

Natriumalginat, ein Salz der Alginsäure, **Tragant** und **Xanthan** können theoretisch zur Hydrogelbildung eingesetzt werden, praktisch werden sie aber selten dazu benutzt. Ihr typisches Einsatzgebiet ist die Verdickung von Flüssigkeiten.

Bentonit ist ein Aluminiumsilicat mit einer plättchenförmigen Struktur. In Wasser kommt es zu einer Quellung. Wasser lagert sich zwischen kristalline Schichten des Bentonits und zwischen die Plättchen. Diese bauen bei geeigneter Konzentration eine Art Karntenhausgerüst aus: Die Plättchen berühren sich in diesem Gerüst an den Kanten, Wechselwirkungen halten das Gerüst zusammen (Laminarkolloidstruktur). Typische Bentonitkonzentrationen zur Herstellung von streichfähigen Gelen sind 8–15%. Bei der Herstellung des Gels wird Bentonit in kleinen Anteilen auf heißes Wasser aufgestreut oder mithilfe eines hochtourigen Rührers in die Flüssigkeit eingearbeitet. Hitze beschleunigt die Quellung, die einige Stunden dauern kann. Bentonitgele weisen ausgesprochene **Thixotropie** auf. Sie sind empfindlich gegenüber extremen pH-Werten und können Unverträglichkeiten mit kationischen Wirkstoffen zeigen.

Hochdisperses Siliciumdioxid kann sowohl zur Herstellung von Hydrogelen als auch von Oleogelen verwendet werden. Allerdings wird zur Gerüstbildung in Wasser etwa 15–20% des Gelbildners benötigt. Es bildet sich ein Sphärokolloidgerüst. Die Gelbildung in Wasser setzt später ein als in Öl, da in hydrophiler Umgebung die Silanolgruppen nicht nur untereinander, sondern auch mit dem im Überschuss vorhandenen Wasser Wechselwirkungen eingehen können. Somit wird die Tendenz zum Zusammenlagern verringert. Einer Zusammenlagerung entgegen wirkt auch die schwache negative Ladung der Siliciumdioxid-Partikel, die sich aufgrund der gleichen Ladung gegenseitig abstoßen.

In Fertigarzneimitteln und NRF-Rezepturen findet man **Poloxamere** als Gelbildner. Poloxamere sind Blockpolymere aus Polyethylenglycol- und Polypropylenglycolblöcken. Der zentrale Polypropylenglycolteil ist an seinen beiden Enden mit Polyethylenglycolketten verknüpft. Die Poloxamere sind grenzflächenaktiv. Mit Wasser bilden sie in Konzentrationen von 20–30% Gele („**Tensidgele**“). Die Poloxamergele gelten als gut haut- und schleimhautverträglich. Sie werden auch bei der Behandlung von Wunden eingesetzt, sie sind dann meist steril, das heißt keimfrei. Eine Sterilisation ist bei Poloxamergelgrundlagen mit dem klassischen Verfahren Autoklavieren (Wasserdampf, Hitze, Druck) möglich.

Aufgrund der Tensideigenschaften des Gelbildners kann das Lösevermögen von Arzneistoffen in der Grundlage erhöht sein, zudem können kleine Mengen Lipide eingearbeitet werden. Bei bestimmten Rezepturen entstehen dann klare **Mikroemulsionsgele**. Eine Besonderheit der Poloxamergele ist, dass sie sich im Kalten verflüssigen. Typische Substanzen zur Rezepturherstellung sind Poloxamer 407 und Poloxamer 188.

9.7 Herstellung im Labor

9.7.1 Salben



Salbengrundlagen

Salbengrundlagen sind einphasige Systeme. Sie können lipophil oder hydrophil sein. Für die Herstellung kann man allerdings nach einem Schema vorgehen, unabhängig von der Polarität.

1. Abwiegen der Einzelbestandteile
↓
2. Auf dem Wasserbad schmelzen
↓
3. Mischen der Komponenten und Kaltrühren
↓
4. Abpacken

○ **Abb. 9.14** Fließschema: Herstellung von Salbengrundlagen

Vorbereitungen

□ **Tab. 9.1** Arbeitsgeräte und Hinweise



Arbeitsgeräte	Hinweise
Fantaschale mit Pistill	Zum Aufschmelzen und Mischen.
Kartenblatt, Uhrglas, Löffel, ...	Hilfen zum Einwiegen von Feststoffen und Flüssigkeiten.
Plastikkartenblatt, Spatelmesser	Zum Abschaben der Grundlage von Schalenwand und Pistill.
Kartenschlitten	Zum Ablegen von Spatelmesser, Pistill, ...
Wasserbad	Zum Schmelzen der Komponenten, typischer Temperaturbereich: 70–80 °C

Arbeitsschritte

▣ Tab. 9.2 Arbeitsschritte bei der Herstellung von Salbengrundlagen

Vorgehen	Praxis
1. Abwiegen der Einzelbestandteile	
Feste Substanzen in die Fantaschale, auf Uhrgläser oder andere Hilfsmitteln einwiegen.	Mitunter werden mehrere Substanzen in ein Gefäß eingewogen, aber Vorsicht: wurde zu viel eingewogen, ist das Entfernen von nur einer Komponente aus dem Gemisch schwerer.
Flüssigkeiten in die Fantaschale, ein Becherglas oder andere Hilfsmittel einwiegen.	
Halbfeste Substanzen in die Fantaschale, auf ein Uhrglas oder ein anderes Hilfsmittel einwiegen.	
2. Auf dem Wasserbad schmelzen	
Alle Substanzen in Fantaschale geben und die Schale in das Wasserbad einhängen.	
Substanzen schmelzen lassen, dabei immer wieder rühren.	
3. Mischen der Komponenten und Kaltrühren	
Wenn die Substanzen geschmolzen sind, die Schale vom Wasserbad nehmen, mit dem Pistill kräftig rühren.	

▣ Tab. 9.2 Arbeitsschritte bei der Herstellung von Salbengrundlagen (Fortsetzung)

Vorgehen	Praxis
<p>Immer wieder mit dem Plastikkartenblatt und/oder Spatelmesser die Grundlage vom Rand und vom Pistill abschaben.</p>	
<p>Rühren, bis etwa 35 °C erreicht sind („Handwärme“).</p>	<p>Etwa auf „Handwärme“ abkühlen lassen.</p>
<p>Danach ab und zu umrühren, bis Raumtemperatur abkühlen lassen.</p>	
<p>4. Abpacken</p>	
<p>Salbengrundlagen können in Kruken abgefüllt werden.</p>	
<p>Mit Hilfe von zwei Kartenblättern oder Kartenblatt und Spatelmesser die Grundlage in die Kruke abfüllen.</p>	
<p>Während des Abfüllens die Kruke ab und zu auf die Laborbank aufstoßen (Lufteinschlüsse werden so nach oben gedrückt).</p>	

Darf ich forciert abkühlen (z. B. beim Rühren die Fantaschale in kaltes oder Eiswasser stellen)?

Besser nicht. Die Komponenten sollen möglichst fein zerteilt erstarren, ein schnelles Abkühlen fördert hier die Bildung grober Strukturen.

Kann ich auch mechanische Rührhilfen verwenden?

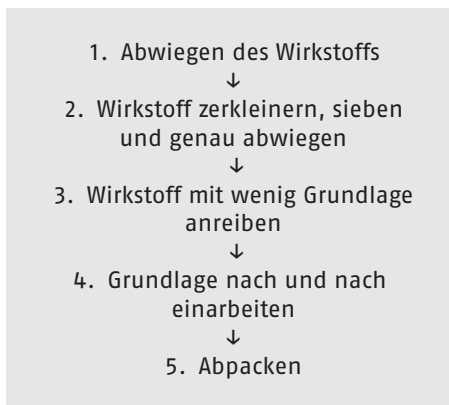
Ja, das Mischen kann auch mithilfe von mechanischen Rühr- und Mischsystemen erfolgen.

Salbengrundlagen mit Wirkstoffen

Sollen in die Salbengrundlagen Wirkstoffe eingearbeitet werden, richtet sich der Herstellungsweg danach, ob der Wirkstoff in der Grundlage gelöst wird (Lösungssalben) oder in ihr suspendiert wird (Suspensionssalben).

Suspensionssalben

Bei dem Herstellen einer Suspensionssalbe wird im Allgemeinen die Grundlage zuerst hergestellt (falls sie nicht als Defektur zur Verfügung steht). Dann werden Grundlage und Wirkstoff wie folgt verarbeitet:



○ **Abb. 9.15** Fließschema: Herstellung von Suspensionssalben

Vorbereitungen

□ **Tab. 9.3** Arbeitsgeräte und Hinweise

Arbeitsgeräte	Hinweise
Reibschale mit Pistill	Zum Zerkleinern der Pulver.
Siebe	Zum Sieben der Pulver.
Fantaschale mit Pistill	Zum Vermischen des Wirkstoffs mit der Salbengrundlage.
Kartenblatt, Uhrglas, Löffel, ...	Hilfen zum Einwiegen von Feststoffen und Flüssigkeiten.
Plastikkartenblatt, Spatelmesser	Zum Abschaben der Grundlage von Schalenwand und Pistill.
Kartenschlitten	Zum Ablegen von Spatelmesser, Pistill, ...
Ggf. Wasserbad	Zum (An-)Schmelzen der Grundlage.

Arbeitsschritte

▣ Tab. 9.4 Arbeitsschritte bei der Herstellung von Suspensionssalben

Vorgehen	Praxis
1. Abwiegen des Wirkstoffs	
Wirkstoff(e) auf einem Kartenblatt, Uhrglas oder mit anderen Hilfsmitteln einwiegen, bei kleinen Wirkstoffmengen im Überschuss.	
Fantaschale mit Pistill tarieren.	
2. Wirkstoff zerkleinern, sieben und genau abwiegen	
Wirkstoff(e) in der Reibschale zerkleinern.	
Sieben (Siebnummer: 180)	Diese Siebgröße wird im NRF, I.6.3, empfohlen.
Wirkstoffmenge genau einwiegen.	
3. Wirkstoff mit wenig Grundlage anreiben	
Wirkstoff(e) in Fantaschale vorlegen.	
Etwa die gleiche Menge an Grundlage zusetzen.	
	Die Grundlage möglichst nicht erwärmen, da sich ein Teil des Wirkstoffes in der Wärme lösen kann und beim Abkühlen an suspendierten Partikeln wieder ausfällt → größere Partikel entstehen.
Wirkstoff mit der Grundlage verreiben.	

▣ **Tab. 9.4** Arbeitsschritte bei der Herstellung von Suspensionssalben (Fortsetzung)

Vorgehen	Praxis
<p>Mit Kartenblatt und/oder Spatelmesser die Wand der Schale und das Pistill abstreifen.</p>	
<p>4. Grundlage nach und nach einarbeiten</p>	
<p>In geometrischen Abstufungen den Rest der Salbengrundlage zugeben, rühren und immer wieder abschaben.</p>	
<p>5. Abpacken</p>	
<p>Abfüllen in eine Kruke ...</p>	
<p>... oder in eine Tube (Befüllen einer Tube: siehe Kapitel „Cremes“)</p>	

Welchen Vorteil bringt das Zerkleinern und Sieben?

Bei der Verteilung eines Pulvers mit einer kleinen Größe in einer Salbengrundlage kann leichter eine homogenere Wirkstoffverteilung erreicht werden als bei Einarbeitung eines Pulvers mit großen Partikeln.

Lösungssalben

Bei dem Herstellen einer Lösungssalbe kann die Grundlage vor dem Einarbeiten des Wirkstoffs erwärmt werden, wenn dieser nicht thermolabil ist. Durch das Erwärmen können die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs erhöht und die Viskosität der Grundlage erniedrigt werden. Letzteres erleichtert das Verarbeiten.

1. Abwiegen der Einzelbestandteile
↓
2. Wirkstoff mit wenig Grundlage anreiben
↓
3. Grundlage nach und nach einarbeiten
↓
4. Abpacken

○ Abb. 9.16 Fließschema: Herstellung von Lösungssalben

Vorbereitungen

□ Tab. 9.5 Arbeitsgeräte und Hinweise

Arbeitsgeräte	Hinweise
Reibschale mit Pistill	Ggf. zum Zerkleinern der Pulver.
Fantaschale mit Pistill	Zum Vermischen des Wirkstoffs mit der Salbengrundlage.
Kartenblatt, Uhrglas, Löffel, ...	Hilfen zum Einwiegen von Feststoffen und Flüssigkeiten.
Plastikkartenblatt, Spatelmesser	Zum Abschaben der Grundlage von Schalenwand und Pistill.
Kartenschlitten	Zum Ablegen von Spatelmesser, Pistill, ...
ggf. Wasserbad	Zum (An-)Schmelzen der Grundlage.

Arbeitsschritte

▣ Tab. 9.6 Arbeitsschritte bei der Herstellung von Lösungssalben

Vorgehen	Praxis
1. Abwiegen der Einzelbestandteile	
Wirkstoff(e) auf einem Kartenblatt, Uhrglas oder mit anderen Hilfsmitteln einwiegen.	
Grobkörnige Wirkstoffe in der Reibschale zerkleinern.	Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit durch Vergrößerung der Oberfläche.
Fantaschale mit Pistill tarieren.	
2. Wirkstoff mit wenig Grundlage anreiben	
Wirkstoff(e) in Fantaschale vorlegen.	
Grundlage ggf. leicht erwärmen (30–35 °C).	Wird die Grundlage aufgeschmolzen, muss sie wieder sorgfältig kaltgerührt werden!
Etwa die gleiche Menge an Grundlage zum Wirkstoff zusetzen.	
Wirkstoff mit der Grundlage verreiben.	Mit Kartenblatt und/oder Spatelmesser die Wand der Schale und das Pistill abstreifen.
3. Grundlage nach und nach einarbeiten	
Anteilig den Rest der Grundlage zugeben, rühren und immer wieder abschaben.	Falls die Grundlage geschmolzen wurde, wird die Salbe kaltgerührt.
4. Abpacken	
Abfüllen in eine Kruke oder Tube.	
