

Hautklinik am Klinikum der Stadt Karlsruhe GmbH, Germany

## Klinische Wirkung von Salicylsäure und hochdosiertem Harnstoff bei Applikation in standardisierten Magistralrezepturen aus dem Neuen Rezeptur Formularium (NRF)

M. GLOOR, J. FLUHR, B. WASIK und W. GEHRING

Ziel: Geprüft werden soll, ob Salicylsäure und 40% Harnstoff in fünf verschiedenen NRF-Rezepturen eine Wirkung auf die Hornschicht haben. Methode: Bei 20 gesunden Versuchspersonen wird die Hornschicht mit Silbernitrat und einem Photoentwickler schwarz gefärbt und die Entfärbung durch die Prüfzubereitungen und die zugehörigen wirkstofffreien Grundlagen nach 24stündiger semiokklusiver Anwendung mit dem Chromameter ( $a^*$ -Wert) nach Aufhebung der Semiokklusion und nach weiteren 24 Std. überprüft. Parallel wird die Veränderung der Leistenbreite der Fingerbeeren durch die gleichen Prüfzubereitungen und ihre wirkstofffreien Grundlagen mit dem Hikoscope Dermatoskop nach 30- bzw. 35-minütiger Anwendung unter Okklusivbedingungen gemessen. Die Ergebnisse beider Methoden werden korreliert. Ergebnisse: Alle Prüfzubereitungen sind effektiv. Unterschiede bestehen bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Wirkungen auf die Hornschicht. Mit der Fingerleistenmethode wird nicht die keratolytische Wirkung gemessen, da keine signifikanten Korrelationen zwischen den Ergebnissen mit beiden Meßmethoden bestehen. Außerdem wirkt 40% Harnstoff im Silbernitratstest keratolytisch, lässt aber die Fingerleisten unbeeinflusst. Schlußfolgerung: Alle geprüften NRF-Rezepturen sind in der Hornschicht effektiv. Die Leistenbreitenmethode erlaubt keine Rückschlüsse auf die keratolytische Wirkung und misst einen bisher nicht deutbaren Effekt der Salicylsäure.

### Clinical effect of salicylic acid and high dose urea applied in standardized NRF formulations

Objective: To determine whether salicylic acid and high dose urea in five different NRF (New German Formulary) formulations have an effect on stratum corneum. Methods: 20 healthy volunteers had their stratum corneum blacked with silver nitrate and a photographic developer, and a chromameter ( $a^*$ -value) was used to determine the amount of discoloration produced by the study products and the drug free vehicles after 24 hours semiocclusive application and 24 hours later. The change in fingerpad ridge width produced by the study formulations and drugfree vehicles was determined at the same time, using the Hikoscope Dermatoscope after 30 and 35 minutes' use under an occlusive dressing. The results obtained with the two methods were correlated. Results: All study formulations were effective. There were differences in the time course of the effects on the stratum corneum. The fingerpad ridge width method is not a measure of keratolytic activity because there were no significant correlations between the results obtained with the two methods. Also, 40% urea was keratolytic in the silver nitrate test, but had no effect of fingerpad ridge width. Conclusions: All NRF study formulations were effective in the stratum corneum. The fingerpad ridge width method is not a measure of keratolytic activity but rather of an other unknown effect of salicylic acid.

### 1. Einleitung

Es gibt nur wenige bzw. keine Spezialitäten, die Salicylsäure in einer keratolytisch wirksamen Konzentration oder Harnstoff in einer Konzentration von ca. 40% enthalten. Die Behandlung mit diesen Wirkstoffen stellt deshalb eine Domäne der Magistralrezeptur dar. Bei einer Magistralrezeptur kann nicht ohne Weiteres vorausgesetzt werden, dass es zu einer ausreichenden Wirkstofffreisetzung aus dem Externum kommt. Es können erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Grundlagen bezüglich der Intensität und auch der Schnelligkeit der Wirkstoffabgabe bestehen. Die Grundlage kann außerdem die Wirkstoffpenetration in die Hornschicht und die Systemresorption beeinflussen [1, 2]. Die vorliegenden Untersuchungen sollten klären, ob einige standardisierte Rezepturen aus dem NRF (Neues Rezeptur Formularium), die Salicylsäure oder 40% Harnstoff enthalten, eine ausreichende Wirkung auf die Hornschicht aufweisen. Die Untersuchungen stützen sich auf die Messung der keratolytischen Wirkung mit dem Silbernitratstest [3–5] und den Fingerleistentest nach Navarra [6]. Eine zusätzliche Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen ist es, ob der Fingerleistentest die keratolytische Wirkung erfasst ähnlich wie der Silbernitratstest.

### 2. Untersuchungen und Ergebnisse

#### 2.1. Silbernitratstest

Bei 20 gesunden Versuchspersonen wurde die Haut am Rücken durch Anwendung einer 1-prozentigen Silbernitratlösung und eines Photoentwicklers schwarz angefärbt. Anschließend wurden folgende Prüfzubereitungen unter semiokklusiven Bedingungen über 24 Std. appliziert:

- Salicylsäuresalbe 20% NRF 11.43.
- Salicylsäureöl 10% NRF 11.44.
- Ethanolhaltiges Salicylsäure Gel 6% NRF 11.54.
- Isopropylhaltiger Salicylsäure-Hautspiritus 10% NRF 11.55.
- Harnstoffpaste 40% NRF 11.30.

Die verwendeten Konzentrationen für Salicylsäure entsprechen den im NRF angegebenen Maximalkonzentrationen. Im Vergleich wurde jeweils die wirkstofffreie Grundlage geprüft. Bei Versuchsbeginn, nach Abnahme des Verbandes und 24 Std. später wurde der Rotton der Haut ( $a^*$ -Wert) mit dem Chromameter gemessen. Das Vorgehen entsprach weitgehend früheren Beschreibungen der Methode [3–5].

Die Ergebnisse der Columnärstatistik sind Tabelle 1 zu entnehmen. Es ist zu erkennen, dass sowohl die Grund-

Tabelle 1: Ergebnisse der Chromametrie (a\*-Wert) nach Anwendung der verschiedenen Prüfsubstanzen beim Silbernitratstest

		Mediane	25% Perzentile	75% Perzentile	Minimum	Maximum	Stat. Erg.	
Messwerte nach Okklusion – Ausgangswert								
NRF	11.43.	3,795	1,955	4,189	-1,080	8,490		
NRF	11.43.	Grundlage	1,485	1,095	2,920	-0,190	5,480	+
NRF	11.44.		1,435	0,950	2,075	-1,860	3,930	
NRF	11.44.	Grundlage	1,495	0,555	2,490	-0,340	3,660	ns
NRF	11.54.		3,495	2,305	4,665	0,870	7,280	
NRF	11.54.	Grundlage	1,915	1,275	3,075	0,660	6,980	*
NRF	11.55.		1,450	0,665	2,240	-0,300	7,580	
NRF	11.55.	Grundlage	0,975	0,140	1,705	-3,000	3,910	+
NRF	11.30.		3,480	1,795	5,660	0,680	8,650	
NRF	11.30.	Grundlage	1,960	1,060	2,835	-0,360	4,700	*
Messwerte 24 h nach Beendigung der Okklusion – Ausgangswert								
NRF	11.43.		4,130	2,470	5,980	0,850	12,410	
NRF	11.43.	Grundlage	2,645	1,800	3,225	0,450	8,290	*
NRF	11.44.		2,830	1,450	3,610	-0,880	8,690	
NRF	11.44.	Grundlage	1,455	0,315	2,000	-1,680	4,830	*
NRF	11.54.		4,350	2,160	5,500	0,810	8,210	
NRF	11.54.	Grundlage	2,395	1,745	3,080	1,100	6,630	*
NRF	11.55.		1,885	0,485	2,195	-0,340	6,080	
NRF	11.55.	Grundlage	1,225	0,330	2,480	-2,230	3,830	ns
NRF	11.30.		2,645	1,855	3,750	-0,690	9,310	
NRF	11.30.	Grundlage	2,430	1,575	3,425	-0,090	4,940	ns

Angegeben sind die Messwertdifferenzen: Nach Aufhebung der Okklusion – Ausgangswert und 24 Std. nach Aufheben der Okklusion – Ausgangswert. Die statistischen Vergleiche beziehen sich auf den Unterschied Verum vs. Grundlage

lagen- wie die Verumbildung zu einer Zunahme des a\*-Wertes führt. Bei allen Prüfzubereitungen war eine signifikante Keratolyse im Vergleich zur jeweiligen Grundlage feststellbar. Auffallend waren die Ergebnisse bei der Prüfzubereitung Salicylöl 10% NRF 11.44. Bei dieser erfolgt die Wirkstoffabgabe verzögert, da bei der Messung nach Aufhebung der Semiokklusion kein keratolytischer Effekt erkennbar war, wohl aber bei der Messung 24 Std. später. Umgekehrt hält die keratolytische Wirkung der Harnstoffpaste 40% NRF 11.30. nur kurz an, da die keratolytische Wirkung nach Aufhebung der Semiokklusion bereits ihr Maximum erreicht.

## 2.2. Fingerleistenmethode

Bei den gleichen Versuchspersonen wurde an den Fingerbeeren die Abstände der Fingerleisten dermatoskopisch gemessen. Anschließend wurden die oben genannten NRF-Rezepturen auf einer Seite auf die Fingerspitzen appliziert. Auf der anderen Seite wurden die wirkstofffreien Grundlagen aufgetragen. Nach 30-minütiger okklusiver Anwendung wurde die gleiche Messung wiederholt. Beurteilt wurde die Veränderung des Abstandes der Fingerleisten. Es handelt sich um eine Modifikation des von Navarra [6] angegebenen Verfahrens.

Die Columnärstatistik ist Tabelle 2 zu entnehmen. Mit Ausnahme der Prüfzubereitung Salicylöl 10% NRF 11.44. war bei allen salicylsäurehaltigen Zubereitungen ein signifikanter Effekt auf die Fingerleistenbreite zu erkennen. Hervorzuheben ist, dass die Harnstoffpaste 40% NRF 11.30. im Fingerleistentest keine Wirkung zeigt.

## 2.3. Vergleich der Methoden

Die Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten für die Beziehung Silbernitratstest nach Aufhebung der 24-stündigen Semiokklusion einerseits und Fingerleistentest nach 30 bzw. 35 Minuten andererseits waren in keinem Fall auf dem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  signifikant.

## 3. Diskussion

Unter einer keratolytischen Wirkung wird in der Dermatologie im allgemeinen eine Auflösung der intercellulären Cohäsion in der Hornschicht ohne Veränderungen am Corneocyten selbst verstanden. Eine derartige Wirkung der Salicylsäure wurde von Huber und Christophers [7] beschrieben. Die Autoren bedienten sich einer fluoreszenzmikroskopischen Darstellung der Corneocyten im Gefrierschnitt. Sie fanden, dass die Corneocyten ohne Verlust der Membranfluoreszenz abgelöst wurden. Sie nahmen auf Grund dieser Ergebnisse an, dass Salicylsäure auf die intercelluläre Verkittung wirkt. Drei Arbeitsgruppen fanden übereinstimmend, dass die Zahl der Zelllagen im Stratum corneum durch die Anwendung von Salicylsäure reduziert wird [5, 8, 9]. Nachgewiesen wurde außerdem eine erhöhte Corneocytenabschilferung nach Applikation von 6% Salicylsäure in 70-prozentigem Alkohol [5]. Mit der Stripingmethode konnte gezeigt werden, dass die an den Thesafilmbriessen haftende Menge von Hornschichtmaterial durch eine Salicylsäureapplikation vermehrt werden kann [10]. Übereinstimmend wird außerdem angegeben, dass die lebende Epidermis und insbesondere die Zellteilungsrate in der Epidermis durch Salicylsäure nicht verändert werden [8, 11, 12]. Auch der transepidermale Wasserverlust bleibt im Gegensatz zur Retinoidbehandlung unverändert [13]. Ein ähnlicher Effekt kann auch von Harnstoff in hoher Anwendungskonzentration vermutet werden. Allerdings wurde weder im Thesafilmbriestest [10] noch im Silbernitratstest [3] eine keratolytische Wirkung von 10% Harnstoff nachgewiesen. Bei der 40-% Harnstoffsalbe NRF 11.30. ist allerdings eine keratolytische Wirkung bei okklusiver Anwendung in der Praxis evident.

In einem *In-vitro*-Modell wurde die Wirkstoffabgabe von Salicylsäure aus drei verschiedenen Vehikeln untersucht. Die Wirkstoffabgabe aus den verschiedenen Vehikeln war stark abhängig von der gewählten Akzeptorphase. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Leistenbreiten-Messmethode zeigte, dass die *In-vivo*-Wirkung von Salicylsäure auf die Hornschicht am besten mit der *In-vitro*-Wirkstoff-

Tabelle 2: Ergebnisse der Fingerleistenbreitemessung (in mm) nach Anwendung der verschiedenen Prüfsubstanzen

		Mediane	25% Perzentile	75% Perzentile	Minimum	Maximum	Stat. Erg.	
Messwerte nach 30 Minuten – Ausgangswert								
NRF	11.43.	0,045	0,030	0,650	-0,040	0,130	*	
NRF	11.43.	Grundlage	-0,010	-0,020	0,000	-0,050	0,070	
NRF	11.44.	0,010	-0,015	0,030	-0,070	0,060	ns	
NRF	11.44.	Grundlage	0,010	0,000	0,030	-0,060	0,100	
NRF	11.54.	0,010	-0,010	0,050	-0,050	0,110	ns	
NRF	11.54.	Grundlage	0,005	-0,015	0,025	-0,060	0,060	
NRF	11.55.	0,045	0,035	0,070	-0,030	0,130	*	
NRF	11.55.	Grundlage	0,005	-0,015	0,015	-0,060	0,050	
NRF	11.30.	0,030	0,010	0,050	-0,010	0,110	ns	
NRF	11.30.	Grundlage	0,025	-0,005	0,065	-0,060	0,100	
Messwerte nach 35 Minuten – Ausgangswert								
NRF	11.43.	0,060	0,040	0,080	-0,010	0,140	*	
NRF	11.43.	Grundlage	-0,005	-0,010	0,020	-0,040	0,040	
NRF	11.44.	0,005	-0,010	0,020	-0,050	0,090	ns	
NRF	11.44.	Grundlage	0,010	-0,015	0,025	-0,050	0,220	
NRF	11.54.	0,030	0,010	0,050	-0,020	0,120	*	
NRF	11.54.	Grundlage	0,010	-0,015	0,020	-0,050	0,030	
NRF	11.55.	0,055	0,025	0,080	-0,030	0,120	*	
NRF	11.55.	Grundlage	0,000	-0,020	0,015	-0,030	0,090	
NRF	11.30.	0,020	0,005	0,055	-0,030	0,080	ns	
NRF	11.30.	Grundlage	0,015	-0,005	0,060	-0,040	0,120	

Angegeben sind die Messwertdifferenzen: Messwert nach 30 Minuten – Ausgangswert und Messwert nach 35 Minuten – Ausgangswert. Die statistischen Vergleiche beziehen sich auf den Unterschied Verum und Grundlage

abgabe in das Akzeptormedium Isopropylpalmitat korreliert [14]. Die percutane Absorption hängt bei emulgatorfreien Zubereitungen entscheidend von der Löslichkeit von Salicylsäure im Vehikel ab. Je größer die Affinität von Salicylsäure zum Vehikel ist, desto schlechter ist die Wirkstoffaufnahme durch die Haut [15]. Die Zugabe von Wasser und Alkohol auch in geringen Mengen kann die Wirkstoffabgabe von Salicylsäure modifizieren [16]. *In-vitro*-Untersuchungen mit der Akzeptorphase Wasser haben deutlich gemacht, dass Emulgatoren die Wirkstoffabgabe verbessern [17]. *In-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass je nach Akzeptormedium eine O/W-Emulsion oder eine W/O-Emulsion eine optimale Wirkstoffabgabe zeigt. An die Akzeptorphase Wasser wird Salicylsäure am besten aus der O/W-Emulsion Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB abgegeben, an die Akzeptorphase Isopropylpalmitat am besten aus der W/O-Emulsion Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe DAB [14].

Diese Beobachtungen entsprechen *In-vivo*-Ergebnissen zur Salicylsäurepenetration durch die Hornschicht. Moncorps [18] konnte bereits 1929 zeigen, dass die Salicylsäureresorption aus Emulsionen wesentlich besser erfolgt als aus emulgatorfreien Fettbasen. Dem entsprach auch eine bessere keratolytische Wirkung. Diese Untersuchungen wurden später immer wieder bestätigt [u. a. 14, 19–21]. Auch der pH-Wert beeinflusst die Wirkstoffabgabe erheblich. Bei stark sauren pH-Werten ist die Salicylsäureabgabe besonders hoch. Teilweise wurde auch bei stark alkalischen Zubereitungen eine sehr gute Wirkstoffabgabe gefunden. Relativ schlecht ist die Wirkstoffabgabe bei schwach sauren und neutralen pH-Werten [22, 23]. Auch Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen können bestehen. So scheint ein Zusatz von 10% Harnstoff die Salicylsäureresorption zu vermindern [24]. Interessanterweise bedingt diese Kombination jedoch eine höhere Salicylsäurekonzentration in der Hornschicht, so dass eine eindeutige Beziehung zwischen Wirkung in der Hornschicht und systemischer Wirkstoffaufnahme nicht immer angenommen werden kann [24]. Auch bei Harnstoff bestehen erhebliche Unterschiede in der Wirkstoffpenetration in die Horn-

schicht in Abhängigkeit vom Vehikel. Aus einer O/W-Emulsion wird Harnstoff schneller abgegeben als aus einer W/O-Emulsion, die Penetration in die Tiefe der Hornschicht ist jedoch bei der W/O-Emulsion deutlich besser [25]. Da die Wirkstoffabgabe bei Salicylsäure und auch bei Harnstoff in weit größerem Umfang vehikelabhängig ist als bei den meisten anderen dermatologischen Wirkstoffen, wurden diese Beziehungen bei diesen Wirkstoffen besonders bei Salicylsäure besonders früh und intensiv untersucht.

Diese Untersuchungen machen deutlich, dass es nicht selbstverständlich ist, dass eine Magistralrezeptur mit Salicylsäure bzw. Harnstoff auch in der Hornschicht wirksam ist. Aus diesem Grunde wurden vier NRF-Rezepturen mit Salicylsäure und eine hochkonzentrierte Harnstoffrezeptur aus dem NRF auf ihre Wirkung auf die Hornschicht hin überprüft. Es ergaben sich dabei bei den Untersuchungen mit der Silbernitratmethode und mit der Leistenbreitemethode bei drei der vier Salicylsäure-Rezepturen (Salicylsäuresalbe 20% NRF 11.43.; Ethanolhaltiges Salicylsäure Gel 6% NRF 11.54. und Isopropanolhaltiger Salicylsäure-Hautspiritus 10% NRF 11.55.) übereinstimmend eine gute Wirkung auf die Hornschicht. Eine besondere Situation fand sich bei Salicylöl 10% NRF 11.44. Aus diesem Vehikel lässt sich erst 24 Stunden nach Aufhebung der Semiookklusion im Silbernitratstest eine keratolytische Wirkung nachweisen. Es entspricht dementsprechend den Erwartungen, dass bei der kurzen Anwendungszeit im Fingerleistentest dieser Effekt nicht nachweisbar ist. Die Wirkung von Harnstoff auf die Hornschicht lässt sich nur im Silbernitratstest nicht aber im Fingerleistentest nachweisen. Insgesamt gesehen zeigen unsere Ergebnisse, dass alle geprüften NRF-Rezepturen für die Therapie geeignet sind. Der Vergleich zwischen den einzelnen Formulierungen, der allerdings aus methodischen Gründen nicht auf eine statistische Basis gestellt werden kann, zeigt, dass zumindest für die im NRF angegebenen Höchstkonzentrationen die wegen der extremen Unterschiedlichkeit der Wirkstoffabgabe [8, 14, 16 u. a.] schwierige Auswahl der Konzentration im NRF geglückt ist.

Die divergierenden Ergebnisse bezüglich der Harnstoffpaste 40% NRF 11.30. machen deutlich, dass beim Fingerleistentest nicht die keratolytische Wirkung sondern ein anderer Effekt erfasst wird. Für diese Annahme spricht auch, dass wir in keinem Fall eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen des Silbernitratstests und des Fingerleistentests nachweisen konnten. Eine Erklärung für den Mechanismus, der der Wirkung auf die Fingerleistenbreite zugrunde liegt, können wir nicht anbieten. Der Test wird außer durch Salicylsäure auch durch Salzsäure, Essigsäure, Weinsäure und Milchsäure beeinflusst [6].

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1. Versuchspersonen

Untersucht wurden 20 freiwillige Versuchspersonen (17 weiblich, 3 männlich, Durchschnittsalter 32,8 Jahre, Schwankung 19–52 Jahre). Alle Versuchspersonen waren über den Versuchsaufbau detailliert informiert und hatten ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Ausschlusskriterien waren Behandlung mit einem Reinigungsmittel, einem Kosmetikum oder einem Dermatikum 1 Woche vor und während des Versuchs, das Vorliegen von Hautkrankheiten, Schwangerschaft, Stillzeit und ein Lebensalter unter 18 Jahren.

### 4.2. Prüfzubereitungen

Geprüft wurden:

– Salicylsäuresalbe 20% NRF 11.43.	
Salicylsäureverreibung 50%	40,0
Weißes Vaseline	60,0
– Salicylsäureöl 10% NRF 11.44.	
Salicylsäure	10,0
Raffiniertes Ricinusöl	45,0
Octyldodecanol	45,0
– Ethanolhaltiges Salicylsäure Gel 6% NRF 11.54.	
Salicylsäure	6,0
Ethanol 96%	16,0
Hydroxypropylcellulose 400	4,0
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,1
Propylenglykol	58,0
Gereinigtes Wasser	15,9
– Isopropylhaltiger Salicylsäure-Hautspiritus 10% NRF 11.55	
Salicylsäure	10,0
Isopropylalkohol 70%	50,8
Gereinigtes Wasser	30,0
Wegen des spezifischen Gewichtes entspricht dies einer Menge von 100 ml	
– Harnstoffpaste 40% NRF 11.30.	
Harnstoff	40,0
Dickflüssiges Paraffin	15,0
Weißes Vaseline	20,0
Gebleichtes Wachs	5,0
Wollwachs	20,0

Da bekannt ist, dass die keratolytische Grenzkonzentration sich je nach Grundlage stark unterscheidet, wurde bei den salicylsäurehaltigen Rezepturen jeweils die größte im NRF vorgesehene Konzentration gewählt. Als Grundlagenvergleich wurde die jeweilige Zubereitung unter Weglassung von Salicylsäure bzw. Harnstoff gewählt. Die Prüfzubereitung waren verblindet, so dass eine doppelblinde Prüfung möglich war.

### 4.3. Experimentelles Vorgehen

#### 4.3.1. Silbernitratstest

Bei den Versuchspersonen wurden am Rücken in einem bezüglich der Lokalisation standardisierten Bereich je 5 quadratische Testfelder mit einer Fläche von jeweils  $2 \times 2$  cm markiert. Das Wiederauffinden der Stellen wurde durch Stiftmarkierung und für den Fall einer schlechten Erkennbarkeit zusätzlich durch eine Schablone ermöglicht. Die Zuordnung der Testfelder erfolgte randomisiert um eine größenordnungsmäßige vergleichende Bewertung zuzulassen. Die jeweilige wirkstoffhaltige Rezeptur wurde auf einer Seite, die wirkstofffreie Grundlage auf der anderen Seite untersucht. Bei Versuchsbeginn wurde auf jedes der Testfelder 50 µl einer 1-prozentigen wässrigen Silbernitratlösung aufgetragen und auf der Teststelle sorgfältig verteilt. Anschließend Trocknen der Versuchsstellen mit einem Föhn. Dann Auftragen von 50 µl Neopres<sup>®</sup>Photoentwickler (Hersteller: Firma Tetanal, Norderstedt, BRD) in einer Konzentration von 1,55% in der gleichen Weise. Es kommt zu einer Schwarzverfärbung des Testareals. Anschließend Messung mit dem Chromameter CR 200 mit dem CIE Farbsystem (Hersteller Firma Minolta, Osaka, Japan). Als aussagekräftigster Messwert er-

wies sich der  $a^*$ -Wert, der die Rötung der Haut misst. Im Prinzip handelt es sich dabei um ein reflexionsphotometrisches Verfahren, bei dem durch verschiedene Filtersysteme neben anderen Messparametern die isolierte Erfassung des Rottens möglich ist. Nach der Schwarzfärbung der Haut durch Silbernitrat und den Photoentwickler ist der Rotton der Haut weitgehend verdeckt. Durch das Verschwinden der Schwarzfärbung kommt es allmählich zu einer Wiederherstellung des Rottens. Der Anstieg des  $a^*$ -Wertes steht dementsprechend in einer Beziehung zur Keratolyse. Auch bei früheren Untersuchungen von Gabard und Bieli [3] erwies sich der  $a^*$ -Wert ähnlich wie bei unseren Untersuchungen als aussagekräftiger wie der L-Wert, der die Helligkeit der Haut misst. Die Messung erfolgte nach den gängigen Richtlinien [26]. Anschließend Auftragen von 0,15 mg/cm<sup>2</sup> der Prüfsubstanz und gleichmäßige Verteilung. Die Auftragsmenge wurde wegen der angestrebten keratolytischen Wirkung relativ hoch angesetzt. Dann Anlegen eines semiokklusiven Verbandes aus Mullkompressen und Fixomull<sup>®</sup>Stretch (Hersteller: Beiersdorf, Hamburg, BRD) für 24 Stunden. Anschließend sorgfältige Entfernung der Reste der Prüfsubstanz mit einem faserfreien Tuch ohne wesentliche Druckausübung. Wiederholung der Chromametrie in der oben angegebenen Weise nach weiteren 24 Stunden.

#### 4.3.2. Leistenbreitentest nach Navarra [6]

Bei Versuchsbeginn wurden an den Fingerbeeren mit dem Hikoscope Dermatoskop (Hersteller: Firma Hiko, Pirmasens, BRD) die Leistenbreite gemessen. Mit dem Dermatoskop ist die Speicherung der Bilder und die Ausmessung von Abständen zwischen den Fingerleisten möglich. Es wurden jeweils 3 Messwerte erhoben und der Mittelwert aus diesen drei Messungen bewertet. Anschließend wurden die Testzubereitungen randomisiert aufgetragen. In jedem Fall wurde auf einer Seite die Prüfzubereitung und auf der anderen Seite die Grundlage getestet. Die randomisierte Zuordnung der Versuchsstellen erfolgte, um eine grobe vergleichende Abschätzung ohne statistische Berechnung zu ermöglichen. Die aufgetragenen Mengen waren 0,2 ml je Fingerbeere. Anschließend wurde ein Gummifingerling appliziert für 30 Minuten. Daraufhin sorgfältige Entfernung der Reste der Zubereitungen mit einem faserfreien Tuch und im Abstand von 5 Minuten zweimalige Wiederholung des Meßvorgangs.

#### 4.4. Statistik

Statistisch überprüft wurden nur die Unterschiede zwischen den Zubereitungen und den jeweiligen Grundlagen. Der Berechnung zugrunde gelegt wurden bei der Silbernitratmethode die Messwertdifferenzen für den  $a^*$ -Wert zwischen den Messungen bei Beendigung der semiokklusiven 24stündigen Behandlung bzw. den Messwerten 24 Std. nach Aufhebung der Semiokklusion einerseits und den Ausgangswerten andererseits, bei der Leistenbreitenmethode die Messwertdifferenzen für die Leistenbreite zwischen den Messungen nach 30 bzw. 35 Minuten einerseits und den Ausgangsmessungen andererseits. Da die Prüfung der Verteilungen keine Normverteilungen erbrachte, wurden nur die Mediane, die 25% bzw. 75% Perzentilen und die Maxima und Minima bewertet, nicht aber die Mittelwerte und die Standardabweichungen. Die statistischen Vergleiche erfolgten über den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Da die keratolytische Wirkung von Salicylsäure und 40% Harnstoff bekannt ist, war eine einseitige Betrachtungsweise möglich. Außerdem wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient berechnet für die Messwertdifferenzen des  $a^*$ -Wertes nach Beendigung der 24-stündigen Semiokklusion einerseits und die Fingerleistenbreite nach 30 bzw. 35 Minuten andererseits.

## Literatur

- Gloor, M.: Pharmakologie dermatologischer Externa, S. 33, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1982
- Gloor, M.: in: Gloor, M.; Thoma, K., Fluhr, J.: Dermatologische Externatherapie unter besonderer Berücksichtigung der Magistralrezeptur S. 58, Springer Berlin Heidelberg New York 2000
- Gabard, B.; Bieli, E.: Hautarzt **40**, Suppl. 9, 71 (1989)
- Nook, T. H.: Br. J. Dermatol. **117**, 243 (1987)
- Roberts, D.; Marks, R.: J. Invest. Dermatol. **74**, 13 (1980)
- Nowarra, G.: Ärztl. Forsch. **8**, 331 (1964)
- Huber, C.; Christophers, E.: Arch. Dermatol. Res. **257**, 293 (1977)
- Davies, M.; Marks, R.: Br. J. Dermatol. **95**, 187 (1976)
- Gloor, M.; Beier, B.: Z. Hautkr. **59**, 1657 (1984)
- Lodén, M.; Boström, P.; Knevezke, M.: Skin Pharmacol. **8**, 173 (1995)
- Marks, R.; Davies, M.; Cattell, A.: J. Invest. Dermatol. **64**, 28 (1975)
- Pullmann, H.; Lennartz, K. J.; Steigleder, G. K.: Arch. Dermatol. Res. **251**, 271 (1975)
- Piérard-Franchimont, C.; Goffin, V.; Piérard, G. E.: Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. **11**, 266 (1998)
- Gloor, M.; Klumpp, G.: Fette Seifen Anstrichmittel **83**, 125 (1981)
- Washitake, M.; Anmo, T.; Tanaka, J.; Arita, T.; Nakano, M.: J. Pharm. Sci. **64**, 397 (1975)
- Whitworth, C. W.: J. Pharm. Sci. **57**, 1540 (1968)
- Behr, M.; Kassebaum, H.: Fette/Seifen Anstrichmittel **79**, 460 (1977)
- Moncorps, C.: Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. **141**, 50 (1929)

---

ORIGINAL ARTICLES

- 19 Stolar, M. E.; Rossi, G. V.; Barr, M.: J. Am. Pharm. Ass. **49**, 148 (1960)  
20 Strakosch, E. G.: Arch. Derm. Syph. **47**, 16 (1943)  
21 Whitworth, C. W.; Carter, E. R.: J. Pharm. Sci. **58**, 1286 (1969)  
22 Marcus, R.; Colaizzi, J. L.; Barry, H.: J. Pharm. Sci. **59**, 1616 (1970)  
23 Samuelov, Y.; Donbrow, M.; Friedman, M.: J. Pharm. Pharmacol. **31**, 120 (1979)  
24 Schwarb, F. P.; Gabard, B.; Ruffli, Th.; Surber, C.: Dermatology **198**, 44 (1999)

- 25 Wohlrab, W.: Z. Ärztl. Fortbildung **87**, 643 (1993)  
26 Piérard, G. E.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. **10**, 1 (1998)

Eingegangen am 20. Januar 2001  
Angenommen am 16. Mai 2001

Prof. Dr. M. Gloor  
Städt. Hautklinik  
Moltkestr. 120  
D-76133 Karlsruhe  
max@prof-gloor.de