

# Konservierung



© Marco2811 / fotolia.com

Um die Qualität von Rezeptur Arzneimitteln sicherstellen zu können, ist eine Konservierung mikrobiell anfälliger Zubereitungen oft notwendig.

**Auswahl** Häufig in der Apothekenrezeptur eingesetzte Konservierungsmittel sind Carbonsäuren wie Sorbin- oder Benzoessäure, PHB-Ester und Alkohole. Die Auswahl eines Zusatzes erfolgt vor allem nach der mikrobiellen Anfälligkeit der Zubereitung, der Anwendungsart sowie dem pH-Wert der Rezeptur.

Je nach Wirksamkeit unterscheidet man mikrobizid und mikrobistatisch wirksame Konservierungsmittel. Häufig ist die Wirksamkeit von der Einsatzkonzentration des Mittels abhängig. Ist das Risiko für die Kontamination der Zubereitung bei der Entnahme hoch, sollten Konservierungsmittel mit mikrobizider Wirkung eingesetzt werden. Kann durch die Auswahl des Packmittels das Risiko stark reduziert werden, ist die Anwendung von Konservierungsmitteln mit mikrobistatischer Wirkung ausreichend.

Verschiedene Konservierungsmittel haben vor allem bezüglich der fungiziden Wirksamkeit Schwächen, beispielsweise Triclosan und Benzalkoniumchlorid. Letzteres ist zudem gegen bestimmte Bakterien resistent (Pseudomonadenlücke). Durch Kombination mit Natriumedetat kann diese Wirkungslücke fast geschlossen werden.

Die Anwesenheit von Keimen in nichtsterilen Zubereitungen ist generell zulässig. Grenzwerte entsprechend Europäischem Arzneibuch sind jedoch nicht nur zum Zeitpunkt der Herstellung einzuhalten, sondern auch über den angegebenen Zeitraum der Anwendung. Die Konservierung ist eine wirksame Maßnahme, um Keimwachstum zu verhindern. Verordnende Ärzte müssen davon ausgehen, dass die Rezeptur – wenn notwendig – in der Apotheke konserviert wird. Der Einsatz eines Mittels zur Konservierung kann jedoch vom

Arzt ausdrücklich verboten werden, indem die Verordnung durch einen Vermerk gekennzeichnet wird, zum Beispiel mit „sine conservans“. Bei bestimmten Zubereitungen ist der Zusatz eines Konservierungsmittels verboten (bei Infusionslösungen und Arzneimitteln zur Anwendung am verletzten Auge). Dürfen mikrobiell anfällige Zubereitungen nicht konserviert werden, muss die mikrobiologische Qualität durch andere Maßnahmen sichergestellt werden, unter anderem Sterilisation, aseptische Herstellung und Abfüllung in Einzeldosenbehältnisse sowie Begrenzung der Haltbarkeit.

Konservierungsmittel sind generell nur wirksam, wenn sie in der wässrigen Phase gelöst vorliegen. In der Regel sind Salze besser wasserlöslich als die nichtdissoziierten Verbindungen und werden deshalb in der Praxis häufig eingesetzt. Zu beachten ist allerdings, dass die antimikrobielle Wirksamkeit vom undissoziierten Anteil des Konservierungstoffs ausgeht und die Einstellung eines geeigneten pH-Wertes in der Zubereitung notwendig ist.

Vorzugsweise wird mit Sorbinsäure konserviert. Die Wasserlöslichkeit ist sehr gering. Bei der Herstellung von Lösungen ist deshalb das Erhitzen des Ansatzes erforderlich. Kaliumsorbat ist sehr leicht wasserlöslich, hat aber selbst keine antimikrobielle Wirkung. Eine pH-Regulation der Rezeptur zum Beispiel mit Zitronensäure ist deshalb notwendig, damit ausreichende Mengen wirksamer Sorbinsäure in Lösung vorliegen. Für Rezepturen mit einem pH-Wert größer als 5,5 sind Sorbinsäure beziehungsweise Kaliumsorbat nicht geeignet.

PHB-Ester sind phenolische Verbindungen, deren wirksamer pH-Bereich bei 6 bis 8 liegt. Konserviertes Wasser (NRF S.6.) enthält eine Mischung aus Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoat. Aufgrund der schlechten Löslichkeit der PHB-Ester ist die Lagerung von Rezepturen mit Konzentrationen > 0,1 % im Kühlschrank nicht möglich. PHB-Ester reichern sich in Lipidphasen aus flüssigen Wachsen oder Fetten an und verlieren damit an Wirksamkeit, entsprechende Rezepturen dürfen deshalb nicht mit PHB-Estern konserviert werden. Wasserhaltige hydrophile Salbe DAB enthält als lipophile Phase Paraffinkohlenwasserstoffe und kann deshalb mit PHB-Estern konserviert werden.

Bei basischen Rezepturen ist der Einsatz von sauren Konservierungsmitteln problematisch, da diese bei zunehmendem pH-Wert vermehrt dissoziiert vorliegen und somit unwirksam sind. Bei Alkoholen liegt diese Abhängigkeit der Wirksamkeit

## FOLGENDE THEMEN ERWARTEN SIE NOCH

- + Herstellung von Rezepturarztneimitteln – am praktischen Beispiel aufgezeigt
- + Packmittel – ein (un)wichtiges Detail?
- + Vorbereitung der Beratung

vom pH-Wert nicht vor. Sie sind deshalb zur Konservierung von basischen Rezepturen geeignet.

Bei der Konservierung wirkstoffhaltiger Zubereitungen ist zu beachten, dass Wechselwirkungen mit dem enthaltenen Wirkstoff vermieden werden müssen. Kationische Kon-

Generell sollte möglichst nur eine Konservierungsmittelart in ausreichend hoher Konzentration verwendet werden. Zur Dosierung ist der Einsatz von Stammlösungen zu empfehlen, zum Beispiel Konserviertes Wasser DAC (NRF S.6.), Edetathaltige Benzalkoniumchlorid-Stammlösung 0,1 % (NRF S.18.).

Industriell vorgefertigte Rezepturgrundlagen – sogenannte Halbfertigwaren – sind in der Regel konserviert. Werden diese Grundlagen mit Wasser verdünnt, muss gegebenenfalls weiteres Konservierungsmittel zugesetzt werden. Dazu eignet sich das bereits enthaltene Konservierungsmittel.

Bei der Herstellung von Rezepturarztneimitteln müssen unbedingt Maßnahmen ergriffen werden, die eine Kontamination bei Herstellung und Abfüllung effektiv verhindern, unter anderem Ausgangsstoffe sowie Geräte möglichst keimarm einsetzen, auf geeignete Wasserqualität ach-

## HINTERGRUND

Rezepturarztneimittel, die Wasser enthalten, bieten günstige Wachstumsbedingungen für Keime. Diese gelangen während Herstellung oder Entnahme in die Zubereitung und vermehren sich dort. Dadurch können Stabilität sowie Wirksamkeit gefährdet oder Nebenwirkungen hervorgerufen werden.

servierungsstoffe, wie Benzalkoniumchlorid, sind häufig mit anderen Rezepturbestandteilen, zum Beispiel anionischen Wirk- und Hilfsstoffen, unverträglich.

**Praxistipps** Mikrobiell anfällige Zubereitungen werden in der Regel konserviert. Ist durch Wirkstoffe in der Rezeptur, wie PVP-Jod, Zinkoxid oder Polihexanid, oder weitere Bestandteile wie Ethanol oder 2-Propanol in ausreichender Menge die mikrobielle Stabilität gegeben, ist eine zusätzliche Konservierung nicht notwendig. Basiscreme DAC enthält 20 % Propylenglycol bezogen auf die Wasserphase und ist damit ausreichend mikrobiell stabil.

ten sowie Maßnahmen zur Hygiene am Arbeitsplatz sowie persönliche Hygienemaßnahmen konsequent durchführen. Das Risiko der Kontamination der Zubereitung während der Entnahme kann durch Auswahl eines geeigneten Packmittels minimiert werden.

Eine Lagerung konservierter Rezepturen im Kühlschrank ist nicht notwendig – die Kühlung kann sogar die Wirksamkeit des zugesetzten Konservierungsmittels vermindern. ■

*Dr. Ulrike Fischer /  
Dipl.-Med.-Paed. Katrin Schüller*