

Magistralrezepturen – Kosmetische & pharmazeutische Kombinationen

veröffentlicht in **Beauty Forum medical 2020 (2), 22-25**

Tinkturen, Salben, Cremes und Einreibungen für Anwendungen an der Haut wurden seit jeher beim Apotheker oder nach überlieferten (volksmedizinischen) Hausrezepten einzeln angefertigt. Gegenwärtig decken Fertigpräparate in Pharmazie und Kosmetik den weitaus größten Teil der Behandlungen ab. Das Interesse an personalisierten Rezepturen steigt allerdings zurzeit aus unterschiedlichen Gründen wieder an.

Topische **Individualrezepturen** bilden in den Apotheken die Alternative für die Fälle, wo Fertigarzneimittel nicht (mehr) verfügbar sind. Es können besondere Umstände wie eine seltene Indikation, Applikationen für Kleinkinder oder Unverträglichkeiten auf bestimmte Inhaltsstoffe vorliegen und besondere Anforderungen an die Grundlage, die Dosierungen der Inhaltsstoffe und deren Verfügbarkeit gestellt werden. Wie bei Fertigpräparaten haben sich bei den individuellen Rezepturen Qualitätskriterien zu Reproduzierbarkeit, Plausibilität, Wirkung und deren Evidenz entwickelt, die sich in Standard-Rezepturen und -Herstellungsverfahren wiederfinden.

Arzneimittel aus der Apotheke

Ärztlich verordnete **Rezepturarzneimittel** oder **Magistralrezepturen** werden in Apotheken (**Offizin**) oder von zugelassenen Dienstleistern hergestellt. Die Herstellung einer einzigen Rezeptur darf in der **Defektur** einmalig bis zu 100 Stück pro Tag (Hunderterregel) betragen. Mit der Herstellung sind strenge Richtlinien hinsichtlich Hygiene, Herstellungsverfahren, In-Prozess-Kontrolle, Freigabe und Dokumentation verbunden. Allerdings benötigen die Apotheken nach dem deutschen Arzneimittelgesetz abweichend von der industriellen Herstellung weder eine Herstellungserlaubnis noch eine Arzneimittelzulassung.

Beispiele für topische Magistralrezepturen sind Capsaicin- und DMSO-Cremes. Die eingesetzten Stoffe und grundsätzliche Regeln zu deren Prüfung und Verarbeitung sind im Europäischen Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea [**Ph. Eur.**]) in Form von Monographien enthalten. Das Deutsche Arzneibuch (**DAB**), das Österreichische Arzneibuch (**ÖAB**) und das Schweizerische Arzneibuch (Pharmacopoea Helvetica [**Ph. Helv.**]) haben diesbezüglich ihre Bedeutung verloren und führen nur noch ergänzende nationale Regeln auf, die nicht im Ph. Eur. enthalten sind.

Plausibilität & Herstellung

Genauere Handlungsanweisungen – speziell für die Apotheken – sowie ergänzende Monographien zu pharmazeutisch verwendeten Ausgangsstoffen, vor allem aber Standard-Rezepturen sowie Herstellungsverfahren werden in dem von der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (**ABDA**) herausgegebenen Deutschen Arzneimittelcodex (**DAC**) und dem angeschlossenen Neuen Rezeptur-Formularium (**NRF**) beschrieben. Die Vorschriften des DAC/NRF bilden mittlerweile auch den Standard für die Herstellung von Fertigarzneimitteln und die von der Apothekenbetriebsordnung (**ApBetrO**) geforderten Prüfzertifikate betreffend Identifikation, Reinheit und Gehalt von Ausgangsstoffen. Darin enthalten sind auch Richtlinien zur Plausibilitätsprüfung individueller Rezepturen vor ihrer Herstellung.

Neueren Datums ist das Dr. Lennartz Laborprogramm für Apotheken – herausgegeben vom Deutschen Apotheker Verlag (**DAZ**). Die digitalisierte Ausgabe ist praxisorientiert und enthält die Prüfeempfehlungen zu Rezeptursubstanzen und die Identitätsprüfungen des DAC/NRF, ermöglicht den Download von Prüfzertifikaten und Chargen von den Herstellern inklusive spektroskopischer (NIR), chromatographischer und mikroskopischer Daten und Abbildungen.

Die vorgefertigten Herstellenweisungen greifen sowohl auf das NRF als auch die Ziegler Rezepturbibliothek (**ZRB**) mit über 1000 Rezepturen zu und minimalisieren den Aufwand für die gesetzlich geforderte Dokumentation. ZRB enthält unter anderem topische Rezepturen ohne konventionelle Emulgatoren und Konservierungsstoffe, die dem gegenwärtigen Stand der Technik entsprechen. Verträglichkeit und therapeutische Synergie der Grundlagen (Basiscremes) rücken damit stärker in den Vordergrund.

Innovatives aus der Kosmetik

Damit öffnen sich die Apotheken auch hinsichtlich innovativer **Basiscremes**, wie beispielsweise lamellaren, Hautbarriere-ähnlichen Cremes, die erstmalig in der Kosmetik entwickelt wurden. Generell werden neue Systeme schneller in der kosmetischen Hautpflege umgesetzt, da Evaluierungen, Evidenzprüfungen und Registrierungen von Inhaltsstoffen und Cremegrundlagen in Form von Monographien oder Drug Master Files (**DMF**) in der Pharmazie mitunter viele Jahre in Anspruch nehmen, bis sie allgemein anerkannt sind. Darüber hinaus ist speziell ein DMF nur zum Teil für die Öffentlichkeit zugänglich, obwohl dessen Wertigkeit hinsichtlich eines Einsatzstoffes dem Eintrag in einer der oben genannten Pharmakopöen gleichkommt.

Das in den lamellaren Basiscremes verwendete hydrierte Phosphatidylcholin ist als Inhaltsstoff zur Verwendung in pharmazeutischen Rezepturen vom Hersteller bei der amerikanischen Food and Drug Administration (**FDA**) und bei Canada Health hinterlegt.

Die Inhaltsstoffdeklaration einer lamellaren Creme in der pharmazeutischen Variante sieht dann so aus:

Mittelkettige Triglyceride Ph. Eur. 9.0, Pentylenglykol DMF PH 250371 (EU), Hydriertes Phosphatidylcholin DMF 10991 (USA) und DMF 9791 (Canada), Raffinierte Sheabutter DAC 2017, Glycerin Ph. Eur. 9.0, Squalan Ph. Eur. 9.0, Gereinigtes Wasser Ph. Eur. 9.0.

Zum Vergleich die INCI-Deklaration in der Kosmetik: Aqua, Caprylic/Capric Triglyceride, Pentylene Glycol, Hydrogenated Phosphatidylcholine, Butyrospermum Parkii Butter, Glycerin, Squalane.

Dermatologische Kosmetik

Die lamellaren Basiscremes zeigen, wie die Rezepturarmittel der Dermatologie und die modulare Kosmetik perfekt ineinandergreifen und Hautprobleme nachhaltig lösen können: Für die dermatologische Therapie werden Arzneistoffe in der Basiscreme verarbeitet, die bei akuten indikationsbedingten Beschwerden eine schnelle Linderung (z. B. Entzündungshemmung) ermöglichen. Wenn die akute Phase vorüber ist, kann unmittelbar in die kosmetische Prävention gewechselt werden, indem der gleichen lamellaren Basiscreme spezifisch wirkende kosmetische Wirkstoffe zugesetzt werden. Die Vorteile für die Patienten liegen auf der Hand:

- Die Grundlage, sprich Basiscreme, bleibt bei Therapie, Prävention und Pflege immer die gleiche.

- Es entfällt somit der Wechsel von einer Grundlage zur anderen, der erfahrungsgemäß mit einer Änderung der Funktionalität und einer Umstellungsphase für die Haut einhergeht. Denn nicht jede Grundlage ist für die individuelle Hautpflege gleich gut geeignet.
- Eine Grundlage unterstützt die Akzeptanz und die konsequente Nachsorge seitens des Patienten.
- Ganz entscheidend dabei ist, dass bereits während der Therapie die Hautbarriere mit physiologisch sinnvollen Komponenten so saniert und gepflegt wird, dass späteren Rezidiven durch externe Keim-, Allergen- und Chemikalien-Belastung wirksam vorgebeugt wird.

Dieses Konzept ist nicht völlig neu. Der Dermatologe Albert A. Kligman konnte bereits in den neunziger Jahren zeigen, wie klinisch bedeutsam allein die Pflege der Hautbarriere (ohne Arzneimittel) ist. Er prägte dafür den Begriff "Corneotherapy". Es wird vermutlich noch Jahrzehnte dauern, bis die pharmazeutischen Rezepturen mit in der Mehrzahl konventionellen Grundlagen, die sich im Wesentlichen auf die Funktion eines Arzneimittelträgers fokussieren, auf Hautbarriere-affine, sprich korneotherapeutische Grundlagen umgestellt sind.

Gute Herstellungspraxis

Die Grundlage spielt seit jeher eine dominierende Rolle in der Kosmetik, da es hier naturgemäß um Hautpflege und Hautschutz geht. Bei der modularen ("personalisierten") Kosmetik werden nach der Hautanalyse als erstes die individuell optimale Basiscreme und dann im zweiten Schritt für die Rezeptur die kosmetischen Wirkstoffe ausgewählt, die beispielsweise Hautrötungen oder Falten mildern oder die Hautfeuchte erhöhen.

Die Pharmazie hat dagegen immer zuerst den Arzneistoff festgelegt und dann die Grundlage (Träger) bestimmt, die den Arzneistoff aufnimmt und in der gewünschten Form freisetzt. Heute greift die Dermatologie zunehmend auf besonders gut verträgliche und Barrierepflegende kosmetische Grundlagen zurück. Die ApBetrO trägt diesem Umstand Rechnung, indem sie zwar von pharmazeutischen Wirkstoffen den Nachweis der Herstellung nach Guter Herstellungspraxis (**GMP**) fordert, in § 11 aber wirkstofffreie Grundlagen davon ausnimmt: "Das Prüfzertifikat soll auch Auskunft über die GMP-konforme Herstellung des Ausgangsstoffs geben, soweit es sich um einen Wirkstoff handelt." Es ist zu erwarten, dass

diese Einschränkung im Laufe zukünftiger Fassungen der ApBetrO entfallen wird, denn:

- die Ungleichbehandlung der Komponenten einer Apothekenrezeptur ist nicht sinnvoll. Bereits heute kommt es häufig vor, dass die beaufsichtigenden Amtsapotheker entgegen der ApBetrO den GMP-Nachweis für die kosmetischen Grundlagen in ihren Apotheken fordern.
- Es entspricht auch nicht der Logik, wenn Rezepturkomponenten, die auf die Haut von Patienten oder Verbrauchern gelangen, nach unterschiedlichen Richtlinien geprüft und beurteilt werden.
- Die vor Jahren für Kosmetikprodukte eingeführte **Kosmetik-GMP** nähert sich in der Praxis ohnehin der GMP topisch-pharmazeutischer Produkte immer weiter an.
- Immer häufiger werden pharmazeutische Wirkstoffe in Kosmetika, z. B. Antischuppenmitteln, verarbeitet.

Profitables Nebengeschäft

Im Übrigen ist die Herstellung von Kosmetika zu einem einträglichen Nebengeschäft in der Apotheke geworden. Allerdings ist vielen Apothekern nicht bewusst, dass sie dabei den Richtlinien der Europäischen Kosmetikverordnung (**EG Nr. 1223/2009**) bzw. der gleichlautenden deutschen Kosmetikverordnung (**KVO**) unterliegen und die oben genannte Hunderterregel der Defektur nach § 1 a (9) ApBetrO nicht angewandt werden kann. Da es sich in diesen Fällen rechtlich um eine Produktion handelt, werden die Apotheken dann gemäß dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandesgesetz (**LMBG**) von den zuständigen Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsämtern kontrolliert.

KVO im Institutsalltag

In der Praxis der Kosmetikinstitute werden Fertigpräparate häufig vor der Anwendung angepasst, sei es durch Mischungen von Fertigprodukten untereinander oder durch Zusätze von Wasser, Duftstoffen oder auch harmlosen Chemikalien wie etwa Salz (Peeling), Zucker (Peeling), Heilerde (Masken) und Pflanzenöle (Pflege, Massage).

Sofern angepasste Präparate in den Handel gebracht werden, wird das Institut wie der Apotheker rechtlich zum Kosmetik-Hersteller und unterliegt allen diesbezüglichen Auflagen der KVO, die das Institut im Allgemeinen nicht leisten kann. Das gilt sowohl für die modulare, personalisierte Kosmetik als auch für Abfüllungen von Kabinettware in kleinere Spender oder Tiegel mit eigenen Etiketten. Auch ein Automat

im Einkaufszentrum, der nach einer Hautanalyse aus einer begrenzten Anzahl von Komponenten eine fertig abgefüllte und etikettierte kosmetische Mischung rezeptiert, ist ein Hersteller mit allen Auflagen der KVO.

Für die Abgabe von modularer, sozusagen handgerührter Kosmetik an Institutskunden gibt es daher institutsseitig nur zwei Möglichkeiten:

- Verkauf von Grundlagen (Basiscremes, Basisgele, Foundations, Lotionen) und Wirkstoffen in Form wässriger oder ölhaltiger Seren, wobei alle Komponenten im europäischen Cosmetic Products Notification Portal (**CPNP**) als Fertigprodukte registriert sind. Die Kunden mischen sich dann die Produkte zuhause selbst gemäß mitgelieferter Rezeptur.
- Die Komponenten der individuellen Rezeptur werden im Auftrag des einzelnen Kunden im Institut gemischt und vom Institut als Dienstleistung abgerechnet.

Angleichung erwartet

Es ist davon auszugehen, dass sich die Regeln für pharmazeutisch-topische und kosmetische Fertigpräparate und Individualrezepturen und deren Herstellung in Zukunft weiter angleichen werden.

Darüber hinaus ist zu vermuten, dass sich auch der Sonderstatus topischer **Medizinprodukte** ändern wird, da deren Qualitätsanforderungen und die damit verbundenen Zusammensetzungen häufig nicht einmal dem Standard der KVO entsprechen. Wie sich die restriktive Handhabung gesundheitlicher **Claims** bei Kosmetika in Zukunft entwickeln wird, bleibt trotz der erwähnten korneotherapeutischen Fortschritte abzuwarten.

Literatur

- DAC/NRF <https://dacnrf.pharmazeutischezeitung.de>; abgerufen am 3.2.2020
- A. S. Ziegler, Plausibilitäts-Check Rezeptur gemäß §7 ApBetrO, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage 2019, Deutscher Apotheker Verlag
- H. Lennartz, A. S. Ziegler, Dr. Lennartz Laborprogramm für Apotheken, Deutscher Apotheker Verlag, CD-Rom 2019
- A.S. Ziegler, Rezepturretter, Deutscher Apotheker Verlag 2018
- H. Lautenschläger, Mikrokosmos modularer dermaler Zusammensetzungen, Vortrag auf der 18. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie (GD) in Berlin am 9.4.2014

- H. Lautenschläger, Modulare Kosmetik, medical Beauty Forum 2017 (1), 26-29
- H. Lautenschläger, Eine gute Basis – Pharmazeutische und kosmetische Basiscremes, medical Beauty Forum 2016 (5), 12-17
- H. Lautenschläger, Synergien nutzen – Wie Wirkstoffe und Cremebasen Kosmetik und Pharmazie verbinden, Kosmetische Praxis 2010 (3), 10-12
- H. Lautenschläger, Anwendung und Grenzen lamellarer Systeme, Vortrag auf der 16. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie (GD) in Berlin am 3.3.2012
- H. Lautenschläger, Grenzgänger – Kosmetische Hautpflege auf den Punkt gebracht, Beauty Forum 2010 (8), 27-29

Dr. Hans Lautenschläger