



Pharmazie

DAC-NRF

Eosin vielleicht überflüssig, aber nicht bedenklich

Woche für Woche wenden sich zahlreiche Apothekerinnen und Apotheker bei Fragen zur Herstellung von Rezepturen an das Team des Neuen Rezeptur-Formulariums (NRF) und des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC). Da sich viele Anfragen wiederholen, beantworten wir regelmäßig die häufigsten Fragen. Diesmal: Ist Eosin bei äußerlicher Anwendung ein bedenklicher Farbstoff?

Viele Farbstoffe werden zum Teil schon sehr lange (1) wegen ihrer antimikrobiellen Eigenschaften als Hautantiseptika angewendet. Gemeinsam ist ihnen vor allem die farbgebende Absorption im sichtbaren Spektralbereich des Lichtes, ansonsten gehören sie sehr unterschiedlichen Stoffklassen an. Hierunter sind elementares Iod ebenso wie Kaliumpermanganat als anorganisches Salz, gefärbte Quecksilberverbindungen wie das Merbromin, organische Neutralverbindungen wie 8-Hydroxychinolin und Clioquinol, kationische Farbstoffe wie das nur schwach antiseptisch wirkende Methylthioniniumchlorid, die Acridinfarbstoffe Ethacridinlactat und Acriflaviniumchlorid, die kationischen Triphenylmethanfarbstoffe Brillantgrün, Fuchsin, Gentianaviolett, Malachitgrün und Methylviolett und anionische Fluoresceinfarbstoffe wie Eosin-Dinatrium. Fast alle Farbstoff-Antiseptika sind Gegenstand kritischer Diskussionen (2, 3).

Bei den kationischen Triphenylmethanfarbstoffen mangelt es – zumindest zeitweise – bereits an zertifizierter Rezeptursubstanz für die dermatologische Anwendung: Zum Teil fehlen zeitgemäße Prüfmonographien (Methylviolett), zum Teil sind toxikologisch relevante Verunreinigungen wie aromatische Amine bei Fuchsin (4, 5) oder Schwermetalle bei Brillantgrün und Kristallviolett (6) enthalten. Zweitens wirken diese Farbstoffe lokal wundheilungshemmend und irritativ (7 - 9), so dass sie nur sehr kontrolliert und in streng begrenzter Konzentration angewendet werden dürfen (3, 10). Drittens ist das gesundheitliche Risiko der kationischen Triphenylmethanfarbstoffe zu beachten.

Der verordnende Arzt sollte unter Berücksichtigung therapeutischer Alternativen grundsätzlich eine pharmakologisch-toxikologische Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Von der Herstellung und Abgabe entsprechender Rezepturen ohne ärztliche Verschreibung wird dringend abgeraten.

Eine vor allem in der Schweiz (11, 12), Belgien (13) und Frankreich (1) verbreitete und mit der 16. Ergänzung 1999 auch im NRF (8) berücksichtigte Alternative mit deutlich geringeren unerwünschten Lokalwirkungen ist das "Eosin", genau genommen das 2',4',5',7'-Tetrabromfluorescein-Dinatrium (NRF). Jedenfalls ist es nicht wundheilungshemmend (1,

7, 10). Allerdings wirkt es nur schwach antibakteriell und wohl kaum spezifisch antimyketisch (12). Es führt aber, ähnlich wie die Triphenylmethanfarbstoffe und Merbromin, zu einer oberflächlichen Austrocknung beziehungsweise Verschorfung der Haut (12), was möglicherweise einen gewissen antimykotischen Effekt vermittelt.

Eosin-Dinatrium wird üblicherweise in 0,5- bis 2-prozentiger Konzentration angewendet. Die derzeit lieferbare, gemäß dem französischen Arzneibuch (Ph. F. X) geprüfte Zertifikatware hat in einprozentiger wässriger Lösung etwa pH 6,7. Eosin ist aber bei pH-Werten über 5 nicht ausreichend antimikrobiell wirksam.

Richtiger als der in der Praxis durchaus übliche (11), aber bei Zubereitungen für die geschädigte Haut sicherlich unerwünschte Zusatz von Konservierungsstoffen ist eine geeignete pH-Einstellung. Bei unkontrollierter Ansäuerung von Eosin-Lösungen kann, zum Teil mit Verzögerung, die in Wasser schwerlösliche Säureform aus dem Dinatrium-Salz ausfallen. Der relativ enge zulässige Bereich um pH 5 lässt sich am sichersten durch Verdünnung einer Eosin-Dinatrium-Lösung mit 0,05-prozentiger Citronensäure-Lösung erreichen (8).

Ethanolhaltige Eosin-Lösungen sind insofern weniger problematisch, als dass bei ausreichender Alkoholkonzentration kein mikrobielles Risiko besteht und eine gewisse Löslichkeit für die Säureform vorhanden ist. Soweit Sterilität nicht gefordert ist, sollen wässrige Eosin-Lösungen zur Verbesserung des Hygienestatus zumindest heiß hergestellt und noch heiß abgefüllt werden.

Eosin-Dinatrium ist hygroskopisch. Bei einem Wassergehalt beziehungsweise einem Trocknungsverlust von mehr als 5 Prozent sollte die Einwaage an Rezeptursubstanz durch so genannte "Faktorisierung" entsprechend erhöht werden (8). Verwirrung kann in diesem Zusammenhang die oft unter 90 Prozent liegende, zertifizierte Gehaltsangabe stiften: Entgegen dem sonst üblichen Vorgehen lässt die Ph.-F.-X-Monographie nicht auf Eosin-Dinatrium umrechnen, sondern nimmt unmittelbar auf die gravimetrisch bestimmte Säureform Bezug.

Ob Eosin-Lösungen in der Dermatotherapie verzichtbar sind, sei dahingestellt. Gegen ihre Anwendung bestehen derzeit aber weder aus pharmakologisch-toxikologischen Gründen noch wegen offensichtlicher pharmazeutischer Probleme mit der erforderlichen Qualität des Ausgangsstoffes Bedenken. Unter Umständen kommen sie deshalb sogar als Ersatz für Lösungen stärker umstrittener Farbstoffe in Frage.

Literatur:

1. Niedner, R., Pfister-Wartha, A., Farbstoffe in der Dermatologie, Akt. Dermatol. 16 (1990) 255 - 261.
2. Kramer, A., et al., Antiseptika im Kampf mit den Keimen, Pharm. Ztg. 145 (2000) 87 - 94.
3. Sellmer, W., Borgman, H., Farbstoffe in der Therapie – 1995 noch zeitgemäß? Krankenhauspharmazie 16 (1995) 421 - 425.
4. Arzneimittelkommission Deutscher Apotheker, Aromatische Amine in Fuchsin,

- Pharm. Ztg. 144 (1999) 3092.
5. Albert, K., Aromatische Amine in Fuchsin, Pharm. Ztg. 144 (1999) 3044 - 3049.
 6. Ali, S. L., Albert, K., Schwermetalle in antimyketischen Farbstoffen, Pharm. Ztg. 33 (1988) 28 - 29.
 7. Niedner, R., Lokalthherapie der schlecht heilenden Wunde, Med. Mo. Pharm. 13 (1990) 340 - 348.
 8. N. N., Monographien: Ethanolhaltige Eosin-Dinatrium-Lösung 0,5 / 1 oder 2% (NRF 11.94.) und Wässrige Eosin-Dinatrium-Lösung 0,5 / 1 oder 2% (NRF 11.95.). In: Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.), Neues Rezeptur-Formularium (NRF), Loseblattsammlung auf dem Stand der 16. Erg. 1999, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt/Main / Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart.
 9. Niedner, R., Schöpf, E., Inhibition of wound healing by antiseptics, Br. J. Dermatol. 115/Suppl. 31 (1986) 41.
 10. N. N., Lokale Wundbehandlung, arznei-telegramm 9 (1992) 88 - 90.
 11. N. N., Monographien: Eosin ethanolisch 0,5 %; 1 %; 2 % und Eosin konserviert 0,5 %; 1 %; 2 %. In Deplazes, C., Möll, F., Panizzon, R. (Hrsg.), Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz, 2. erweiterte Auflage, Eigenverlag C. Deplazes, Winterthur, 1997.
 12. N. N., Eosin, Schweiz. Apoth. Ztg. 6 (1989) 133.
 13. Van Gansbeke, B., Timmermans, J., Photosensibilité et stabilité des solutions aqueuses d'éosine, J. Pharm. Clin. 5 (1986) 313 - 319.

Heike Fischer und Dr. Holger Reimann,
Neues Rezeptur-Formularium (NRF),
Pharmazeutisches Laboratorium,
Carl-Mannich-Straße 20,
65760 Eschborn

