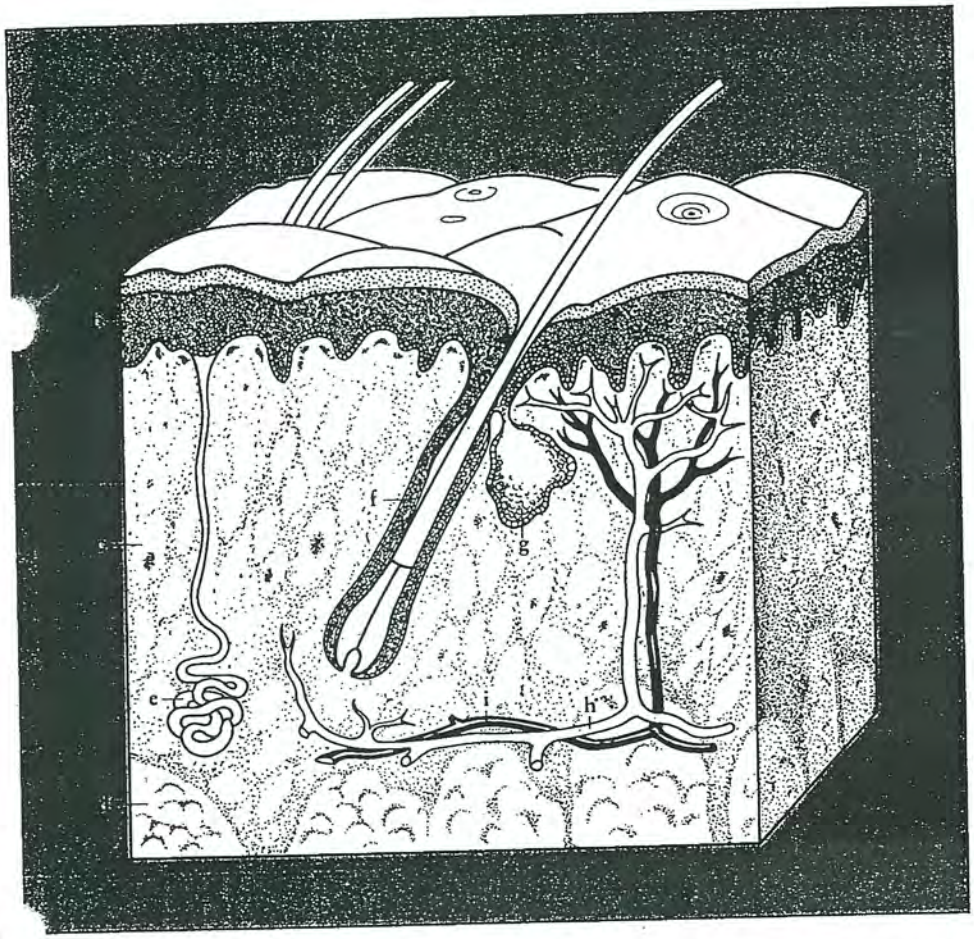
Hans Horst Fröhlich

Dermatologische Wirkstoffe*

Teil I: Dermale Resorption und Haut- und Schleimhaut-Desinfektion



Schnittbild der menschlichen Haut, und zwar der Felderhaut, die den größten Teil des Körpers bedeckt, zum Unterschied von der Leistenhaut an der Innenfläche der Hände und Füße. Die Abbildung zeigt von oben nach unten: a) die Hornschicht (stratum corneum), bestehend aus dem eigentlichen stratum corneum und dem stratum lucidum (Glanzschicht); b) die Keimschicht (stratum germinativum), bestehend aus dem stratum granulosum (Körnerzellschicht), dem stratum spinosum (Stachelzellschicht) und dem stratum basale oder cylindricum (Basalzellschicht). a) und b) zusammen bilden die Epidermis. Darunter schließt sich, verbunden in Gestalt von Leisten und Kämmen, die Lederhaut c) (corium) an, die Hauptmasse der Haut. Unter ihr schließlich folgt das Unterhaut-Zellgewebe d) (subcutis). Man erkennt ferner im Bild eine Schweißdrüse (e) und ein Haar mit Haarbalg (f), daran eine Talgdrüse (g), h und i sind Arterie und Vene. Nicht gezeichnet sind Nerven und Fettgewebszellen. Funktionell der wichtigste Teil der Epidermis ist die Keimschicht mit den Hauptaufgaben: Regenerierung der Epidermis, Melaninbildung und sekretorische Funktionen.

Viele Hautkrankheiten können durch alleinige externe Therapie geheilt werden. Neben exakter Diagnose ist dabei die Wahl des Vehikels und der richtigen differenten Substanz wichtig. Eine richtige Salbengrundlage alleine kann oft eine Dermatose heilen.

Folgende Kriterien sind bei der Auswahl differenter Substanzen wichtig [1]:

a) spezifische Wirksamkeit

b) fehlende resorptive Toxizität (cave Borsäure, Salicylsäure);

c) geringe sensibilisierende Potenz (cave Penicillin, ältere Sulfonamide, Rivanol, Antipruritica);

d) richtiges Verhältnis zwischen Wirkung und vorhersehbarer Nebenwirkung;

e) diagnosebezogenes Wirkungsspektrum (keine „Anti-alles"-Salben).

1. Dermale Resorption

1.1 Penetration, Permeation, Resorption, Absorption

Die Haut (Cutis) des Erwachsenen hat eine Oberfläche von 15000 bis 20000 cm^2. Sie ist also ein großes Aufnahmeorgan, auf das durchschnittlich 1 bis 3 mg/cm^2 Salbe aufgetragen werden. Bei der Wirkstoffaufnahme durch die Haut unterscheidet man verschiedene Phasen [2] (s. Abbildung 1):

Adsorption, Penetration, Permeation und Resorption.

Für die Permeation wiederum gibt es zwei Wege, die transepidermale (durch die Epidermiszellen) und die transfollikulare Permeation (durch Schweiß- und Talgdrüsen als Schienen). Drüsen machen 1/1000 der Hautoberfläche aus. Die transfollikulare Resorption beträgt bei Hormonen und Steroiden 10 bis 20% der Gesamtresorption. So ist die ho-

*Nach einem Vortrag im Rahmen der Fortbildungsreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer im Frühjahr 1981.

Pharmazie in unserer Zeit / 10. Jahrg. 1981 / Nr. 5
© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981
0048-3664/81/0509-129 $ 02.50/0

he Resorption durch die Kopfhaut erklärbar. Tiefere Teile der Haarfollikel haben keine echte Barriere. Schweißdrüsen sind vor allem durchdringbar für wasserlösliche Stoffe. Die Permeation vergrößert sich mit steigender Löslichkeit der Substanz im stratum corneum.

Folgende Faktoren von seiten des Körpers wirken Permeation, Penetration und Resorption entgegen:

a) Säftestrom in Richtung Hautoberfläche;

b) Zellproliferation;

c) Talg- und Schweißdrüsentätigkeit;

d) Hautfettfilm und Hornhautschicht;

e) die vitalen Zellschichten der Epidermis;

f) die epidermale Grenzmembran;

g) die Grundsubstanz mit adsorbierendem Fasersystem;

h) die Gefäßwände der Blut- und Lymphgefäße.

Die Hornschicht (stratum corneum) der Haut ist die stärkste Hemmschwelle für das Eindringen von Wirkstoffen und reich an –S–S-Bindungen. Vom Zustand der Hornschicht hängt die Definition der gesunden oder der geschädigten Haut (Dermatose) ab. Die obere Schicht der verhornten Zellen enthält Körnchen von Melanin. Epicutan aufgebrachtes Atropin wird an Schweißdrüsen und Melaningranulen festgehalten. Das stratum corneum besitzt unspezifische Enzyme. Die gesamte verhornte Schicht kann sehr schnell erneuert werden. Abgetrennt ist sie eine plastische Folie, ähnlich einem Haar. Der Übergang von Wirkstoffen aus der Hornschicht in die lebenden Zellen ist in vivo zu verfolgen. Die unteren Schichten der Hornschicht wirken als Barriere, wobei jede Schicht der Hornschicht einen konstanten Barrierefaktor besitzt.

In der Hornschicht bildet applizierter Arzneistoff ein Reservoir aus. Das Auffüllen des Reservoirs dauert 10 bis 100 Minuten. Alle Substanzen dringen vehikelunabhängig in die Hornschicht ein. Erst danach verteilen sie sich vehikelabhängig und substanzspezifisch in dieser Gewebeschicht [4]. Es gibt hier kei-

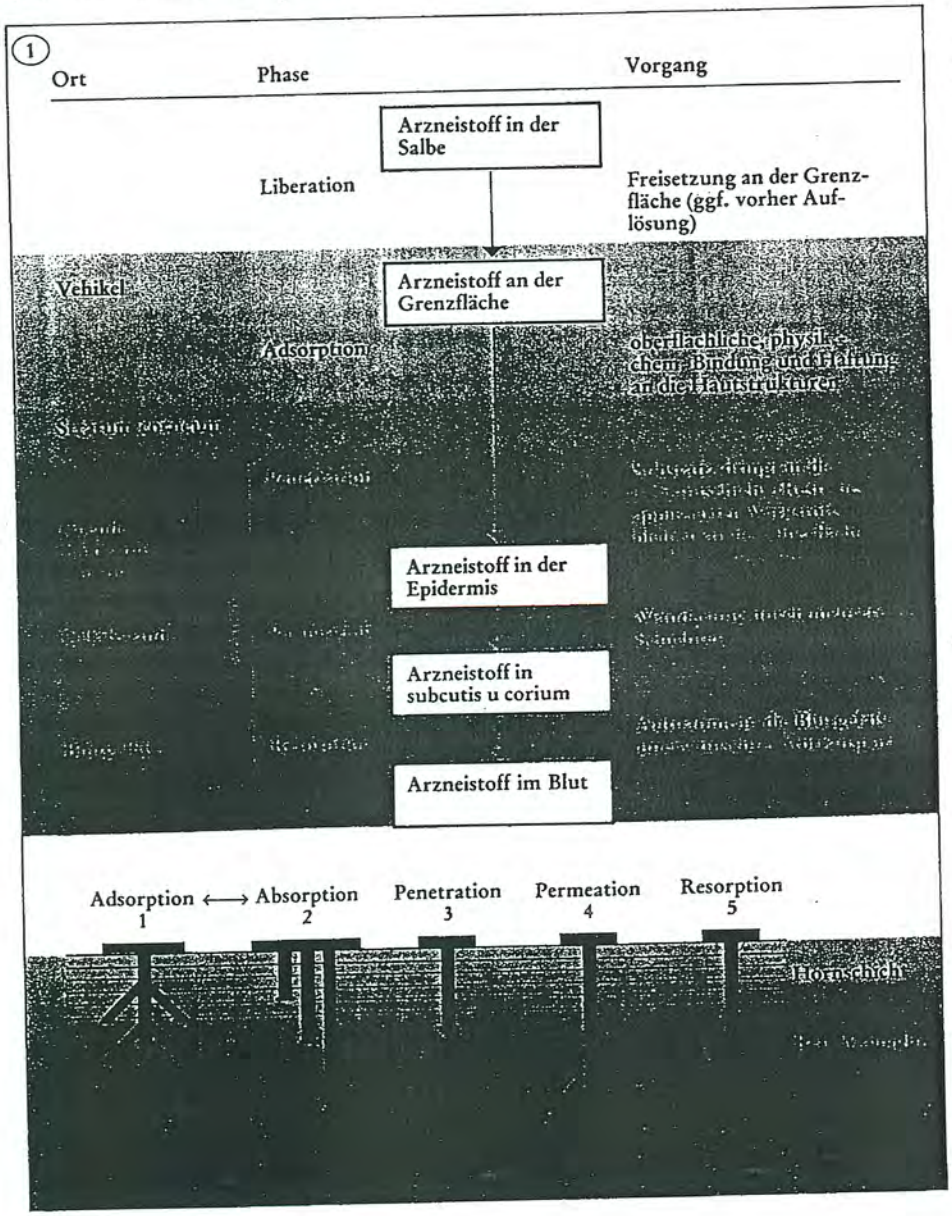


Abb. 1. Phasen und Wege der dermalen Resorption (mod. nach Stüttgen [1]).

nen aktiven Transport, sonst müßten die lipophilen Steroide besser eindringen.

Bei geschädigter Haut oder Schleimhaut wird wegen der gestörten oder fehlenden Hornschicht die Freisetzung aus dem Vehikel der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Die komplexen Vorgänge eines dermatologischen Abgabesystems teilt T. Higuchi [5] in die in Abbildung 2 dargestellten Schritte I bis IV ein.

Die Transportkennzahl eines Stoffes nennt man Hautclearance. Diese hängt ab von:

- Permeationsrate;
- benetzter Hautoberfläche;
- Einwirkungszeit;
- Stoffkonstanten.

1.2 Beeinflussung der Pharmakokinetik der Haut

Die Permeationsrate und deren Abhängigkeit von exogenen und endogenen Faktoren lassen sich durch Nachweis der auf die Haut aufgebrachten Substanzen im Blut, Urin oder Speichel ermitteln. Die Anreicherung verschiedener Stoffe in den einzelnen Hautschichten bestimmt man unter Verwendung von Radioisotopen. Ein indirektes Maß für die Penetration ergibt sich über die Abweisungsrate, d. h. die Bestimmung der Substanzmenge, die nach einer gewissen Zeit noch auf der Haut ist.

Der beste Nachweis der Resorption ist ein therapeutischer Effekt bzw. – negativ – eine allergische Reaktion. „In vitro"-Aussagen haben nur prinzipielle Gültigkeit und sind nicht unbedingt übertragbar. Zweckmäßig wäre eine Unterscheidung in systemische (Bio-)Verfügbarkeit und dermale Verfügbarkeit. Den Nachweis, daß Wirkstoffe eines Dermaticums tiefere Schichten der Hornschicht erreichen, führt man gerne mittels der Filmabriß-Technik (Tesa-strip-Methode, s. diese Zeitschr. 1 [6] 188 (1972)).

In der Dermatologie bedeutet der Begriff „Bioverfügbarkeit", der sonst in bezug auf das Blut definiert ist, percutane Absorption.

1.2.1 Einfluß des Hautzustandes

Folgende Parameter der Haut beeinflussen die dermale Resorption:

a) Verdickung und Festigkeitszunahme der Hornschicht vermindern die Permeation (chronische Ekzeme bewirken eine dickere Epidermis).

b) Virtuelle (z.B. Tesafilmabriß) bzw. pathologische Schäden (z.B. Psoriasis, Dermatose) oder auch Entfernung der Hornschicht oder Entfernung des Hautoberflächenfetts begünstigen die Resorption. Schuppenflechte erhöht die Permeabilität um den Faktor 5 durch die veränderte Zusammensetzung der verhornten Schicht. Die normale Haut hat also im Gegensatz zur pathologisch geschädigten einen Schutz gegen Penetration. Während die maximale Permeation der Haut nach Tesafilmabriß nach 60 Minuten erreicht wird, ist diese bei gesunder Haut oft nach 1000 Minuten noch nicht erreicht. Interessant ist auch die Veränderung des Penetrationsfaktors durch Waschung. Dieser verringert sich bei geschädigter Haut um den Faktor 3, bei gesunder Haut dagegen um den Faktor 15.

c) Lokalisation: Je mehr Follikel, um so höher ist die Resorption (Sonderfall: Skrotalhaut).

d) Alter: Die kindliche Haut bis zum 6. Monat hat wesentlich höhere Permeabilität als die Haut des Erwachsenen (cave: Borsäure, Salicylsäure, Menthol, Hexachlorophen). Beim älteren Menschen betrifft die Altersatrophie nicht die Hornschicht. Diese ist noch völlig intakt, die Permeabilität also unverändert.

e) Hautdurchblutung: Erhöhte Hautdurchblutung – z.B. durch ätherische Öle – vergrößert die perkutane Resorption.

f) Hauttemperatur: Steigende Temperatur vermindert den Diffusionswiderstand. Okklusion erhöht durch Behinderung der Schweißabgabe und Wärmeabstrahlung die Hauttemperatur.

g) Hydratation des stratum corneum – z.B. durch Okklusiv-Verband – fördert die Permeation von Corticosteroiden um den Faktor 10 bis 100 [9]. Eine dermatologische Behandlung ist um so tiefenwirksamer, je stärker die Abdunstung verhindert wird. Erhöhung der Hautfeuchtigkeit bewirkt bei Äthylsalicylat eine Verdoppelung der resor-

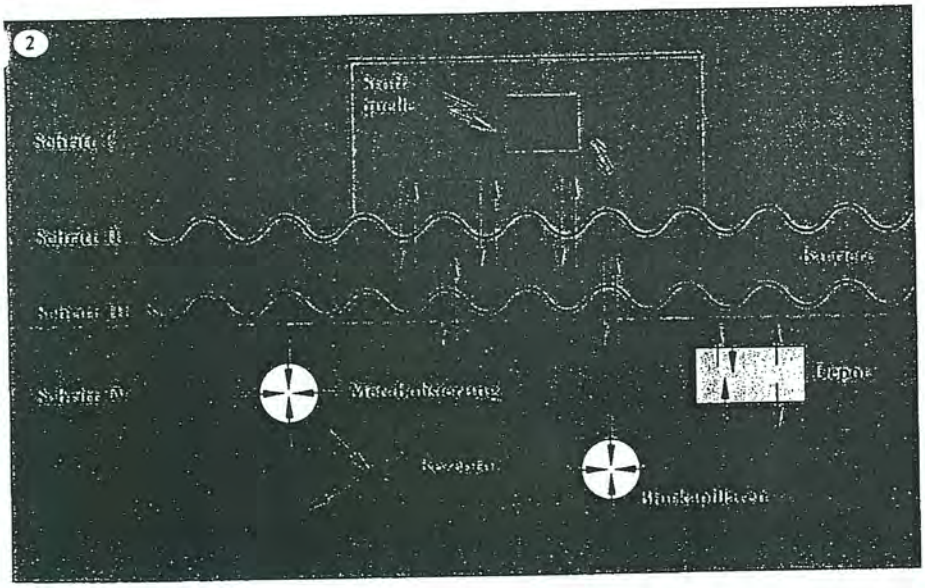


Abb. 2. Schritte eines dermatologischen Abgabesystems (nach [5]).

bierten Arzneistoffmenge, bei Methylsalicylat eine 4fach höhere und bei Glycolsalicylat eine 10fach höhere Resorptionsquote [10].

Angeborene Anhydrose vermindert die Permeation um den Faktor 100. Maximales Schwitzen erhöht um den Faktor 10, ebenso kann eine feuchte Salbe wirken. Okklusion durch Salbengrundlagen kann z.B. durch Vaseline erreicht werden [11]: (s. Abbildung 3).

Zu den sogenannten Okklusiv-Verbänden werden wasserdichte Verbandsstoffe benötigt [12]. Oclufol-Binden sind sehr dünne, anschmiegsame Folienbinden aus einem Mischpolymerisat mit Polyvinylidenchlorid als Hauptbestandteil [13].

Wesentlich erleichtert wird die Applikation durch selbstklebende Okklusiv-Folien mit Polyacrylat-Klebemasse (Leukoflex occlusiv, Oclufol S®).

Ähnliche Penetrationsverbesserung wie die feuchte Kammer eines Okklusiv-Verbandes bewirken Pflaster (z.B. Sermaka-Folie, Sana-Folie) durch Mazeration der oberen Schichten. Größte Wirkung erreicht man durch Hornhautabriß plus Okklusion.

Insolation mit anschließendem Sonnenbrand oder erhöhte Transpiration aufgrund klimatischer Veränderungen können die Permeation völlig verändern.

h) Iontophorese ist ein Mittel zur elektrolytischen Einführung von Ionen in den Körper durch Haut und Schleimhaut mittels arzneitragender Elektroden und ähnlich wirksam.

Man bemüht sich heute um eine ideale Kombination lokaler und oraler Anwendung von Wirkstoffen (z.B. Vitamin A-Säure, Erythromycin). Es gilt hier immer der Grundsatz, daß die Resorption eines Medikamentes nicht gleichzusetzen ist mit seiner Wirksamkeit.

1.2.2 Einfluß des Vehikels

Für die Auswahl eines Dermatica-Vehikels gelten folgende Formulierungsgrundsätze [11]:

a) Optimierung des gelösten Wirkstoffanteils in der Grundlage; seine Verteilung ist für die Wirkstoffabgabe entscheidend. Kernsatz: „Ein Stoff kann nur diffundieren, wenn er gelöst vorliegt!"

b) Reduktion des Lösungsvermittleranteils;

c) Permeationserhöhung durch Vehikelkomponenten.

Daraus ergibt sich: Es gibt keine universelle Grundlage!

Die Grundlage ist jedoch nicht nur in bezug auf den Wirkstoff zu betrachten, sondern es besteht auch eine Wechselbeziehung zwischen Grundlage und Haut durch:

a) Änderung des Hydratationsgrades des stratum corneum;

b) Effekt auf die Hauttemperatur;

c) Lösungseffekte der Grundlagenbestandteile im stratum corneum.

Eine Umkehr des unter 1.2.1 geschilderten Okklusiveffektes ist der sogenannte „Dochteffekt" von O/W Systemen (s. Abbildung 4). Ähnlich wirken Polyäthylenglycole auf Arzneistoffe, die darin gut löslich sind.

Die Funktion des Vehikels ist so definiert, daß es für die flächige Ausbreitung und Haftung des Arzneistoffes zu sorgen hat. Das Ausmaß der Arzneistoffaufnahme hängt ab von:

– Verteilungskoeffizienten Barriere/Salbe und lipophile/hydrophile Phase.

– Vehikelart: Aus fett- und wasserphasenenthaltenden Vehikeln, also Emulsionen, penetrieren viele Substanzen eher in die Epidermis als aus Einphasensalben. Diese haben den Vorteil, daß sie sich substanzspezifischer verhalten. Der Sorptionsgrad inkorporierter Corticoide steigt in der Reihenfolge: Puder – Lotion – Paste – Creme – Salbe – alkoholische Lösung [14].

Folgende Vehikelfaktoren beeinflussen die Permeabilität:

– flächige Ausbreitung der Substanz durch Verminderung der Oberflächenspannung;

– Viskosität;

– Bindung der einzuschleusenden Substanz an die Grundlage. Je geringer die Affinität zur Grundlage, desto höher die Permeationsrate.

Zur aufzutragenden Salbenmenge ist zu sa-

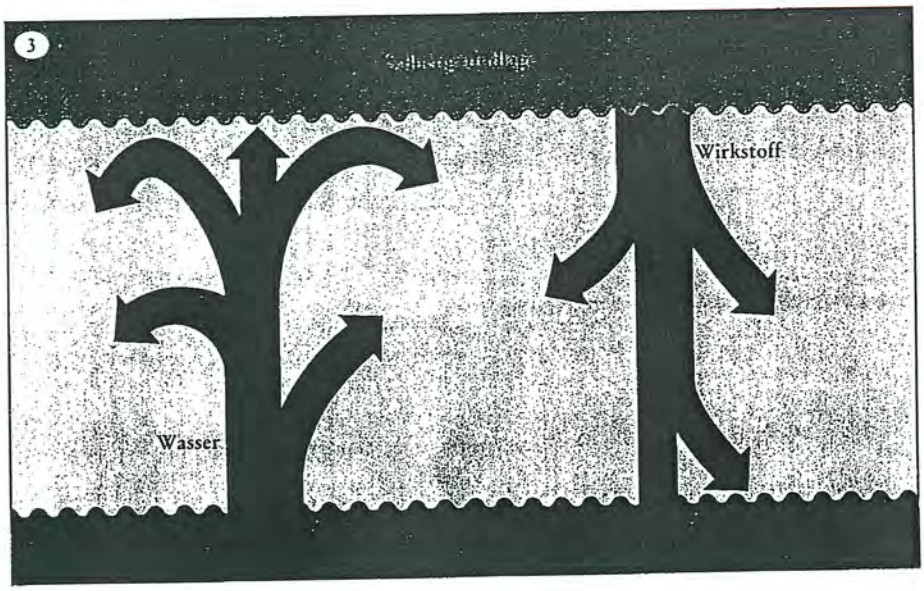


Abb. 3. Okklusionseffekt von Salbengrundlagen.

Tabelle 1. Hydrocortison-Ausscheidung im Urin nach lokaler Applikation einer 0,25%igen Lösung in Aceton in Abhängigkeit von der Lokalisation in 5 Tagen [8].

Lokalisation	% der applizierten Menge
Unterarm (ventral)	1,04
Unterarm (dorsal)	1,19
Fußbogen (plantar)	0,17
Fußknöchel (lateral)	0,31
Handinnenfläche	0,78
Rücken	1,26
Kopfhaut	4,41
Axille	3,07
Stirn	7,65
Kinnbogen	12,25
Skrotum	32,20

Tabelle 2. Hydrocortison-Ausscheidung im Urin nach lokaler Applikation von 5,7 µg/cm² in Aceton unter verschiedenen Bedingungen (nach Hoffmann) [7].

	% der applizierten Menge
unveränderte Haut	0,46
unter Okklusion	4,48
nach Hornschichtabriß	0,91
nach Hornschichtabriß und Okklusion	14,91

Tabelle 3. In der Epidermis nach 100 Minuten Einwirkungszeit penetrierte Substanzmenge (µg/cm²) bei Anwendung verschiedener Vehikel [4]

Vehikel	4-Chlortestosteronacetat	Coffein	Heparin
Vaseline	0,005	0,204	<0,001
wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe	0,003	0,137	0,005
wasserhaltige hydrophile Salbe	0,007	0,508	0,002
Polyaethylenglykolsalbe	0,000	0,216	0,004

gen, daß die Salbe, die noch auf der Haut „steht", nicht verschwendet ist. Sie ist wichtig für die Resorption. Mehrmaliges Auftragen hat allerdings keinen Sinn, da nach 24 Stunden immer noch 95% Überschuß auf der Haut sind.

1.2.3 Einfluß des Wirkstoffes

Der dermatologische Wirkstoff sollte sich stets in derjenigen Hautschicht optimal anreichern, in der sich die Dermatose ausprägt. Der Begriff Topicals bezeichnet daher z.B. Steroide, welche nicht zu schnellen systemischen Wirkungen neigen, sondern sich langfristig in den oberen epidermalen Schichten anreichern.

Folgende chemisch-physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs [15] sind für die Pharmakokinetik der Haut maßgeblich:

a) Löslichkeitscharakteristika (Wasser-Lipidlöslichkeit): Triamcinolon (Volon®) ist bei systemischer Gabe 5mal wirksamer als Hydrocortison, besitzt aber nur 1/10 der lokalen Wirksamkeit. Umwandlung des Triamcinolons in Triamcinolon-Acetonid (Volon A®, Delphicort®) erhöht die lokale Wirksamkeit um den Faktor 10^3. Betamethason (Betnesol®, Celestan®) ist bei systemischer Gabe 30mal wirksamer als Hydrocortison, hat aber nur 1/10 der topischen Wirksamkeit. Umwandlung von Betamethason in Betamethason-17-valent (Betnesol-V®, Celestan V®) erhöht die topische Wirksamkeit um das 10fache.

b) Elektrische Ladung: Kationen permeieren leichter als Anionen.

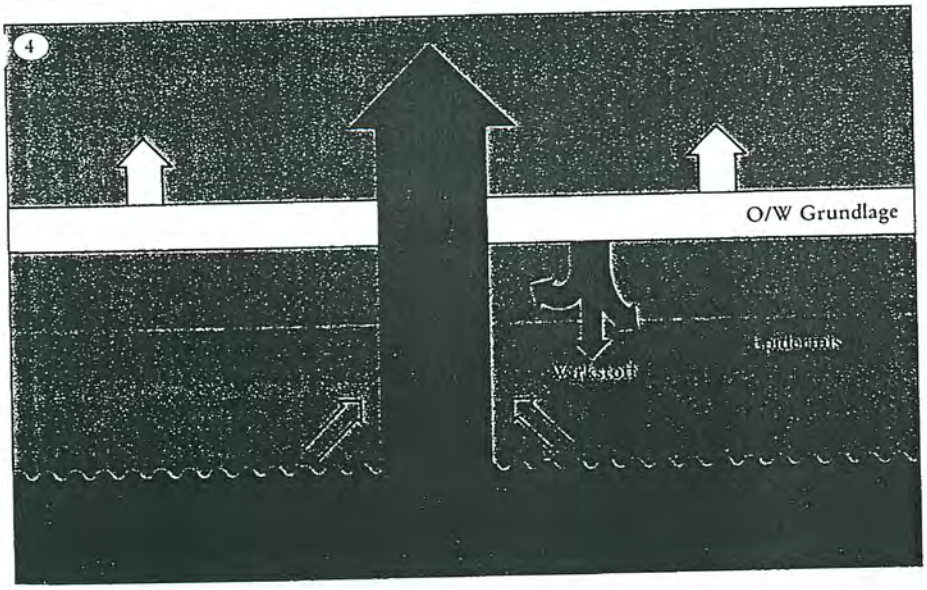


Abb. 4. Dochteffekt von O/W-Emulsionen.

c) Verteilungszustand: Anzustreben ist eine Korngrößenverteilung von weniger als 50 bis 100 µm.

d) Affinität zur Salbengrundlage. Dazu gehört auch ausgeprägte Affinität Arzneimittel/Hilfsstoff.

e) Konzentration: Die Steroidkonzentration bei Salben und Cremes sollte um oder unter 0,1% liegen. Lediglich bei Hydrocortison ist 1% für einen klinischen Effekt nötig.

f) Chemische Umwandlung und Metabolisierung (s. Abschnitt 1.4).

g) Molekulare Struktur: Die früher angenommene Grenze bei Molekulargewicht über 5000 ist nicht richtig (Gegenbeispiel: Heparin). Während zwischen Molekulargewicht und Resorption keine einfache Beziehung besteht, beeinflußt die Molekülgestalt die Permeation.

Höhermolekulare Substanzen sind in ihrer Struktur nicht als starr aufzufassen, sondern können ihre Gestalt verändern. Daher spielt – außer bei hochmolekularen Substanzen – die Molekülgröße für Penetration und Permeation eine untergeordnete Rolle. Benzol permeiert schneller als Benzylchlorid, dagegen Benzylbenzoat schneller als der kleinere Benzylalkohol [2].

Festkörper über 200 µm bleiben auf der Oberfläche liegen. Kristallformen spielen keine Rolle [16]. Lokal applizierte Corticoide sind in Dermatika meist ungelöst als Kristalle suspendiert enthalten, so daß die Lösungsgeschwindigkeit entscheidend für die biologische Verfügbarkeit ist. Höherer Feinheitsgrad durch Mikronisierung (Teilchengröße etwa 5 µm) mittels Mahlen, Mikrokristallisation, Mikrofällung oder Ultraschall vergrößert die Lösungsgeschwindigkeit.

Abbildung 5 zeigt alle möglichen Faktoren, die den Permeationsweg beeinflussen.

1.3 Verstärkung und Beschleunigung der Absorption

Zur Erhöhung von Penetration und Permeation bieten sich an:

a) Hydratation (Okklusivverband, Pflaster).

b) Schlepper oder Gleitschienen: Es handelt sich hierbei um penetrationsverbessernde flüssige Wachse = Ester von Fettsäuren und einwertigen Alkoholen (Ölsäureoleylester DAB 8 = Cetiol) oder verzweigte Fettalkohole wie 2-Octyldodecanol = Eutanol.

Durch Hydratation bzw. Lösung von Lipoproteiden der Hornschicht beschleunigen Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMFA), Dimethylacetamid (DMA) die Permeation. So erhöht z.B. DMSO die Permeation von Hydrocortison um das 60fache [18]. Gleichzeitig vermindern diese Substanzen die Hydrophilie polarer Gruppen in Arzneistoffmolekülen. Es gibt aber noch keine befriedigenden Penetrationsbeschleuniger; die genannten schädigen oft die Haut irreversibel. Tenside können in Verbindung mit körpereigenen Bestandteilen neue Systeme (Lokalemulsionen) ausbilden. Sie machen so für weitere hydrophile Substanzen den Weg frei in tiefere Bereiche und üben Effekte auf Keratinstrukturen aus [11].

c) Kombination von Wirkstoffen: Folgende Versuche wurden unternommen, die Steroidwirksamkeit durch Kombination zu verbessern:

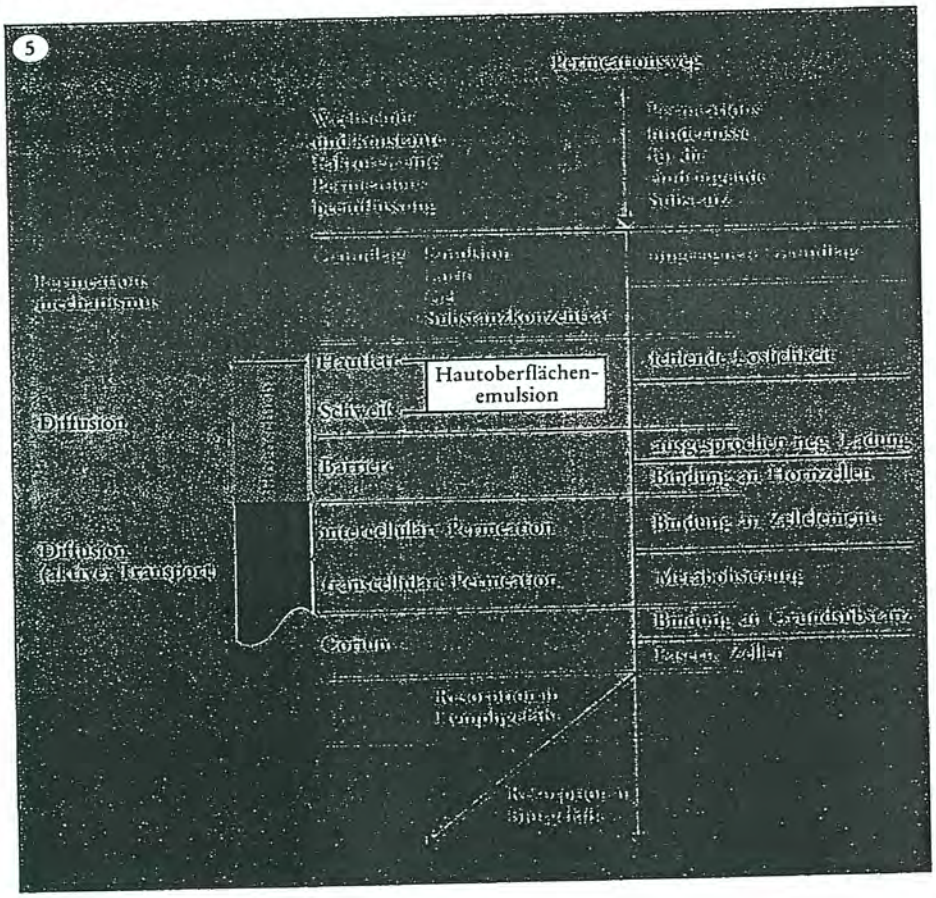


Abb. 5. Faktoren zur Beeinflussung des Permeationsweges.

Zusatz von 3% Salicylsäure verbessert eine Steroidpenetration auf das Doppelte; unerwünschte systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [19].

Zusatz von 10% Harnstoff zu einer 1%igen Hydrocortisonsalbe ist durch die Schuppenlösung in der Lage, die Wirksamkeit einer 0,025%igen Triamcinolonacetonid-Präparation zu erreichen; die Nebenwirkungsrate steigt nicht [20].

Einzeleffekte von Dermatocorticoiden werden verstärkt:

- Phlogostase-Effekt: Guajazulen (Pulvicrus®), Diäthylaminsalicylat (Sanamethason®), Hamamelis-Extrakt (Proct-Anex®).
- Epidermatose-Effekt: Steinkohlenteer (Psorimed®), Teerextrakt (Teer-Linola®), Tioxolon (Crino Kaban®, Dexa-Loscon®, Psoil®), Resorcin (Lotiocort®), Harnstoff (Calmurid HC®), Allantoin (Akne-Kaban®).
- Coriostase-Effekt: Ichthyol, Tumenol.
- Antiallergie-Effekt: Clemizol (Kaban®, Schericur®), Diphenhydramin (Tuttezem®).

1.4 Metabolisierung von Arzneistoffen auf und in der Haut

Biotransformation von Arzneistoffen ist nicht auf die Leber beschränkt. Die Haut ist für eine Biotransformation im Vergleich zur Leber hochspezialisiert. Hierbei sollen nicht die Enzyme im Oberflächenhautfilm (Lipasen, Keratinasen) betrachtet werden; auch beeinflussen Mikroorganismen auf der Haut Arzneimittel unwesentlich. Entscheidend ist die Metabolisierung durch Enzyme in der Epidermis [21], wie die Abbildung 6 zeigt.

Folgende Faktoren beeinflussen die Biotransformation:

Rasse, genetische Faktoren, Alter, Geschlecht, hormonelle Faktoren, äußere Faktoren (Temperatur, Feuchtigkeit, Strahlung). Bisher wurden in diesem Zusammenhang untersucht: Androgene, Östrogene, Gestagene, Antiandrogene, polycyclische Kohlenwasserstoffe (Umweltchemikalien).

Man kennt folgende Biotransformationen in der Haut [21]:

Phase 1	1. Oxidation	z.B. Cortisol
	1.1 Aliphatische C-Atome	
	1.2 Alicyclische C-Atome	
	1.3 Aromatische Ringe	
	1.4 Alkohole	
	1.5 Desaminierung	
	1.6 Desalkylierung	
	2. Reduktion	
	2.1 Carbonylgruppe	Sexualhormone
	2.2 Doppelbindungen	Testosteron
	3. Hydrolyse	Difluorcortolon
	3.1 Ester	
	3.2 Epoxide	
Phase 2	Konjugationen	
	1. Bildung von Glucuroniden	Benzpyrene
	2. Sulfatbildung	Δ^5-Androsten-3β-17βdiol
	3. Methylierung	Norephinedron
	4. Glutathion-Konjugation	

Vergleicht man Gewicht (Haut 4 bis 5 kg, davon Epidermis etwa 200 g – Leber etwa 1,6 kg) und Blutfluß (Haut 2,5 ml/min – Leber 100 ml/min), so ergeben sich rein rechnerisch für die metabolische Clearance der Haut 0,8% des Gesamtmetabolismus.

Die Bedeutung des Stoffwechsels von Arzneimitteln in der Haut ergibt sich aus dem Zweck der epicutanen Therapie. Folgende Beispiele veranschaulichen die Wichtigkeit der Metabolisierung der Haut [21]: Diflucortolon-21-valerat (DFV = Nerisona®, Temetex®) wird metabolisiert zu einem aktiven ersten Metaboliten Diflucortolon (DF).

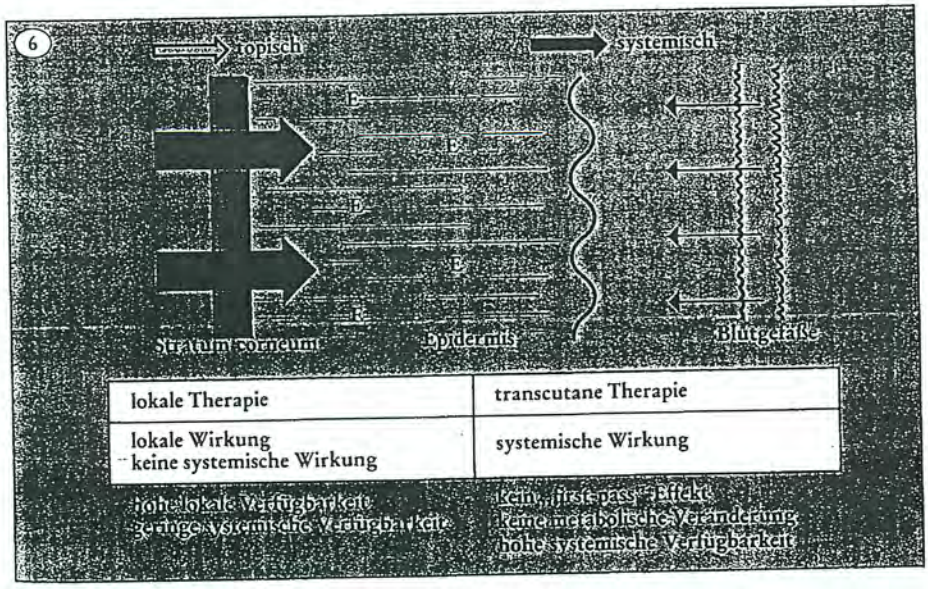


Abb. 6. Die Haut als metabolische Barriere (E = Enzyme).

Tabelle 4. Bekannt gewordene Inkompatibilitäten zwischen Wirkstoff und Hilfsstoffen [23].

	Hydrogelbildner																Polyäthylenglycole	Carboxygele	Tenside				Emulsionsbasen						Diversa				
	Bentonite/Veegum®	Siliciumdioxid (Aerosil®)	Cellulose-äther	Cellulose-ester (Na-Salz)	Natrium-alginat	Alginsäure-ester	Pectinate	Traganth	Guar-Gummi	Gummi arabicum	Gelatine	Stärke (-Kleister)	Polymethacrylate	Polyvinylalkohol	Polyvinylpyrrolidon			anionaktive Emulgatoren	kationaktive Emulgatoren	nichtionogene Emulgatoren	Quats (Invertseifen)	Seifen	Ung. hydrophilica anionica	Ung. hydrophilica cationica	Ung. hydrophilica nonionica	Unguenta stearata	Wollwachse, -alkohole	Wollwachs-ester	Basen (Alkalien)	Säuren	Glycerol	Bolus/Kaolin	Zinkoxid
Acriflavinchlorid	D			C	C			C	C								C	C										C					
Aethacridinlactat	D			C	C			C																		B			B				
Alkaloid-salze																		C											C				
Aluminium-salze				C	C		C															C											
Anthrarobin																	C												B				
thrasol®																													B				
tihistaminica-salze																																	
scorbinsäure												D																					
Axerophtholsäure																																	
Azulen																	C						C	C	C	C							
Bacitracin																																	
Benadryl®				C																									B				
Benzoesäure																	(C)					C				C			C				
Beta-Naphthol																																	
Blei-salze				C	C		C																								B		
Borax (Na-Tetraborat)										C											C	B											
Borsäure																	C																C
Chloramin																						C							C				
Chlorquinaldol																																	C
Chrysarobin																													C				
Clioquinol (Vioform®)																													C				C
Corticosteroide																																	
Dithranol				C																									C				
Ephedrin-salze																																	
Formaldehyd																													C				
Fuchsin																				D													
Hexachlorcyclohexan																													C				C
Hexachlorophen																		D															
Hydrochinon																																	
Hydroxychinolin (Chinosol®)			D	E													D	C		D		C				C							
Ichthyol®	D	D	D	D	D		D									C																	C
Invertseifen (Quats)																																	
Jod																													C				
Jodchloroxychinolin																													C	C			
Kaliumpermanganat																																	
Lebertran																													B				
cithin												D																					
ol-, Linolensäure																																	
Lokalanästhetica-salze			DE																														
Merbromin (Mercurochrom)												D								D													
Para-Aminobenzoesäure																													C				C
Parabene (Nipa®-Ester)																	C																
Penicilline																																	
Perubalsam				C	(D)	(D)				(D)			D				C			D													
Phenole																				D										B			
Phenyläthylalkohol																																	
Phenyl-Hg-salze	D				C	C																											
Procain-salze					C										D														C				
Pyrithione																													C				
Pyrogallol																	C																
Quats	D	D	D	D	D		D										D	C		D		C				C			C			D	
Resorcin																	C																
Salicylsäure			C									C					C			D													C
Schwefel																																	
Schwermetall-salze (Cu/Zn)																C	C	C															
Silberverbindungen					C	C		C									C												C				
Sorbinsäure																				D									B				
Sulfonamid-salze																	C													B			
Tannin			C									C					C																
Teere						C																							C	C			
Tetracycline																																	
Thesit®																		D															
Thymol			C	(D)	(D)					(D)			D				C			D													
Thyrothricin																				D	D												
Undecylensäure												D																					
Wismut-salze									C								C																

Zeichenerklärung: B = pH-Verschiebung (mit Löslichkeitsverschiebung, Ausfällung); C = chemische Reaktion, Ionenreaktion (Fällung, Flockung, Verfärbung); D = physikalisch-chem. Reaktion, Nebenvalenzreaktion (Hemmung der Wirkstofffreigabe, Brechen von Emulsionen) E = rheologische Veränderung (Eutektikum)

Tabelle 5. Mögliche Inkompatibilitäten zwischen dermatologischen Wirkstoffen [23].

	Acriflavin-salze	Aethacridin-salze	Aethanol	Aether	Alaun	Alkalien	Alkaloid-salze	Anthrarobin	Ascorbinsäure	Beta-Naphthol	Blei-salze	Borax	Borsäure	Chloralhydrat	Chlorquinaldol	Eisen-salze	Gerbstoffe	Hexamin	Hydroxychinolin	Ichthyol®	Jod, Jodide, Jodoform	Kampfer	Kaliseife	Kaliumpermanganat	Kupfer-salze	Menthol	Methylenblau	Natriumsalicylat	Perubalsam	Phenole	Procain-salze	Proteine	Pyrogallol	Quecksilber-salze	Resorcin	Salicylsäure	Salol	Schwefel	Schwermetall-salze	Silberverbindungen	Subcutin®	Tannin	Tetracain-salze	Tetracycline	Thiomersal	Thymol	Tumenol®-Ammon.	Wismut-salze	Zinkoxid	Zink-salze
Acriflavin-salze						C						C												C									C												C			
Aethacridin-salze						C						C												C									C												C			
Aethanol																								C																									
Aether																								C																									
Alaun						C					C	C																					C								C		C					
Alkalien	C	C			C		B							C		C	C			C	C				C		C						C		C					C	C	C					
Alkaloid-salze						B					C	B					C			C	C		B	C									C								C							
Anthrarobin																					C		C																									
Ascorbinsäure																		C						C			C											C										
Beta-Naphthol														E		C		E				E				E					E			E		E	C	E							E				
Blei-salze					C		C										C			C	C										C				C							C							
Borax	C	C			C		B																																C										
Borsäure																		C										C																				
Chloralhydrat						C				E								E				E		C		E				E			E		E	C	E							E				C
Chlorquinaldol																																																	
Eisen-salze						C			C	C						C		C			C	C								C					C	C						C							
Gerbstoffe						C	C				C					C															C								C			C						
Hexamin									C	E			C	E								E				E		E		E		E		E		E				C		C			E			
Hydroxychinolin																				C																										C			
Ichthyol®						C	C				C					C			C		C																												
Jod, Jodide, Jodoform						C	C									C				C				C		C							C		C				C		C	C						
Kampfer										E				E				E								E				E			E		E									E				
Kaliseife							B	C																															C										
Kaliumpermanganat	C	C	C	C			C		C					C			C					C								C			C		C		C						C			C			
Kupfer-salze						C			C								C																																
Menthol										E				E				E				E								E			E		E									E				
Methylenblau						C															C													C										C				
Natriumsalicylat									C									E																													C		
Perubalsam													C																																				
Phenole										E				E		C		E				E				E							E		E									E				
Procain-salze																																							X										
Proteine											C							C																	C								C						C
Pyrogallol										E				E				E				E		C		E				E					E		E							E				
Quecksilber-salze	C	C			C		C										C				C				C						C										C	C						
Resorcin						C				E				E	C		E					E		C		E				E			E			E			C						E				
Salicylsäure										E	C			E	C						C	E				E				E			E		E	E									E				
Salol						C				E				E				E				E				E				E			E		E									E				
Schwefel																								C	C													C					C			C		C	
Schwermetall-salze									C			C		C			C						C																			C			C				
Silberverbindungen							X											C				C										X			C								C		C			
Subcutin®																																																	
Tannin					C	C	C									C		C						C								C			C				C									C
Tetracain-salze	C	C				C															C													C					C									
Tetracycline					C	C																			C														C		C	C				C		C
Thiomersal																																										C	C						
Thymol										E				E				E				E		C		E				E			E		E		E							E				
Tumenol®-Ammon.	C	C																	C						C		C				C										C			C				
Wismut-salze																												C									C										
Zinkoxid																													C						C												
Zink-salze															C									C							C						C			C			C					

Zeichenerklärung:
B = pH-Verschiebung (mit Löslichkeitsverminderung, Ausfällung)
C = chemische Reaktion, Ionenreaktion
E = rheologische Veränderung (Eutektikum)
X = Fällung mit Halogenidsalzen möglich

Subcutin® = Ethoform, Benzocain, Aethyl-p-aminobenzoat, Anästhesin®

Tabelle 6. Handdesinfektionsmittel [24].

Name	Hersteller	Wirkstoffbasis*	Händedesinfektion			
			Hygienische Einwirkungszeit (min) 1/2	1	2	Chirurgische Einwirkungszeit (min) 5
AHD 2000	Lysoform	Alkohole		konz. 3 ml		konz. 2 x 5 ml
Alkoholisches Einreibepräparat	B. Braun Melsungen	Alkohole, Tetrabrom-methylphenol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Amphisept®	Th. Goldschmidt AG	Amphotensid, n-Propanol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
nphisept® 80	Th. Goldschmidt AG	Äthanol, Amphotensid	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Betaisodona®-Flüssigseife	Mundipharma GmbH	Mundidon (ein PVP-Jod-Komplex)		konz. 3 ml		konz. 2 x 3 ml
Betaisodona®-Lösung	Mundipharma GmbH	Mundidon (ein PVP-Jod-Komplex)			konz. 3 ml	konz. 10 ml in mehreren Portionen
Braunosan® (Polyvidon-Jod-Wasch-konzentrat)	B. Braun Melsungen	PVP-Jod		konz. 3 ml		konz. 2 x 5 ml
Braunozid® (Polyvidon-Jod-Alkohol)	B. Braun Melsungen	PVP-Jod, Alkohol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Chlorohex alkoholische Lösung	Geistlich-Pharma	Chlorhexidin, Propanol, Isopropanol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Cidosept	Lege Artis	Chlorhexidinacetat, Cetrimoniumbromid, 6-Chlorthymol, 5-Chlor-7-brom-8-hydroxychinolin, Äthanol	5 g			2 x 5 g
Cutasept®	Bacillolfabrik	Alkohol, Phenol-derivat, kationaktive Verbindungen	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Desderman®	Schülke & Mayr	Alkohol, Phenol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Dibromol®-Tinktur, -Lösung, -Spray	H. Trommsdorff	Halogenierte Phenole, Isopropanol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Freka®-Händedesin-fektion	Dr. E. Fresenius	Alkohole, Amphotensid	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Gercid®	Th. Goldschmidt AG	Äthanol, substituierte Phenole	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml

Tabelle 6. Handdesinfektionsmittel [24].

Name	Hersteller	Wirkstoffbasis*	Händedesinfektion			
			Hygienische Einwirkungszeit (min) 1/2	1	2	Chirurgische Einwirkungszeit (min) 5
Hansa® Dermsept	L. Lettermann	Äthanol, Amphotensid	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
H5-Hände-Desinfiziens	Lysoform	Alkohol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Hospisept®	Lysoform	Alkohol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Iodermicine-Seife (flüssig)	Sacipharm-Desomed	PVP-Jod-Komplex	konz. 3 ml			konz. 2 x 3 ml
Kodan® Spray	Schülke & Mayr GmbH	Alkohol, Phenol	konz. 3 ml			
Medwash 65	Lege Artis	Aethylenglycolmono-phenyläther, 8-Hydroxychinolin, Cetrimoniumbromid, n-Propanol		konz. 3 ml		konz. 2 x 5 ml
Merfen®-Tinktur, farblos	Zyma GmbH	Phenylmercuriborat, Isopropanol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Nüscosoman®	Dr. Nüsken Chemie	Äthanol, Isopropanol, halog. Hydroxy-phenyläther	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Poly-Alcohol Hände-Anti-septicum	Antiseptica GmbH	Mischung verschiede-ner Alkohole	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Primasept®	Schülke & Mayr GmbH	Alkohol, Phenole		konz. 2 ml		
PVP-Jod-Lösung	H. Trommsdorff	Jod, PVP		konz. 3 ml		konz. 2 x 5 ml
Rapidosept®	Bayer AG	Dichlorbenzyl-alkohol, Glycol-derivat	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Satinazid®	Heinr. Mack Nachf.	n-Propylalkohol	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Spitacid®	Henkel KGaA	Alkohole	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Sterillium®	Bacillofabrik	Isopropanol, n-Propanol, quartäre Ammoniumver-bindungen	konz. 3 ml			konz. 2 x 5 ml
Tensid-Alkohol Hände-Anti-septicum	Antiseptica GmbH	i-Propanol, Lasuryl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid		konz. 3 ml		konz. 2 x 5 ml

*PVP = Polyvinylpyrrolidon (Povidon)

Froehlich, H.H. 1981

Tabelle 7. Wunddesinfektionsmittel (Auswahl)

Handelsname	Inhaltsstoffe
Betaisodona	PVP-Jodkomplex
Braunel, Braunosan	PVP-Jodkomplex
Braunoderm, Braunozid	
Clorina Pulver	Tosyl-chloramid-Na
Cutasept Spray	Cetalkoniumchlorid, Hexachlorophen, Isopropanol
Dermaspray	Chlorhexidin-digluconat, Benzalkoniumchlorid, Benzylalkohol
Diaporin	Jod Eisenhuttinktur
Dibromol	Natrium-3,5-dibrom-4-hydroxy-benzolsulfonat, Bromchlorophen
Dijozol	Natrium-3,5-dijod-4-benzolsulfonat, Na-jodid, Ammon. jodid, Thymol, Isopropanol
Glasin Spray	Benzalkoniumchlorid, o-Phenylphenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol
Hydromerfen, Merfen	Phenylmercuriborat
Jodomuc jodfrei	Hexylresorcin, Chlorcarvacrol
Jodomuc mit Jod	Jod, Kaliumjodid
Joprep	Nononixol-jodid, Nononixol
Kodan Spray	2,3,4,5,-Tetrabrom-6-methylphenol, Hexachlorophen, Äthanol
Kodan Tinktur	2-Phenyl-phenol, Isopropanol
Laudammonium	Benzalkoniumchlorid
Lysaton	2-Benzyl-4-chlorphenol, 2-Phenyl-phenol
Lysoform	Formaldehyd
Mediosept	Benzethoniumchlorid, Salbeiöl
Mercurochrom	Merbromin
PVP-Lösung Trommsdorf	PVP-Jodkomplex
Quartamon	Benzalkoniumchlorid
Rivanol Tabletten	Ethacridin-lactat
Sagrotan	2-Phenyl-phenol, Chlorocresol, 2-Benzyl-4-chlorphenol
Sagromed Spray	Benzalkoniumchlorid, 2-Phenyl-phenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, Äthanol
Sagrosept Tücher	2-Propanol, 1-Propanol, Benzoesäure, Milchsäure
Sepso Tinktur	Aluminiumchlorid, Eisen-(III)-chlorid, 5-Bromsalicylsäure, Ammoniumrhodanid
Silnet	Äthanol, Isopropanol
Tego Spray	1-Dodecyl-1,4,7-triaza-octan-8-carbonsäure

Fluocortin-Butylester (FCB = Vaspit®) wird in der Haut durch partielle Hydrolyse zur pharmakologisch inaktiven Steroidsäure. Es wirkt also wesentlich schwächer, hat aber den Vorteil, daß selbst nach langer, großflächiger Anwendung kein Cortisolspiegel festzustellen ist (geeignet auch für Kinder und Schwangere).

Die Kenntnis des Hautstoffwechsels von Wirkstoffen ermöglicht also „gezielte" lokale Therapie. Ihr Arzneimittelmetabolismus kann die pharmakologische Wirkung erniedrigen oder erhöhen, je nach Wirksamkeit des ersten Metaboliten.

1.5 Inkompatibilitäten zwischen dermatologischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen

Inkompatibilitäten sind physikalisch-chemische Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehreren Bestandteilen einer Arzneiform, verbunden mit dem Auftreten einer unvorhergesehenen, unerwünschten Erscheinung während der Zubereitung, Lagerung oder Anwendung. Da Inkompatibilitäten dermatologischer Wirkstoffe bisher kaum in den Interaktionskarteien verzeichnet sind und weitgehend nur empirisch festgestellt werden können, sollen zwei neu erschienene Tabellen hier wiedergegeben werden, Tabellen 4 und 5 nach Dolder [23].

2. Haut- und Schleimhautdesinfektion

Desinfektionsmittel sind keimtötende Stoffe zur Anwendung außerhalb des menschlichen Organismus, jedoch auch auf inneren und äußeren Oberflächen.

Antiseptika sind bakteriostatisch und bakterizid wirksame, außerhalb des Organismus anzuwendende Substanzen.

Für die rasche Abtötung von Mikroben auf der unverletzten Haut eignen sich u.a. Aldehyde, die oft mit wachstumshemmenden Mitteln versetzt werden müssen. An Wunden und an der Schleimhaut sind Alkohole aus Gründen der Hautverträglichkeit nicht anwendbar. Hier eignen sich die phenylquecksilberhaltigen Produkte, Jodophore, Percarbonsäuren und oberflächenaktiven Verbindungen [24] (s. Tabellen 6 und 7). Der folgende spezielle Teil erläutert die wichtigsten Stoffgruppen [2], [25], [26].

2.1 Anforderungen an Desinfektionsmittel

An ein Hautdesinfektionsmittel werden folgende Anforderungen gestellt [27], [28]:

- breites Wirkungsspektrum gegen alle Keimarten und deren Dauerformen;
- schnelle mikrobicide Wirkung (u.a. vor Injektionen, Impfungen);
- langanhaltende statische Wirkung (u.a. bei Operationen);
- gute Hautverträglichkeit;
- geringe Toxizität bei Resorption;
- geringer Wirkungsabfall in Gegenwart inaktivierender Substanzen (Serum, Blut, Eiter, Schmutz).

Wie bei Antibiotika entwickelt sich bei Desinfektionsmitteln bei ständiger Unterdosierung Resistenz. Beachtung der richtigen Konzentration ist daher nötig [29]. Nach Kirchhoff [30] wirken Desinfektionsmittel und antimikrobielle Stoffe alle nach dem gleichen Schema:

a) Adsorption des antimikrobiellen Wirkstoffes;
b) Störung des Wachstumsrhythmus;
c) morphologische Veränderung am Mikroorganismus;
d) Hemmung von Enzymen;
e) Störung der Permeabilität der Cytoplasmamembran;
f) Freisetzung von Cytoplasma;
g) Koagulation von Cytoplasma.

Schwierig ist die Auswahl des Desinfektionsmittels. Basen, anorganische Säuren, freie Halogene, Äthylenoxid und Halogene sind nicht gut hautverträglich und als Wirkstoffgrundlage ungeeignet. Organische Säuren, Wasserstoffperoxid und anionaktive Detergentien sind nur in Kombination genügend mikrobicid. Bei Jod- und Kaliumpermanganatlösungen stören die Verfärbungen.

2.2 *Alkohole*

Alkohole besetzen lebenswichtige Zellwandstellen der Mikroorganismen und blockieren so den Stoffwechsel und Austauschprozeß des Einzellers. Auf Alkoholen basierende Präparate (z.B. Cutasept®) eignen sich zur Desinfektion der normalen, unverletzten Haut, zur Hände- und allgemeinen Kurzzeitdesinfektion. Die desinfizierende Wirkung nimmt mit steigendem Molekulargewicht und Siedepunkt zu, da es nach dem Verdunsten keine Desinfektionswirkung mehr geben kann (70% Äthanol ≙ 60% Isopropanol ≙ 50% Propylenglykol). Man setzt daher niederen Alkoholen ein Statikum zu, vergleichbar dem „Fixateur" in der Parfümerie.

Tabelle 8. Behandlungsergebnisse mit Betaisodona-Präparaten [32]

Diagnose	Zahl der Fälle	Behandlungsergebnisse sehr gut n	gut n	mäßig n
Infizierte Wunden	1520	800	660	60
Hautverpflanzungen	130	90	30	10
Verbrennungen I. und II. Grades	60	40	15	5
Panaritien	120	60	40	20
Abszesse	40	15	10	15
Ulcus cruris	50	20	25	5
Karbunkel und Furunkel	30	15	10	5
Paronychien	30	15	15	–
Infizierte Atherome	20	10	10	–
Insgesamt	2000	1065	815	120
		94%		6%

Vorteile der Alkohole sind breites Wirkungsspektrum, Viruswirksamkeit, schnelle Abtötung, angenehmer Geruch, Hautverträglichkeit, Nachteile die hohe Konzentration, entfettende Wirkung und Fehlen sporicider Wirkung. Resorption über Haut oder Schleimhaut wird kaum beobachtet. Isopropanol trocknet nicht aus, hinterläßt einen rückfettenden Effekt. Aromatische (Benzylalkohol) und mehrwertige Alkohole (1,2-Propylenglykol, Glycerol) werden in Desinfektionsmittelformulierungen nur als Zusätze oder pharmakologische Hilfsstoffe eingesetzt.

2.3 *Aldehyde*

Mischungen aus Formaldehyd, Glyoxal und teilweise Glutardialdehyd sind die Wirkstoffe der handelsüblichen Desinfektionsmittel auf Aldehydbasis (z.B. Incidin®, Lysoform®). Dadurch gelang es, den Formaldehydanteil auf ca. 15% zu senken, wodurch die 0,5%ige Gebrauchslösung nicht mehr riecht.

Vorteile der Aldehyde sind breites Wirkungsspektrum, Viruswirksamkeit, sporicide Wirkung, niedrige Anwendungskonzentra-

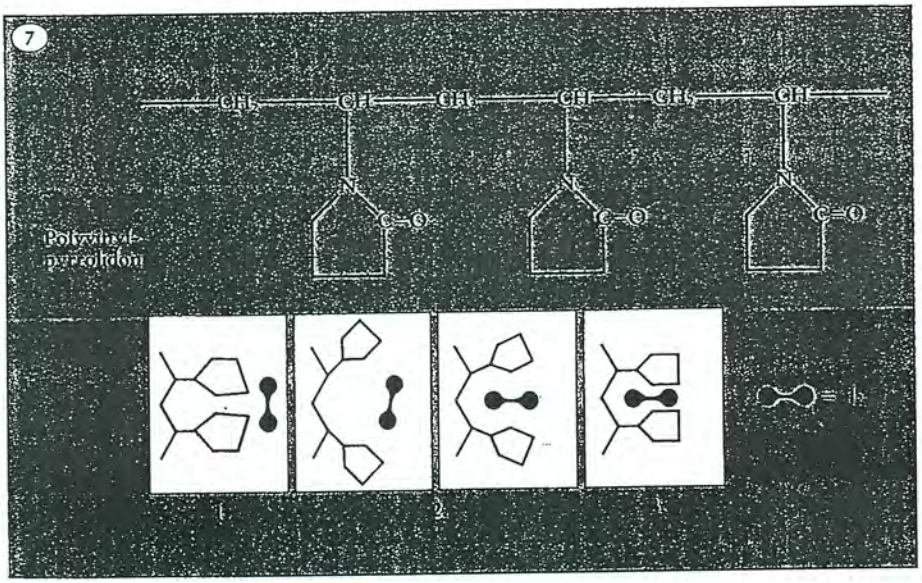


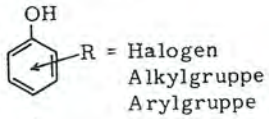
Abb. 7. Struktur der PVP-Jodverbindungen [31]. 1. Vor dem Erwärmen ist das Jodmolekül außerhalb der PVP-Kette. 2. Während des Erwärmens öffnen sich die PVP-Spiralen und erlauben das Eindringen des Jod-Moleküls. 3. Nach dem Abkühlen bleibt das Jod-Molekül eingeschlossen.

tion und gute Materialverträglichkeit. Die Aldehydwirkung beruht auf Reaktion mit freien Aminogruppen und freien Säureamidgruppen der Zellwandproteine primär zu N-Methylolverbindungen. Dieser Gerbeffekt ist leider nicht spezifisch für das Protein der Mikroben. Aldehyde verlieren daher in Gegenwart von Serum oder Blut einen Teil ihrer Wirkung.

2.4 Phenole

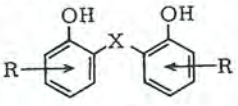
Lister hat bereits 1865 eine 5%ige Phenollösung in Wasser als antiseptisches Mittel eingeführt. Wegen des unangenehmen Geruchs, ...er Giftigkeit (hohe Resorption durch die ...aut), Gewebsnekrosen und der relativ geringen keimtötenden Wirkung ersetzt man es haute durch alkylierte, halogenierte Phenole (1) oder Diphenylderivate (2). Bedeutung hat

Monophenole



1

Diphenole

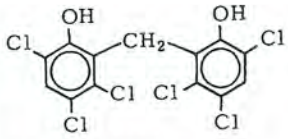


X = O, S, $-CH_2-$ 2

Phenol als Testsubstanz für den „Phenolkofizienten". Er stellt das Verdünnungsverhältnis dar, bei welchem Mikroorganismen nach 5 Minuten Einwirkungszeit sich gerade noch vermehren bzw. nach 7 1/2 Minuten abgetötet sind. 1 bis 2%ige Lösungen von Phenol dienen zur Juckreizstillung und 4%ige Solutio Castellani DRF als Antimykotikum.

Phenole wirken aufgrund ihrer Hydroxylgruppe (z.B. Xeroform®). Infolge ihrer Lipophilie werden sie von der Oberfläche der Bakterienzelle adsorbiert, diffundieren ins Zellinnere und bewirken dort Denaturierung der Eiweißbestandteile mit Zell-Lysis. Nachteile der Phenolderivate sind der unangenehme Geruch, die Rückstände und Hautunverträglichkeit.

Halogenierte Phenole (3) wirken fungistatisch. Diphenyl-Derivate dienen als Konservierungsstoffe in Flüssigseifen. *o*-Phenylphenole werden häufig in der Hautdesinfektion



Hexachlorophen 3

wegen ihrer tuberkuloziden Wirkung eingesetzt. Die Wirkung des Bacteriostaticums Hexachlorophen wird durch anion- oder kationaktive Tenside erhöht (Phenolkoeffizient 125). Nichtionogene Tenside (Tween 80®) wirken als Inaktivierungsmittel. Thymol ist 30mal wirksamer als Phenol, Chlorthymol 75mal, Resorcin wirkt antiseptisch und lokalanalgetisch. Es reizt die Haut ohne tiefgreifende Schädigung, wirkt schwach keratoplastisch und zwar je nach Dosierung: ätzend, schälend, epithelisierend. Resorptive Vergiftungen bei Behandlung großer Flächen sind möglich (Nierenschädigung, Methämoglobinbildung), daher nicht bei Säuglingen anwenden! Dosierung: Waschungen 2%, Haarspiritus 1%, Salben 5%, Schälpasten 20%.

2.5 Säuren und Laugen

Die Gebrauchslösung anorganischer Laugen sollte einen pH-Wert über 9, die der Säuren unter 3 besitzen. Anorganische Säuren haben keine Bedeutung. Von den organischen Säuren finden Caprylsäure, Undecylensäure und vor allem Salicylsäure Verwendung. Letztere durchdringt die Oberfläche sehr schnell und reizt daher die Schleimhäute stärker, als ihrer Acidität entsprechen würde. Nur die freie Säure wirkt bakterizid und fungizid.

Die der Borsäure früher zugeschriebene desinfizierende, bakteriostatische und antimycetische Wirkung wird bestritten. Wegen ihrer Toxizität nach perkutaner Resorption, insbesondere bei Kleinkindern, wird von weiterer Verwendung von Borsalben, Borwasser oder Borglycerin abgeraten. Ähnliche Überlegungen betreffen auch die organischen Borverbindungen. Borax-Glycerin zur Behandlung von Mundsoor bei Kindern ist gefährlich. Es besteht Möglichkeit der Kumulation bzw. der Psoriasis borica.

2.6 Schwermetalle

Die Verwendung von Schwermetallen und ihren Verbindungen ist rückläufig mangels biologischer Abbaubarkeit. Sie wirken durch ihre Affinität zu SH-Gruppen: Eiweiß wird denaturiert und ausgefällt, dadurch Hemmung der Zellpermeabilität. Da auch die SH-Gruppen von Enzymen blockiert werden, besteht universelle Giftigkeit; das Wachstum von Mikroorganismen wird bereits durch ppb-Mengen von Schwermetallen, besonders Silber und Kupfer, gehemmt = „oligodynamischer Effekt".

2.6.1 Anorganische Salze

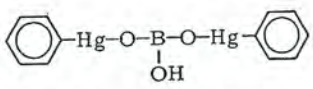
Quecksilbersalze wie Sublimat ($HgCl_2$) sollten wegen Sensibilisierungsgefahr und toxischer Resorption nicht mehr angewendet werden. Sie haben ätzende Wirkung auf die Schleimhäute; die Ausscheidung erfolgt extrem langsam. Zur Anwendung kommen heute noch antibakteriell wirkende Quecksilberoxidsalbe (Ungt. Hydr. flavum) und bei Pyodermien und Kopfläusen weiße Quecksilberpraecipitat-Salbe. Bei dieser verstärkt Salicylsäurezusatz die Reizwirkung.

Silbernitrat wirkt ebenfalls über Protein-Denaturierung. 10 bis 20%ige Lösungen wirken ätzend; zu Spülungen verwendet man 0,2 bis 1%ige Lösung. Silberfolien zur Abdeckung von Wunden schreibt man adstringierende und granulationsfördernde Wirkung zu.

2.6.2 Metallorganische Verbindungen

Sie sind eindeutig weniger toxisch und besser hautverträglich.

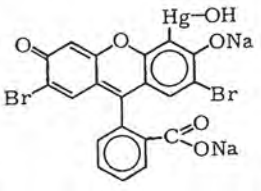
Phenylmercuriborat (4) (Merfen®): Deter-



Phenylmercuriborat 4

gentien erhöhen seine mikrobizide Wirksamkeit. Es ist ein keimwidriger Stoff, auch gegen Tuberkelbakterien wirksam, fungicid, bakterizid, virucid. Sensibilisierung ist selten.

Merbromin (5) (Mercurochrom®): 2,7-Di-



Merbromin 5

brom-4-hydroxymercuri-fluorescein-dinatrium dient 1:50 verdünnt zur Haut- und

Wunddesinfektion. In Salben und Pudern bildet es bei Verbrennungen mit dem Wundsekret einen Film. Photosensibilisierung und Kontaktallergie sind möglich. Die starke Färbung entfernt man durch Waschen mit Kaliumpermanganat und anschließend Oxalsäurelösung.

Silbereiweißacetyltannat (Targesin®) kommt in Wundsalben 5%ig oder zur Spülung von Schleimhäuten 0,2%ig zur Anwendung. Die komplexe Bindung des Silbers bewirkt eine wesentlich mildere antiseptische und adstringierende Wirkung als bei Silbernitrat und geringere Reizwirkung auf die Schleimhäute.

Silbernitrat dient als schwach antiseptischer Puderzusatz.

2.7 Anorganische und organische Oxidantien

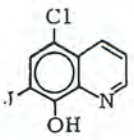
2.7.1 Freie und gebundene Halogene

Halogene können in freier Form (Chlor, Jod) oder relativ locker an einen Träger gebunden eingesetzt werden (Chloramin T, Trichlorcyanursäure, PVP-Jod).

Chlor wirkt 200mal stärker baktericid als Phenol. Hypochlorite lösen die Bakterienmembran und Eiweiße durch Desamidierung und Umwandlung der NH_2-Gruppe in Chloramingruppen auf. Sie werden in Form von Eau de Javelle, Chlorkalk oder Chloramin T eingesetzt. Jod wirkt ausgezeichnet gegen Bakterien, Sporen, Pilze und Viren. Gegen seine breite Verwendung sprechen heute Jodallergien, mögliche Rückwirkungen auf die Schilddrüse, Verfärbung, Korrosionen und wie bei allen Halogenen starker Wirkungsverlust in Gegenwart von organischem Material.

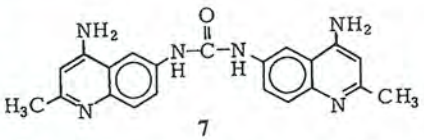
Die keimtötende Wirkung der Halogene beruht auch auf der Oxidation der Sulfhydrylgruppen der Enzyme. Jodtinktur und Lugolsche Lösung können durch jodorganische Verbindungen ersetzt werden.

Jodoform hat durch die Abspaltung geringer Jodmengen nur wenig Desinfektionskraft. Als wenig allergisierende Zusätze in Salben und Schüttelmixturen verwendet man Vioform® (6), Surfen® (7) und Chinosol® (8). Die genannten Mittel werden heute weitgehend abgelöst von „Jodophoren", bei denen Jod relativ locker an geeignete hochmolekulare, wasserlösliche Stoffe gebunden ist. Als



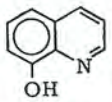
6

5-Chlor-7-jod-8-hydroxychinolin (Vioform®)



7

N, N'-Bis-(2-methyl-4-amino-chinolyl-(6))-carbamid (Surfen®)



8

8-Hydroxy-chinolin (Chinosol®)

Träger eignet sich besonders Polyvinylpyrrolidon. PVP-Jodpräparate (z.B. Betaisodona®) (Abb. 6) sind von größerer Aktivität als einfache Jodverbindungen, gegenüber allen Keimen (Bakterien, Pilzen, Viren, Mykobakterien) wirksam und praktisch nicht toxisch. Ihr optimaler Einsatzbereich liegt zwischen pH 3 und 4. Der einzige Nachteil ist ihre Temperaturabhängigkeit, da oberhalb 40°C Jod verdampft.

Den überlegenen breiten Anwendungsbereich der Jodophore dokumentiert Tabelle 8.

2.7.2 Perverbindungen

Besonders Anaerobier werden durch Perverbindungen wirksam beeinflußt. Wasserstoffperoxid wird als Desinfiziens, Desodorans, zur Säuberung verschmutzter Wunden, zu Spülungen und zur Mundpflege eingesetzt. Die Desinfektionswirkung ist auf Abspaltung von Aktivsauerstoff zurückzuführen. H_2O_2 ist nur im Sauren einigermaßen stabil. Peroxidasen sorgen für schnelle Spaltung in Anwesenheit von Blut und Eiter. Ähnlich wie H_2O_2 wirken Percarbonate und Perborate bzw. organische Peroxide.

Benzoylperoxid dient zur Behandlung von Wunden und Hautschäden. Besonders in der Aknetherapie sowie bei der Behandlung von Brandwunden und bei Gasbrandinfektionen wird es eingesetzt. Es ist ein starkes, nichttoxisches Oxidationsmittel, das keine Eiweißfällung verursacht.

Geruchsarme Percarbonsäuren wurden auf ihre Eignung als Haut- und Schleimhautdesinfektionsmittel untersucht. Diese Säuren sollen erst am Ort ihrer Verwendung entstehen. Man verwendet dazu eine pulverförmige Mischung, die ein Säuredepot und ein Wasserstoffperoxiddepot enthält und erst mit Wasser zu Persäure reagiert. Diese steht mit der zugrundeliegenden organischen Säure und Wasserstoffperoxid im Gleichgewicht.

Persäuren zeichnen sich durch hohe sporizide Wirkung aus.

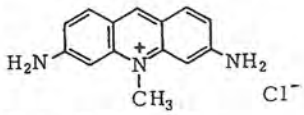
2.7.3 Spezielle Oxidationsmittel

Hier ist vor allem Kaliumpermanganat zu nennen. Es wirkt ebenfalls durch den gebildeten atomaren Sauerstoff. Dabei gebildeter Braunstein bildet mit Eiweiß lockere Komplexe (adstringierend, desodorierend). Wegen der „Braunsteinimprägnierung" und Allergiegefahr kann es heute vor allem in der Pädiatrie durch gefahrlose Tensidbäder ersetzt werden. Gefährlich sind hartnäckige Verletzungen im Bad durch nichtaufgelöste Kristalle.

2.8 Farbstoffe

2.8.1 Acridinfarbstoffe (basisch reagierend)

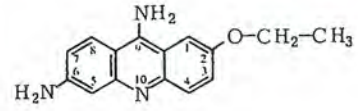
Acriflavin (Trypaflavin®) (9) wirkt in Ver-



Trypaflavin 9

dünnungen 1:10000 bakterizid. Seine Desinfektionskraft wird nicht durch Bluteiweiß gemindert. Es verbindet sich mit den sauren Nucleotiden der Zelle. Bei über 2% ist Haut- und Schleimhautreizung möglich. Nachteilig ist die Hautfärbung.

Äthacridinlactat (Rivanol®) (10) ist leicht



Rivanol 10

wasserlöslich und nicht so färbend wie Trypaflavin. Es dient als Antiseptikum bei Kokken-infizierten Wunden und Brandwunden.

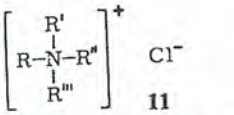
Die bakterizide Wirkung wird trotz der Affinität zu Nucleinsäuren nicht durch Plasmaproteide und Eiter beeinträchtigt. Unter Lichteinwirkung sind Sensibilisierungsreaktionen möglich.

2.8.2. Triphenylmethanfarbstoffe

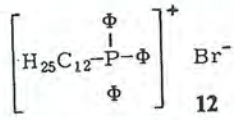
Gentianaviolett, Fuchsin (Solutio Castellani SRF), Pyoktanin, Malachitgrün und Brillantgrün wirken allgemein durch spezifische Affinität zu Bakterienbestandteilen. Wäßrige und alkoholische Lösungen mit bis zu 2% verwendet man bei Ulcera, Pyodermien und Mykosen. Konzentrationen über 1% können zu Nekrosen führen.

2.9 Oberflächenaktive Verbindungen

Während die anionaktiven und nichtionogenen Detergentien keine oder eine sehr geringe bakterizide Wirkung zeigen, besitzen die quaternären Ammonium- (11) und Phosphoniumverbindungen (12) ebenso wie die Amphotenside als Desinfektionsmittel Bedeutung (z.B. Baktonium®, Quartamon®, Tego®, Zephirol®). Diese Verbindungen reichern sich an der Grenzfläche zwischen der lipidhaltigen Membran der Bakterienzelle und dem umgebenden wäßrigen Medium an; dadurch werden die normalen Funktionen der Zelle gestört. Vorteilhaft sind die gute Haut- und Materialverträglichkeit und der neutrale Geruch. Nachteilig wirken sich das schmale Wirkungsspektrum und die Wasserhärte-Empfindlichkeit aus.



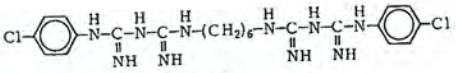
Quaternäres Ammoniumsalz **11**



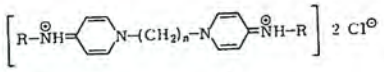
Quaternäres Phosphoniumsalz **12**

2.10 Wäßrige Schleimhautinfektionsmittel

Hierzu eignen sich organische Quecksilberverbindungen (Merfen®) Jodophore (Betaisodona®, substituierte Phenole (*o*-Phenylphenol) und spezielle oberflächenaktive Verbindungen wie Biguanide (Chlorhexidin (13)) und Bispyridine (14).



Chlorhexidin **13**



Bispyridine **14**

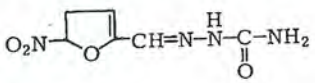
2.11 Sonstige Desinfektionsmittel

Ätherische Öle: Sie zeigen Tiefenwirkung durch Lipidlöslichkeit.

Campher	6,2
Menthol	0,9 mal
Thymol	20,0 stärker
Anisöl	0,4 bakterizid
Nelkenöl	8,0 als
Lavendelöl	1,6 Phenol

Tyrothricin ist ein Antibiotikum, das jedoch nur als Desinfektionsmittel verwendet wird.

Nitrofural (Furacin®) (15) wirkt bei Verdünnung 1:75000 bakterizid und ist gewebsindifferent. Überempfindlichkeiten sind möglich.



Nitrofural **15**

Ein Verzeichnis der derzeit im Handel befindlichen Händedesinfektionsmittel und eine Auswahl an Haut- und Wunddesinfektionsmitteln finden sich in den Tabellen 6 und 7.

Eine Auflistung der nach dem 11. Februar 1979 geprüften und von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie als wirksam befundenen Flächen-, Instrumenten- und Wäschedesinfektionsmittel hat die Deutsche Apotheker-Zeitung 119 [30] 1205 (1979) veröffentlicht.

Literatur-Auswahl

[2] Stüttgen, G. und Schaefer, H.: Funktionelle Dermatologie, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1974.

[5] Higuchi, T. und andere: Internat. Symposium der APV: Dermale und transdermale Resorption, München 1981.

[10] Thoma, K.: Dermatika, Frankfurt/Main 1976.

[23] Dolder, R.: Pharm. Verfahrenstechnik heute, Bd. 1 (1980).

Das ausführliche Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert werden.

Dr. rer. nat Hans H. Fröhlich, geb. 23. 1. 1942 in Aschaffenburg, Pharmaziestudium in Würzburg, 1968 Staatsexamen; Promotion Würzburg 1972 über ein Naturstoff-Thema, seit 1972 Inhaber der Kneipp-Apotheke und Leiter des Sebastian-Kneipp-Zentralinstituts in Bad Wörishofen.

Anschrift:

Dr. Hans Horst Fröhlich, Kneippapotheke, Kneippstraße 2, 8939 Bad Wörishofen