

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % (NRF 11.131.)

Arzneistoff	1 g enthält 0,4 beziehungsweise 1 mg Polihexanid
Weitere Bestandteile	Macrogol 4000, Hydroxyethylcellulose 400, Wasser für Injektionszwecke
Arzneiform	Hydrophiles Gel zur Anwendung auf der Haut
Standardabgabemenge	Einzeldosisbehältnis oder Behältnisse in angepasster Anzahl und Menge für den Tagesbedarf

Anwendung

Als Antiseptikum.

Herstellung

Hinweise:

- Polihexanid ist zurzeit nicht als Reinsubstanz erhältlich. Für Rezepturzwecke steht ein 20-prozentiges (m/V) Polihexanid-Lösungskonzentrat zur Verfügung (siehe Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile, Abschnitt III.2.).
- Bei kleinen Rezepturansätzen kann Polihexanid-Stammlösung 0,1 % nach Vorschrift S.30. verwendet werden.
- Polihexanid-Lösungskonzentrat 20 % (m/V) hat etwa die Dichte $\rho = 1,05 \text{ g/ml}$.

Bestandteile

	0,04 %	0,1 %
Polihexanid-Lösungskonzentrat 20 % (m/V)	0,2 ml	0,5 ml
Hydroxyethylcellulose 400 (siehe Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile, Abschnitt III.2.).	5,0 g	5,0 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 g	zu 100,0 g

Packmittel

Siehe Bezugsquellennachweis für Packmittel, Abschnitt **III.3**.

- Gewindeflasche zur Sterilisation mit Zubehör, zum Beispiel Afnor-Schraubflasche
- sterile Spatel als Applikationshilfe

Zubereitung

1. Etwa zwei Drittel des Wassers für Injektionszwecke werden im Endbehältnis vorgelegt.
2. Polihexanid-Lösungskonzentrat wird mit Hilfe einer sterilen Einmalspritze und aufgesteckter Kanüle unter einwandfreien Hygienebedingungen entnommen und zum Wasser gegeben.
3. Hydroxyethylcellulose wird unter Schwenken zügig auf die Flüssigkeitsoberfläche aufgestreut.
4. Das restliche Wasser wird ergänzt und die Flasche verschlossen.
5. Die Flasche wird geschüttelt. Dabei muss das Gel die gesamte Behältnisinnenfläche benetzen.
6. Der Ansatz wird für die Quellung etwa 15 min regelmäßig geschüttelt, bis ein klares Gel entsteht.

Inprozessprüfung: Das Gel muss bei visueller Prüfung klar und höchstens schwachgelb sein. Beim Stehen lassen darf kein Bodensatz erkennbar sein. Es darf Luftblasen enthalten.

Abfüllung und Sterilisation

Das Gel wird unmittelbar nach der Herstellung im Endbehältnis sterilisiert oder alternativ chemothermisch behandelt.

Dampfsterilisation

Die verschlossene Flasche wird im Sicherheitskochtopf bei 121 °C während 20 min im gespannten gesättigten Wasserdampf sterilisiert. Bei der Abkühlung soll der Autoklav bei etwa 90 °C langsam belüftet werden, ohne dass der Deckel entfernt wird. Die Flasche darf erst nach dem Erkalten entnommen werden.

Endproduktprüfung: Das Gel muss bei visueller Prüfung einheitlich beschaffen, nahezu klar und höchstens schwach gelb sein.

Chemothermische Behandlung

Die verschlossene Flasche wird entweder im Wasserbad von 100 °C oder im Sicherheitskochtopf bei 100 °C ohne Überdruck bei offenen Ventilen während 30 Minuten chemothermisch behandelt. Die Viskosität nimmt beim Erkalten wieder zu.

Endproduktprüfung: Das Gel muss bei visueller Prüfung einheitlich beschaffen, nahezu klar und höchstens schwach gelb sein.

Kennzeichnung

Auf dem Behältnis werden mindestens die Kennzeichnung gemäß § 14 ApBetrO sowie Bezeichnung und Ziffer der NRF-Monographie angebracht. Folgende Angaben sind einzubeziehen:

- „1- bis 3-mal täglich auf die betroffene Körperstelle auftragen“,
- „Täglich nicht verbrauchte Restmenge verwerfen“ beziehungsweise wenn Sterilität nicht gefordert ist: „Nicht mehr anwenden nach dem ...“ (Enddatum der Aufbrauchsfrist, siehe Allgemeine Hinweise, Tabelle I.4.-3).
- „Ungeöffnet verwendbar bis ...“ (Enddatum der Laufzeit, siehe Allgemeine Hinweise, Tabelle I.4.-3).

Information und Beratung

Wirkung und Indikationen

Polihexanid gehört zur Gruppe der Biguanide mit Strukturverwandtschaft zum Chlorhexidin. Der kationische Biguanidteil interagiert mit sauren Phospholipid-partialstrukturen der bakteriellen Zellmembran und erhöht deren Permeabilität (1, 4, 5, 10). Unter Verlust von Zytoplasmabestandteilen, vor allem Kaliumionen, tritt der Zelltod ein (5). Polihexanid besitzt eine große therapeutische Breite auf Grund der selektiven Wirkung gegenüber sauren Lipiden bakterieller Zellmembranen (17). Dagegen werden neutrale Lipide humaner Zellmembranen kaum beeinflusst (4, 17). Es zeigt im Vergleich zu anderen Lokalantiseptika eine gute Gewebeerträglichkeit.

Das breite mikrobizide Spektrum umfasst Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Streptococcus lactis, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Enterobacter cloacae und Saccaromyces cerevisiae (2). Darüber hinaus ist die Wirksamkeit gegen Chlamydia trachomatis (10) beschrieben. Auf Grund der Strukturverwandtschaft mit Chlorhexidin wird auch eine Wirkung gegen Viren vermutet (10). Die mikrobizide Wirkung tritt erreger- und konzentrationsabhängig innerhalb von 5 bis 20 Minuten ein (17).

Die Prüfung auf ausreichende Konservierung (Ph. Eur. 5.1.3.) an Polihexanid-Gel 0,04 % bestätigt sowohl die Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* als auch gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans*. Im Gegensatz zu den anderen Testkeimen verläuft die Reduktion von *Aspergillus niger* langsamer. Dies bestätigen die Ergebnisse im Kurzzeittest über die Dauer von vier Stunden, bei dem eine fungizide Wirkung bei 0,03- bis 0,25-prozentiger Polihexanid-Konzentration auf *Aspergillus* nicht zu beobachten war (2).

Neben der antimikrobiellen Wirkung wird Polihexanid eine granulationsfördernde und epithelisierende Wirkung zugesprochen (6). Im Vergleich zu anderen Lokalantiseptika besitzt Polihexanid keinen Eiweißfehler (13) und wird hinsichtlich der therapeutischen Breite und Gewebeverträglichkeit als günstig eingeschätzt (14). Im Zytotoxizitätstest werden 0,02- und 0,04-prozentige Polihexanid-Lösungen als untoxisch eingestuft (14).

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % wird unter anderem angewendet zur:

- Prophylaxe von infektionsgefährdeten Wunden,
- Behandlung infizierter akuter und chronischer Wunden (6–8),
- Prophylaxe und Therapie kutaner Staphylokokkeninfektion beim Neurodermitiker.

Anwendung und Dosierung

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % wird ein- bis 3-mal täglich angewendet. Die sterile Zubereitung zur Anwendung auf Wunden, Körperhöhlen und Oberflächen bei chirurgischen Eingriffen soll bei jeder Einzelentnahme mit einem neuen sterilen Spatel erfolgen. Nicht verbrauchte Anbrüche sind entweder nach der Anwendung oder spätestens nach 24 Stunden zu verwerfen, vergleiche Allgemeine Hinweise, Tabelle I.4.-3.

Aus Literatur und klinischer Praxis sind weitere Darreichungsformen für Polihexanid bekannt:

- Polihexanid-Lösung 0,02 % / 0,04 % (12), siehe Vorschrift 11.128.,
- Polihexanid-Macrogolsalbe 0,04 % / 0,1 % (3),
- Polihexanid-Augentropfen 0,004 % (11) und 0,04 % (9), siehe Vorschrift 15.25.,
- Polihexanid-Augenspülung 0,04 %, siehe Vorschrift 15.26.,
- Polihexanid-Augensalbe (17),
- Polihexanid-Mundspüllösung 0,04 % bis 0,12 % (12, 16),
- Polihexanid-Spraylösung 0,04 % bis 0,12 % zur Anwendung in Mund und Nase bei Beatmungspatienten (17).

Polihexanid-Nasengele werden analog zu Hydrophilem Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % hergestellt und zur Vermeidung der Staphylokokken-Übertragung angewendet.

Unerwünschte Wirkungen

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % ist kontraindiziert (10):

- in den ersten vier Monaten einer Schwangerschaft (danach nur unter strenger Nutzen/Risiko-Bewertung anzuwenden),
- im Bereich des gesamten ZNS,
- im Bereich der Meningen einschließlich intralumbal,
- im Mittel- und Innenohr sowie im Innenaugen,
- im Bereich infektionsfreier Gelenke wegen der Gefahr von Knorpelschädigung,
- bei Allergien gegen Polihexanid.

Bei großflächigen Wunden, die keiner Okklusion zugänglich sind, zum Beispiel Brandwunden, kommt es zu einer Austrocknung des Gels (19). Auf Grund mangelnder klinischer Erfahrung kann die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern sowie während der Stillzeit nicht empfohlen werden (17). Verdacht auf mutagene oder karzinogene Potenz besteht nicht (4). Bei Anwendung überhöhter Polihexanid-Konzentrationen auf Wunden können in einigen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen, wie zum Beispiel Urtikaria, Exantheme und Fieber auftreten (4, 13). In wenigen Fällen sind systemische anaphylaktische Reaktionen (18) beschrieben worden.

Konservierung

Hydrophiles-Polihexanid-Gel 0,04 / 0,1 % ist bedingt durch die antimikrobielle Eigenschaft des Arzneistoffs mikrobiell nicht anfällig und enthält keinen Konservierungsstoff.

Pharmazeutische Erläuterungen

Chemische, physikalische und galenische Eigenschaften

Polihexanid ist ein Gemisch aus Polyhexamethylenbiguanid-Hydrochloriden (PHMB) mit kationischer Biguanidstruktur. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser (2) und löslich in Alkoholen, Glycolen und Macrogolen (2). In nicht mit Wasser mischbaren organischen und aromatischen Lösemitteln ist Polihexanid praktisch nicht löslich (2). Es ist eine starke Base mit den Werten pK_{s1} von 10,5 bis 11,5 und pK_{s2} von 2 bis 3 der beiden protonierbaren Stickstoff-Atome in den Biguanid-Strukturen (1). Die Substanz ist über einen pH-Bereich von 5 bis 8 stabil.

Polihexanid ist verträglich mit nichtionischen Tensiden, Säuren und quartären Ammoniumverbindungen (2), dagegen ist es unverträglich mit anionischen Tensiden (2), beispielsweise Alkalistearate, Alkylsulfate, -ethersulfate oder -sulfonate, und anionischen Gelbildnern (20), beispielsweise Carbomere und Car-

mellose-Natrium. Auch mit Lactat und Povidon-Iod sind Inkompatibilitäten beschrieben. In Anwesenheit von starken Alkalien, wie Natronlauge, Natriumsilikat, Natriumphosphat, sowie komplexen Phosphaten (2) wird Polihexanid ausgefällt. Unter diesen Inkompatibilitäten sind die Fällungen schwer löslicher Salze stark konzentrationsabhängig und werden infolge Übersättigungsneigung zum Teil erst nach langer Lagerung, Abkühlung oder Autoklavieren manifest (14). Wahrscheinlich spielt hierbei nicht nur die Polihexanid-Konzentration, sondern gemäß dem Löslichkeitsprodukt auch die Konzentration der Anionen eine Rolle. Die Kombination mit anderen Arzneimitteln bedarf einer kritischen Prüfung.

Polihexanid-Lösungskonzentrat 20 % (m/V) ist eine wässrige, schwach gelb gefärbte, sterile Lösung mit Polihexanid in 20-prozentiger (m/V) und Macrogol 4000 in einprozentiger Konzentration. Trotz Markenbezeichnung (12) handelt es sich bei dem Lösungskonzentrat um einen Arzneimittelausgangsstoff und nicht um eine zulassungspflichtige Arzneizubereitung.

Die Gele sind hypotonisch, da es sich bei Polihexanid, Macrogol 4000 und Hydroxyethylcellulose um osmotisch kaum aktive Bestandteile mit hoher Molekularmasse in niedriger Konzentration handelt. Bei der 5-prozentigen Hydroxyethylcellulose-Konzentration wird die Fließgrenze nicht erreicht, es sind hochviskose Lösungen, die sich wie halb feste Gele anwenden lassen. Die Fließfähigkeit lässt es zu, dass eingearbeitete Luftblasen aufsteigen.

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % hat etwa pH 6,5 und etwa die Dichte $\rho = 1,012 \text{ g/ml}$.

Herstellungstechnik und Abfüllung

Stehen weder ein LAF-Gerät noch eine Rezepturwerkbank zur Verfügung, sind unter den gegebenen Umständen hygienisch einwandfreie Bedingungen zu schaffen. Das Polihexanid-Lösungskonzentrat 20 % (m/V) darf bei der Entnahme nicht kontaminiert werden und kann im Anbruch bei sachgerechter Lagerung über einen längeren Zeitraum für Rezepturzwecke verwendet werden, siehe Erläuterungen „Stabilität“. Es wird mittels Einmalspritze und aufgesteckter steriler Kanüle aus dem Originalbehältnis entnommen. Da Zubereitungen zur Anwendung auf Wunden, Körperhöhlen und Oberflächen bei chirurgischen Eingriffen steril sein müssen (13), wird Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % entweder unter Standardbedingungen sterilisiert oder chemothermisch behandelt. Unter der Keimzahlverminderung durch chemothermische Behandlung versteht man eine Hitzebehandlung in Anwesenheit eines antimikrobiell wirksamen Stoffes im gesättigten Wasserdampf ohne Überdruck bei 100 °C für 30 Minuten.

Für Behältnisse bis etwa 100 ml wird die Sterilisationszeit mit 15 Minuten zuzüglich 5 Minuten Ausgleichszeit festgelegt. In Hydrogelen findet kein Temperatureausgleich durch Konvektion statt, sondern nur Leitung. Bei großvolumigen

Behältnissen kann die Ausgleichszeit deshalb stark erhöht sein und eine Validierung der Sterilisationsbedingungen erforderlich machen. Wegen der durch Hitze erhöhten antimikrobiellen Wirkung des Polihexanid dürfte trotzdem eine vollständige Entkeimung stattfinden (chemothermischer Effekt).

Zur Behandlung oberflächlich geschädigter Haut, zum Beispiel Staphylokokkeninfektion bei Neurodermitis-Patienten, kann Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % als Mehrdosenbehältnis in Tuben abgefüllt werden. Sterilität ist in diesem Fall nicht zwingend gefordert. Die Aufbrauchsfrist sollte dann angemessen begrenzt werden. Als Packmittel sind neben Tuben aus Aluminium mit Innenschutzlackierung auch Pumpspender-Systeme geeignet, siehe Bezugsquellennachweis für Packmittel und Applikationshilfen, Abschnitt III.3.

Stabilität

Die scheinbare Viskosität des Polihexanid-Gels wird durch Hitzesterilisation temperatur- und zeitabhängig herabgesetzt, ohne dass dies Auswirkungen auf die Anwendung hat. Zur Anwendung auf offenen Wunden ist Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % aus Hygienegründen nach Anbruch sofort zu verwenden (Einmaldosis), eventuell verbleibende Reste sind zu verwerfen.

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04 % / 0,1 % ist bei Raumtemperatur aufbewahrt chemisch, physikalisch und mikrobiologisch stabil. Bei weitgehend aseptischer Entnahme ist Polihexanid-Lösungskonzentrat 20 % (m/V) nach Anbruch 3 Jahre haltbar (12).

Historie

Polihexanid ist das Wundantiseptikum der Wahl, da es wegen der guten Gewebeverträglichkeit und der Resistenzsituation bei Staphylokokken derzeit kaum Alternativen gibt. Weitere standardisierte Vorschriften sind neben den NRF-Rezepturen Polihexanid-Wundantiseptikum 0,02 % / 0,04 % und Polihexanid-Wundgel 0,04 % / 0,1 % in den ADKA-Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken (3) beschrieben.

Literatur

1. Haber, M., Gebrauchsfertige Lavasept®-Lösungen. Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke, *Krankenhauspharmazie* 16 (1995) 147–150.
2. Wallhäüßer, K. H., *Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1995, S. 601–602.
3. Apotheke des Klinikums Frankfurt (Oder) GmbH, Apotheke des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek, Hamburg, Monographien: Polihexanid-Wundantiseptikum 0,02 % / 0,04 %; Polihexanid-Wundgel 0,04 % / 0,1 %. In: ADKA Service-Abteilung (Hrsg.), *Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. Formularium hospitale, Loseblattsammlung auf dem Stand der 5. Ergänzungslieferung 2002*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2002.
4. Kramer, A., Antiseptika und Händedesinfektionsmittel. In: Korting, H. C., Sterry, W. (Hrsg.), *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie – Dermatika und Kosmetika*, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin und Wien 2001, S. 285–286.
5. Probst, W., Vasel-Biergans, A., Arzneimittel zur Keimreduktion. In: *Wundmanagement*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2004, S. 171–174.
6. Roth, B., Bienz, R., Dora, C., Lokale antiseptische Therapie des diabetischen Fußes. In: Wassel, P., Gerngroß, H. (Hrsg.), *Moderne Wundbehandlung*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1998, S. 139–145.
7. Bienz, R., Roth, B., Lokale antiseptische Ulcus cruris Therapie mit Lavasept®-Lösung. In: Wassel, P., Gerngroß, H. (Hrsg.), *Moderne Wundbehandlung*, Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998, S. 55–62.
8. Kramer, A., et al., Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiinfektiva für Wunden und Körperhöhlen, *Chirurg* 69 (1998) 840–845.
9. Krämer, I., Haber, M., Duis, A., Formulation requirements for the ophthalmic use of antiseptics. In: Kramer, A., Behrens-Baumann, W., *Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections. Developments in ophthalmology*, Vol. 33, Karger, Basel und andere Orte 2002, S. 101–103.
10. Kramer, A., Rudolph, P., Efficacy and tolerance of selected antiseptic substances in respect of suitability for use on the eye. In: Kramer, A., Behrens-Baumann, W., *Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections. Developments in ophthalmology*, Vol. 33, Karger, Basel und andere Orte 2002, S. 130–137.
11. Rezepturvorschriftensammlung der Klinikapotheke Regensburg, Stand: 19. 9. 2000. www.uni-regensburg.de/Einrichtungen/Klinikum/Apotheke/de/rezeptur/db/hv.htm.
12. Fresenius Kabi Deutschland GmbH, *Intravenöse Therapie, Medizinprodukte & Arzneimittel*, Bad Homburg, Rezepturvorschläge: Lavasept Anwendungs-

- lösung (0,1) 0,2 %, Lavasept Gel 0,2–0,5 %, Lavasept Mundspüllösung, Lavasept-Spraylösung 0,2–0,5 %, Stand: 08.01.2002.
13. Ohem, N., GMP-gerechte Sterilherstellung und Analytik, Krankenhauspharmazie 21 (2000) 117–119.
 14. Kramer, A., Adrian, V., Adam, C., Vergleich der Toxizität von Lavasept® und ausgewählten Antiseptika, Sonderdruck, Hyg. Med. 18 (1993) 9–16.
 15. Hansmann, F., et al., Polyhexamethylbiguanid (PHMB) zur präoperativen Antisepsis bei Kataraktoperation, Ophthalmologie 101 (2004) 377–383.
 16. Rosin, M., et al., The effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts an 4-day plaque regrowth, J Clin Peridontol 98 (2002) 392–399.
 17. Kramer, A., Daeschlein, G., Kammerlander, G., et al., Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik, Hyg. Med. 29 (2004) 147–157.
 18. Olivieri, J., Eigenmann, PA., Hauser, C., Severe anaphylaxis to a new disinfectant: Polihexanide, a chlorhexidine polymer, Schweiz. Med. Wschr. 128 (1998) 1508–1511.
 19. Zieglmeier, M., Behandlung chronischer Wunden – Die Rolle des Krankenhausapothekers, Krankenhauspharmazie 26 (2005) 41–47.
 20. Balsler, K., Iseringhausen, M., Celluloseäther. In: Bartholomé, E., et al. (Hrsg.), Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 9, 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1975, S. 192–212.