

H. E. Kompa / H. Franz / K. D. Wiedey
Basotherm GmbH, Biberach an der Riß

H. Schmidt / A. Kaiser / H. Patzelt
Fraunhofer-Institut für Silicaforschung, Würzburg

Entwicklung eines Abrasivums als Aknetherapeutikum

Ausgehend von der Ätiopathogenese der Komedonenakne wurde ein Abrasivum als Aknetherapeutikum entwickelt. Die Abrasivpartikel bestehen aus einem optimierten „weichen“ Organopolysiloxan, das eigens für diese Anwendung synthetisiert wurde. — Die dermale Verträglichkeit des Produktes bei Gesunden und Aknepatienten war gut. Die Epikutantestung ergab keinen Hinweis auf eine primär irritative Wirkung. Die abrasive Wirkung wurde mittels rasterelektronenmikroskopischer Bilder von Hautabdrücken objektiviert.

In view of the etiopathogenesis of acne with comedones an abrasive was developed for the treatment of acne. Its abrasive particles consist of optimised "soft%" polysiloxane synthesised for this particular purpose. The preparation proved to be tolerated well both by healthy volunteers and acne patients. Epidermal tests gave no indication of primary irritation due to the substance. The abrasive effect was confirmed by scanning electron micrographs of dermatograms.

Ohne Sebum keine Akne [1]. Die Akne geht eng mit einer gesteigerten Produktion von Hauttalg einher. Lediglich die Komedonenakne aufgrund physikalischer oder chemischer Einwirkungen (z.B. Chlorakne) stellt eine Ausnahme dar.

Mit der übermäßigen Fettproduktion ist eine Hyperkeratinisierung des Follikels verbunden. Ob die gesteigerte Verhornung des Follikels (Komedobildung) als eine Proliferations- oder Entdifferenzierungsstörung angesehen werden kann, ist noch nicht geklärt. Infolge der Ansammlung von Hornzellmassen und Sebum im geschlossenen Komedo kommt es häufig zu Rupturen des Follikels. Aufgrund der irritativen

und immunogenen Eigenschaften des Komedoinhalts [2, 3] entwickelt sich eine Entzündung unterschiedlicher Schwere. Sie reicht von einem Erythem um den Komedo bis zu einer purulenten, papulopustulösen Läsion.

Sehr häufig ist der Komedo mit dem *Corynebacterium acnes* besiedelt, dessen Lipasen [3] aus den Lipiden Fettsäuren abspalten. Freie, kurzkettige Fettsäuren und deren Metaboliten sind irritativ und chemotaktisch wirksam [4, 5]. Der *Circulus vitiosus* der Akne wird aufrechterhalten.

Ziel der Behandlung der Komedonenakne ist die Vermeidung entzündlicher Effloreszenzen, indem

die Komedonen offengehalten werden und die den Verhornungsprozeß begleitenden und irritativen Lipide von der Haut entfernt werden. Dafür wurde ein Abrasivum als Aknetherapeutikum entwickelt, welches folgende Bestandteile enthält:

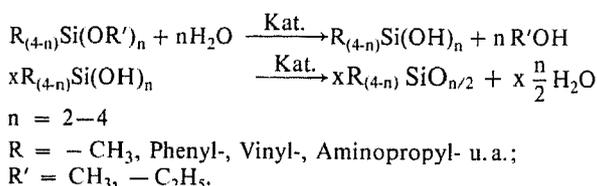
1. für die Haut optimierte „weiche“ Abrasivpartikel, die sich bei der Anwendung weiter verreiben lassen;
2. eine gründlich reinigende und fettemulgierende, jedoch gut hautverträgliche Grundlage.

Methodik und Entwicklung

1. Entwicklung des Abrasivums

Aus dem eingangs Dargestellten geht hervor, daß an den in die Grundlage einzuarbeitenden Werkstoff sehr spezielle Forderungen gestellt werden. In der Literatur sind verschiedene Produkte vorgeschlagen worden. Sie reichen von rein anorganischen Materialien, wie z.B. Natriumchloridkristallen [6], Aluminiumoxidkristallen bis hin zu Kunststoffpartikeln. Alle Formen realisieren nicht die Anforderung von Verträglichkeit und begrenzter abrasiver Wirkung. Eine breite Suche nach geeigneten Schleifmitteln

bewegt sich im Bereich des Zufälligen. Der rationellere Weg ist die Weiterentwicklung von Stoffen mit bekannter Verträglichkeit im Hinblick auf ein geeignetes abrasives Verhalten. Als Produkte mit guten Verträglichkeiten sind Kieselsäure und deren Derivate bekannt, wie z. B. das Dimethylpolysiloxan [7, 8]. Derartige Produkte lassen sich nach bekannten Verfahren synthetisieren. Im Prinzip wird dabei — ausgehend von niedermolekularen oder monomeren Verbindungen — über eine Polykondensation ein polymerer Werkstoff hergestellt [6].



Über die Wahl des Substituenten R und der Reaktionsbedingungen läßt sich nach diesem Prinzip eine breite Palette verschiedener Produkte herstellen [9 bis 11]. Anzustreben ist hier die Entwicklung eines relativ lockeren, d. h. porösen Gefüges, um eine gute Abreibbarkeit der Endprodukte zu gewährleisten. Auf der Basis des oben dargestellten Prinzips wurden, basierend auf den Ausgangsprodukten $(CH_3)_2Si(OC_2H_5)_2$ und $Si(OC_2H_5)_4$, in einer Versuchsserie eine Reihe von gekörnten Produkten hergestellt und auf ihr Zerreibverhalten geprüft. Aus dem Bereich der dabei erhaltenen $SiO_2-(CH_3)_2SiO$ -Mischkondensate wurde der Zusammensetzungsbereich $SiO_2:(CH_3)_2SiO$ 90:10 bis 40:60 (Molverhältnis) aufgrund seiner abrasiven und Gefügeeigenschaften für die weitere Entwicklung ausgewählt.

2. Messung des Abriebverhaltens

Zur Feststellung des objektiven Abriebverhaltens wurde ein geeignetes Meßverfahren entwickelt. Zu diesem Zweck wurde eine Apparatur entworfen, die die Beanspruchung des Schleifkorns in der späteren Anwendung simuliert. Dabei wird eine

Körnung mit definierter Verteilung in konstanter Schichtdicke durch eine geeignete Mechanik gleichmäßig auf eine Gummiplatte aufgetragen, wobei die Dicke der Kornschicht variiert werden kann. Eine zweite Gummiplatte wird mit einem definierten Gewicht belastet und eine exakt festgelegte Strecke über das Kornbett bewegt.

Zur Beurteilung wird das Produkt vor und nach dem Reibetest einer Siebanalyse unterworfen, wobei die Fraktionen 0,3 bis 0,4 mm, 0,25 bis 0,3 mm, 0,2 bis 0,25 mm und kleiner als 0,2 mm bestimmt werden. Die

Reproduzierbarkeit dieser Methode liegt bei $\pm 5\%$.

3. Stabilität des Produktes

Die massenspektroskopische Untersuchung des fertigen Schleifmittels zeigte, daß unter den Testbedingungen (Vakuum, aufheizen bis 400°C im MS) bei der ausgearbeiteten Herstellungstechnologie keine nachweisbaren monomeren Anteile oder Lösungsmittelreste im Produkt verbleiben.

4. Einarbeitung des Abrasivums in die Seifengrundlage

Die Einarbeitung des Organosilicates in die Syndetgrundlage erfordert eine besondere Aufmerksamkeit, um die gleichbleibende Qualität des Produktes gewährleisten zu können.

Zunächst werden in einem geeigneten VA-Kessel, der mit einem Rührwerkzeug ausgestattet ist, bei 70°C die Rohstoffe der Syndet-Seifen-Grundlage nach entsprechender Vorschrift zusammengeschmolzen und unter Vakuum auf 30°C abgekühlt.

Dann wird über ein Spezialsystem unter Rühren das noch grobkörnige, poröse Organosilicat in die Grundlage eingesaugt und homogen verteilt. Danach

werden die Farbstofflösung sowie dezente Parfüm hinzugegeben und zur gleichmäßigen Verteilung gerührt. Anschließend muß das gesamte Produkt einem Spezialverfahren unterworfen werden, um die gewünschte Teilchengrößenverteilung unseres Abrasivumorganosilicates zu erhalten. Die Viskosität der Grundlage ist so eingestellt, daß ein Absetzen des Organosilicates während der Lagerung und bei Gebrauch durch den Patienten nicht eintritt. Es ist immer eine homogene Suspension garantiert.

4.1 Stabilität in der Seifengrundlage

Die Stabilität des Produktes in der Grundlage ist ausreichend groß. Es ist zwar ein geringer Lösungseffekt zu beobachten, doch beträgt er nach ca. 40 Tagen immer noch weniger als 0,1% und hat damit keine praktische Bedeutung. Eine Verringerung der abrasiven Wirkung durch Auflösungsvorgänge bei längerer Lagerung kann ausgeschlossen werden.

Präklinische und klinische Ergebnisse

1. Nachweis der toxikologischen Unbedenklichkeit

Die Eigenschaften des Produktes liegen zwischen denen der reinen Kieselsäure und der Dimethylpolysiloxane. Von beiden ist bekannt, daß sie toxikologisch völlig unbedenklich und daher lebensmittelrechtlich zugelassen sind, wenn sie bei Franck [12] für Silicone beschriebenen Voraussetzung entsprechen. Kieselgele werden therapeutisch zur Magen- und Darmentgiftung, in dermatologischen Präparaten und als retardierendes Agens in pharmazeutischen Präparaten eingesetzt. Die Methylpolysiloxane kommen — je nach Molekulargewicht bzw. Kettenlänge — als Additive von Speiseölen und Salben oder als Hilfsstoffe in der plastischen Chirurgie zur Anwendung. Die silicatischen Polykondensate sind chemisch weitgehend inert und

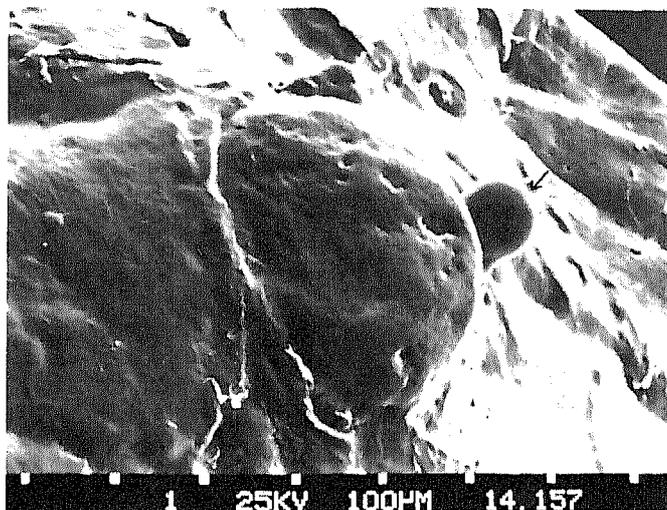


Abbildung 1 Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Komedoabdruckes vor der Abrasivbehandlung (→ Artefakt)

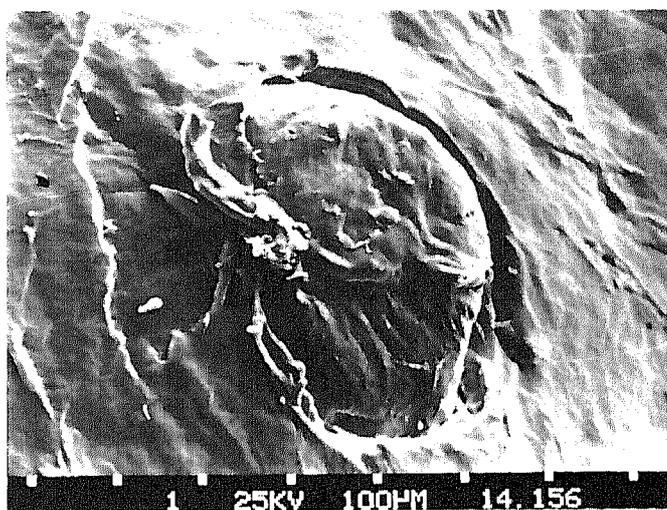


Abbildung 2 Elektronenmikroskopische Aufnahme desselben Komedos nach der Abrasivbehandlung

stabil. Erst längeres Erhitzen auf Temperaturen über 300°C führt zu nachweisbarer Abspaltung der Methylgruppe.

In wäßrigen Lösungen, vor allem über einem pH-Wert von 9, findet allmählich eine Depolymerisation statt, wobei kleinere Einheiten aus dem silicatischen Netzwerk herausgelöst werden. Ähnliche Reaktionsprodukte kommen jedoch auch im Trinkwasser, in Siliconöl und Harzen vor und können als unbedenklich betrachtet werden.

2. Verträglichkeit

2.1 Hautverträglichkeit bei 20 hautgesunden Probanden

20 hautgesunde Probanden haben sich einmal täglich 14 Tage lang das Gesicht mit dem Fertigprodukt gewaschen. Nach 3, 6, 9, 12 und 15 Tagen wurde von einem Prüfarzt eine Kontrolle durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Hautunverträglichkeit. 2 Probanden beobachteten eine Austrocknung der Haut mit leichter Schuppung [14].

2.2 Verträglichkeit des fertigen Produktes bei Patienten mit Acne comedonica und mit leichter Acne papulopustulosa

Das Fertigprodukt wurde 4 Wochen lang von 156 Patienten 2mal täglich angewendet. Die Prüfarzte beurteilten die Verträglichkeit 139mal mit „gut“ und „sehr gut“, 7mal mit „mäßig“ und 3mal mit „schlecht“. Die Patienten beurteilten die Verträglichkeit 131mal mit „gut“ und „sehr gut“, 11mal mit „mäßig“ und 6mal mit „schlecht“.

Als Begleiterscheinung wurden 17mal Hautrötung, 10mal Brennen und 17mal Hautschuppung angegeben. Allergien, urtikarielle Erytheme oder andere Unverträglichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet [15].

2.3 Epikutantestung mit dem Fertigprodukt

Die Epikutantestung wurde bei 50 Patienten durchgeführt, wovon 19 Ekzematiker waren. Nach der Anwendung nach 24 bzw. 48 Stunden

wurde weder eine positive noch eine zweifelhafte Reaktion beobachtet, so daß sich in diesem Test kein Hinweis für eine primär irritative Wirkung oder die Auslösung einer bestehenden Allergie durch die Inhaltsstoffe des Fertigproduktes feststellen ließ [16].

3. Nachweis der abrasiven Wirkung

Zum Nachweis der abrasiven Wirkung wurden Hautabdrücke vor und nach Behandlung mit dem Fertigprodukt angefertigt. Die Hautabdrücke wurden mit Dentalkautschuk und nachfolgender Ausgießung mit Kunstharzen durchgeführt [13]. Von den Abdrücken wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen gemacht*.

Aus den Abbildungen 1 und 2 ist zu erkennen, daß die Behandlung mit dem Fertigprodukt Komedonen öffnet und damit zur Therapie der Akne beiträgt.

* durchgeführt von H. Brennenstuhl, Fachhochschule für Technik, Esslingen

Diskussion

Der Entwicklung eines Abrasivtherapeutikums zur Behandlung der Komedonenakne sind enge Grenzen gesetzt. Auf der einen Seite ist das verletzbare Organ Haut zu schützen, auf der anderen Seite steht das anvisierte Ziel, die Komedonen zu öffnen und die Haut schonend zu reinigen. Lösliche Abrasivkristalle organischer und anorganischer Natur lassen zwar eine übermäßige Beanspruchung der Haut durch Manipulation des Aknepatienten aufgrund ihrer Lösungseigenschaften unwahrscheinlich erscheinen; allerdings wird die Anwendung durch mögliche Unverträglichkeiten und Resorptionsprozesse stark eingeschränkt. Die Optimierung des Organosilicatorns auf dieses Ziel scheint — wie beschrieben — gelingen. Das Partikel ist weich (zerreibbar) und trotzdem inert. Darüber hinaus flotieren die zerriebenen Partikel aufgrund der Materialeigenschaften im Seifenschäum und scheinen nach dem Abrasivvorgang aufgelöst. Die erwar-

tete, gute dermale Verträglichkeit konnte in klinischen Studien belegt werden. Es werden umfangreichere Untersuchungen folgen, die die klinische Wirksamkeit bei der Acne comedonica und den leichten Formen der Acne papulo pustulosa prüfen.

Literatur

- [1] Plewig G., A. M. Kligman: Acne, morphogenesis and treatment. Springer, 1975
- [2] Kellum R. E.: Acne vulgaris. Studies in pathogenesis relative irritancy of free fatty acids C₂ to C₁₆. Arch. Derm. 97, 722—726 (1968)
- [3] Hägele W., H. Schaefer, G. Stüttgen: Über die Bedeutung der Triglyceridspaltung durch *Corynebacterium acnes* für die Acne vulgaris. Arch. Derm. Forsch. 246, 328—334 (1973)
- [4] Turner et al.: Hydrozysäure. Nature 257, 680 (1975)
- [5] Tucker S. B., R. S. Rogers: Inflammation in acne vulgaris mechanism. Clin. Res. 25/3, 287 A (1977); J. invest. Derm. 68, 93—97 (1977)
- [6] Kligman A. M.: United States Patent 1479199, 1977
- [7] Noll W.: Chemie und Technologie der Silikone. Verlag Chemie, Weinheim 1968
- [8] Iller R. K.: The chemistry of silica. John Wiley and Sons, New York 1979
- [9] Scholze H., H. Schmidt, H. Böttner: Poröse Membranen und Adsorbentien — Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Stofftrennung. DOS 2925969, 27. 6. 1979
- [10] Unger K. K.: Porous Silica. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1979
- [11] Schmidt H., A. Kaiser: Untersuchungen zur Hydrolyse von Kieselsäurederivaten. Glas-techn. Ber. 34, 338—342 (1981)
- [12] Franck R.: Kunststoffe im Lebensmittelverkehr. Empfehlungen des BGA. C. Heymanns, Köln, Stand Januar 1982
- [13] Kassenbeck P., A. Neukirchner: Abdruckverfahren in der Raster-Elektronenmikroskopie und deren spezielle Anwendung auf dem Gebiet der Dermatologie. Fortschr. Med. 95, 776—781 (1977)
- [14] Kompa H.: Hautverträglichkeitstest mit Organosilikat bei 20 hautgesunden Probanden. (unveröffentlicht)
- [15] Kompa H.: Offene Studie zur Verträglichkeit und Akzeptanz von Organosilikat bei der Acne comedonica und der leichten Acne papulo-pustulosa. (unveröffentlicht)
- [16] Tronnier H.: Epikutantest mit Organosilikat. (unveröffentlicht)

Für die Verfasser: H. E. Kompa, Basotherm GmbH, Leipzigstraße 26, 7950 Biberach an der Riß

Buchbesprechung

Honorarkürzung und Regreß

Tips und Informationen für den Dermatologen zu einem aktuellen Thema

Dieses Büchlein von G. Filler, das besonders dem Anfänger in der Praxis einen Einblick in die Wege gibt, die eine Abrechnung im Laufe der Monate durchläuft, ist aber auch

für die schon länger in der Praxis arbeitenden Kollegen sicherlich ein sehr guter Hinweis auf mögliche Widersprüche sowie ein guter Berater bei Konflikten mit den Prü-

fungsausschüssen. Es wird als Information dankenswerterweise von der Firma Basotherm GmbH, 7950 Biberach a.d. Riss 1, Postfach 1254, ausgegeben.