
Neues Rezeptur-Formularium

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

Pharmazeutisches Laboratorium • Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH

Carl-Mannich-Straße 20
65760 Eschborn

Postfach 5360
65728 Eschborn

Telefax: 06196/928-330
E-Mail: nrf@govi.de
www.dac-nrf.de

Nennung von Lieferanten und Warenzeichen entspricht Kenntnisstand bei Redaktion und schließt andere Bezugsquellen und Produkte nicht aus. Informationen werden ohne Rücksicht auf eventuellen Patentschutz angegeben. Trotz größter Sorgfalt bei der Erstellung der Texte können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus der Angabe von Arzneistoffen und Rezepturen darf nicht geschlossen werden, dass diese pharmazeutisch oder medizinisch unumstritten wären. Verlag und NRF-Redaktion können deshalb weder eine juristische Verantwortung noch eine Gewährleistung oder irgendeine Haftung übernehmen.

© 2006 GOVI

Stand: 13.07.2009

Rezepturhinweise: Farbstoffe

Relevante NRF-Monographien und -Texte:

- Ethacridinlactat-Monohydrat-Lösung 0,25 % mit Lidocain 0,5 %, NRF 7.7.
- Ethanolhaltige Ethacridinlactat-Monohydrat-Lösung 0,05 oder 0,1 %, NRF 11.8.
- Ethanolhaltige Fuchsin-Lösung 0,5 %, NRF 11.26.
- Ethanolische Fuchsin-Stammlösung 5 %, NRF S.1.
- Methylrosaniliniumchlorid-Lösung 0,1 % / 0,5 %, NRF 11.69.
- Ethanolhaltige Eosin-Dinatrium-Lösung 0,5 % / 1 % / 2 %, NRF 11.94.
- Wässrige Eosin-Dinatrium-Lösung 0,5 % / 1 % / 2 %, NRF 11.95.
- Fluorescein-Natrium-Augentropfen 0,25 % / 0,5 % / 1 % / 2 %, NRF 13.3.
- Methylenblau-Augentropfen 0,5 % / 1 %, NRF 13.4.
- Allgemeine Hinweise I.5. Obsolete bzw. umstrittene Rezepturen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Tab. I.5.-1
- Allgemeine Hinweise I.6. Dermatika – Zubereitungen zur kutanen Anwendung, Tab. I.6.-1

Relevante Rezepturhinweise im Internet (www.dac-nrf.de):

- Acriflavin
- Bengalrosa zur Anwendung im Auge
- Castellanische Lösung
- Chinolinol, Chinolinolsulfat und Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
- Chlorophyll
- Diacetylaminoazotoluol
- Eisenoxid zur Färbung
- Eosin zur Anwendung auf der Haut
- Ethacridinlactat zur Anwendung auf der Haut
- Farbstoffe zur Endoskopie
- Kariesdetektor
- Methylthioniniumchlorid (Methylenblau)
- Quecksilber zur Anwendung auf der Haut
- Toloniumchlorid (Toluidinblau)
- Umstrittene Rezepturen und Nischenarzneimittel
- Zusatzstoffe nach Lebensmittelrecht

Wirkung / Anwendung:

Siehe NRF und Standardliteratur.

Physikalische, chemische, galenische Eigenschaften:

Siehe NRF und Standardliteratur.

1 Definitionen und Differenzierungen

Farbstoffe in Arzneimitteln sind nicht zwingend Arzneimittelfarbstoffe. Zu unterscheiden sind u. a.:

- Arzneimittelfarbstoffe, die „Bei der Herstellung von Arzneimitteln im Sinne des § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes ... zur Färbung ... verwendet werden“ (29),
- gefärbte Wirkstoffe, z. B. Medizinische Kohle, Ethacridinlactat-Monohydrat, Iod, Methylthioniniumchlorid, Mitomycin oder Dithranol, und
- gefärbte sonstige Bestandteile, die nicht zur Färbung zugesetzt werden, z. B. Gelbes Vaseline oder die zahlreichen Hilfsstoffe, die als Pulver, Suspensionen, Emulsionen, Salben und Cremes, durch Brechung, Streuung und Reflektion des Lichts weiß aussehen.

Insofern kann z. B. Calciumcarbonat fallweise Arzneimittelfarbstoff, sonstiger Hilfsstoff oder Wirkstoff sein.

2 Arzneimittelfarbstoffe

In Umsetzung der Richtlinien 2001/82/EG und 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung jeweils eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel und für Humanarzneimittel wurde die Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) novelliert (27, 29). Gegenüber der Positivliste der alten AMFarbV wurde die Zahl der theoretisch auch für die in der Apotheke hergestellten, nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln durch Verweis auf lebensmittelrechtliche Forderungen stark erweitert und die Bedingungen insofern den Fertigarzneimitteln angeglichen (29). Unterschiede bestehen jedoch hinsichtlich der allergenen Risiken bestimmter Azofarbstoffe zwischen den Kennzeichnungsvorgaben gemäß Zulassungsforderungen (28) und Arzneimittel-Warnhinweisverordnung (AMWarnV).

2.1. Als Rezeptursubstanzen erhältliche Arzneimittelfarbstoffe

Praktisch ist die Apotheke auf solche Lebensmittelfarbstoffe/Arzneimittelfarbstoffe angewiesen, die mit einem validen Prüfzertifikat nach ApBetrO angeboten werden.

2.1.1 Praktisch unlösliche Arzneimittelfarbstoffe

Es werden angeboten

als Pigmente:

- Eisenoxid, gelb (E 172) (30),
- Eisenoxid, rot (E 172) (15, 30),
- Eisenoxid, schwarz (E 172) (15),
- Kohle, Medizinische (E 153) (15, 30),
- Titandioxid (E 171) (15, 30),

als Isoalloxazinfarbstoffe:

- Riboflavin bzw Lactoflavin (E 101) (15, 30).

2.1.2 Wasserlösliche Arzneimittelfarbstoffe

Es werden angeboten

als Azofarbstoffe:

- Azorubin bzw. Carmoisin (E 122) (15),
- Brillantschwarz BN (E 151) (15),

- Cochenillerot A bzw. Ponceau 4R (E 124) (15),
 - Cochenillerot A in wässrig-propylenglycolischer Lösung (E 124) (30),
 - Gelborange S (E 110) (15),
 - Tartrazin (E 102) (15),
- als Indigoidfarbstoffe:
- Indigotin I bzw. Indigo-Karmin bzw. Indigocarmin I (E 132) (15),
- als Chinophthalonfarbstoffe:
- Chinolingelb (E 104) (15, 30),
- als Xanthenfarbstoffe:
- Erythrosin (E 127) (15),
- als Triarylmethanfarbstoffe:
- Patentblau V (E 131) (15, 30),
 - Patentblau V in wässrig-propylenglycolischer Lösung (E 131) (30),
- als Isoalloxazinfarbstoffe:
- Riboflavin-5-phosphat (E 101a) (15),
- als Porphyrinfarbstoffe:
- Natriumkupferchlorophyllin (E 141) (30),
- als Carotinoide (wasserdispergierbar):
- Beta-Carotin bzw. β -Carotin (10 %, mikroverkapselt) (E 160a) (15, 30),
- als Mischungen:
- Tartrazin mit Cochenillerot A in wässrig-propylenglycolischer Lösung (E 102, E 124) (30),
 - Tartrazin mit Patentblau V in wässrig-propylenglycolischer Lösung (E 102, E 131) (30).

2.1.3 Öllösliche Arzneimittelfarbstoffe

Es werden angeboten

als Porphyrinfarbstoffe:

- Kupferchlorophyll als Paste (E 141) (15),

als Carotinoide:

- Beta-Carotin als ölige Lösung (E 160a) (30).

3 Gefärbte Wirkstoffe in Humanmedizin und Tiermedizin

Azofarbstoffe und gefärbte Quecksilberverbindungen sind als Wirkstoffe obsolet. Mit „Farbstoffen“ zur antiinfektiven Lokalanwendung sind vorwiegend antimikrobiell wirkende organische Wirkstoffe aus den Klassen der Acridine, Thiazine, Xantheme und besonders der kationischen Triarylmethanfarbstoffe gemeint. Siehe jeweils die o. g. Rezepturhinweise. Beschränkungen ergeben sich vor allem durch

- Probleme mit der pharmazeutisch erforderlichen Qualität,
- die Nutzen/Risiko-Abwägung bzw. Bedenklichkeit bestimmter Farbstoffe und
- Unverträglichkeiten.

3.1 Anwendung in der Dermatologie und HNO-Heilkunde

Zahlreiche „Farbstoffe“ werden zur antiinfektiven Lokalbehandlung angewendet.

3.2 Anwendung in der Ophthalmologie

Farbstoffe sind in der Ophthalmologie sowohl zu diagnostischen Zwecken als auch als Therapeutika gebräuchlich (14). Mit Methylenblau, Bengalrosa und Fluorescein stehen als unbedenklich geltende Farbstoffe zur Verfügung, auch wenn es Probleme mit der pharmazeutischen Qualität der Rezeptursubstanz gibt. In älteren Quellen finden sich zwar Belege über die therapeutische Anwendung von Methylviolett und Brillantgrün am Auge (13), aus nachgenannten Gründen kommt die rezepturmäßige Herstellung jedoch nicht in Frage. Eine pH-Einstellung auf

Isohydrie (pH 7,4) würde zudem zur Ausfällung des Methylrosaniliniumchlorid bzw. zur Inaktivierung des Brillantgrün durch reversible Umsetzung zur Leukoverbindung führen.

3.3 Anwendung in der Gynäkologie

2-prozentige Toloniumchlorid-Lösung wird bei der Toluidinblau-Probe (Collins-Test) angewendet. Die Chromopertubation zur Prüfung der Durchlässigkeit der Eileiter wird oft mit Methylthioniniumchlorid ausgeführt. Umstritten ist die vaginale Anwendung des Methylrosaniliniumchlorid (36, 37).

3.4 Anwendung in der Zahnmedizin

Triarylmethanfarbstoffe, wie der Xanthen- bzw. Rhodaminfarbstoff Sulforhodamin und Fuchsin, sind als Kariesdetektoren angewendet worden (52), andere, wie Patentblau V und der Xanthenfarbstoff Erythrosin, als Plaquerevelatoren (52).

3.5 Anwendung in der Veterinärmedizin

Als „Altarzneimittel“ waren vor dem Arzneimittelgesetzes von 1976 (AMG) Methylviolett für die Anwendung ohne Wartezeit bei Vieh und Haustieren und Malachitgrün zur Prophylaxe und Therapie von Fischkrankheiten registriert gewesen. Allerdings ist kein kationischer Triarylmethanfarbstoff in einen der Anhänge I bis III der EWG-Verordnung 2377/90 aufgenommen worden, was EU-weit die Anwendung bei Lebensmitteltieren verbietet. In Deutschland konnte jedoch noch bis Januar 2006 Malachitgrün als standardzugelassenes Fertigarzneimittel zur Behandlung des Laichs von Speisefischen in Verkehr gebracht werden (35). Neben Malachitgrün wurden auch Kristallviolett und Brillantgrün in Speisefischen gefunden (39, 45, 47).

Die Triarylmethanfarbstoffe Malachitgrün, Brillantgrün, Kristallviolett, Methylviolett und Rosaniliniumchlorid werden gegen Parasiten, Pilzbefall und bakterielle Infektionen bei Zierfischen und Zierfischeiern angewendet (40, 51). Diese nicht verschreibungspflichtigen Farbstoffe sind gemäß § 4 der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel dann freiverkäuflich, wenn sie zur Anwendung bei Zierfischen und den anderen dort bezeichneten „Heimtieren“ bestimmt sind. Deshalb dürfen sie gemäß § 60 AMG ohne Zulassung und ohne Sachkenntnis auch im Versandhandel vermarktet werden. Es ist zweifelhaft, ob die als Grundstoffe der Arzneimittel für Heimtiere verwendeten Farbstoffe relevanten Qualitätsnormen entsprechen.

4 Rezeptierbarkeit nach pharmazeutischer Qualität und Unbedenklichkeit

Ob antimikrobiell wirkende, farbige organische Wirkstoffe ohne Weiteres rezeptiert werden können, hängt davon ab, ob sie in angemessener Qualität mit Prüfzertifikat erhältlich sind und gemäß Nutzen/Risiko-Beurteilung unbedenklich sind.

4.1 Qualität der Ausgangsstoffe

Der Frage, ob die Anwendung einer Rezeptur pharmakologisch-toxikologisch vertretbar ist, muss primär die Bestätigung vorausgehen, dass die Rezeptur pharmazeutisch einwandfrei hergestellt werden kann. Einige Farbstoffe können nicht ohne Weiteres rezeptiert werden, weil sie nicht mit Prüfzertifikat erhältlich sind.

4.1.1 Ausnahmen in der Diskussion

Geht es nur um einzelne nicht normenkonforme Qualitätsmerkmale, müssen die Abweichungen pharmazeutisch begründet und bewertet werden, und zusätzlich müssen die Abweichungen bei der Nutzen/Risiko-Beurteilung des Farbstoffes berücksichtigt werden. An solche Ausnahmen sind strenge Maßstäbe anzulegen, Kosten sollten primär keine Rolle spielen. Sicherlich ist dabei z. B. ein zu hoher Wassergehalt einer Rezeptursubstanz anders zu bewerten als potenziell toxikologisch relevante Verunreinigungen. Es ist deshalb umstritten, ob und unter welchen Umständen es zu

vertreten ist, in Ausnahmefällen eine Substanz trotz eines nicht konformen Qualitätsmerkmals als Wirkstoff anzuwenden. Vgl. Punkt 5.5.1.

4.2 Nutzen/Risiko-Abwägung in der Humanmedizin

Auch wenn in angemessener Qualität erhältlich, dürfen bestimmte, seit über 100 Jahren lokal angewendete (1) Triarylmethanfarbstoffe überhaupt nicht, bei bestimmten Indikationen nicht oder nur mit Einschränkungen rezeptiert werden. Die Nutzen/Risiko-Beurteilung hat individuell zu erfolgen. So gelten auch die noch im NRF mit Rezepturen vertretenen Triarylmethanfarbstoffe, Methylrosaniliniumchlorid und Fuchsin, nicht als völlig „unbedenklich“ (2). Die Indikation ist streng zu stellen. Zu beachten sind:

- Beschränkung der Anwendungskonzentration (vgl. NRF-Monographien und -Tabelle I.6.-1),
- Beschränkungen bei der Indikation, der Art und Lokalisation der Anwendung und der Anwendung bei Kindern,
- Berücksichtigung therapeutischer Alternativen.

4.2.1 Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt

Die Kommunikation mit dem verschreibenden Arzt ist bei Farbstoff-Rezepturen wichtig, weil in Beiträgen in dermatologischen Zeitschriften die Behandlung mit Farbstoffen z. T. nicht ausreichend problematisch dargestellt wird (11) und vor allem auf den Aspekt der erforderlichen pharmazeutischen Qualität nicht eingegangen wird. So können die kationischen Triarylmethanfarbstoffe als wirksame Dermatika gelten, sind aber aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen und Qualitätsmängeln umstritten (1, 10). Rezepturen der kationischen Triarylmethanfarbstoffe werden deshalb grundsätzlich als Mittel der zweiten Wahl angesehen. Beispielsweise erscheint vielen Ärzten ihre Anwendung bei Windeldermatitis (46) oder in der Mundhöhle nicht gerechtfertigt, wenn therapeutische Alternativen (z. B. Nystatin-Zubereitungen) ohne Begründung abgelehnt werden oder wenn Kostenüberlegungen mit in die Entscheidung einfließen.

4.2.2 Dokumentation

Nicht nur bei zweifelhaften Rezepturen empfiehlt sich die Dokumentation der Nutzen/Risiko-Beurteilung. In Abhängigkeit vom gesundheitlichen Risiko und einer eventuellen zusätzlichen Einschränkung bei der pharmazeutischen Qualität ist die Beurteilung durch Aufzeichnungen seitens der Apotheke und/oder durch schriftliche ärztliche Stellungnahme zu dokumentieren. Hierzu eignen sich die im NRF dafür vorgesehenen Formblätter nach Abb. I.5.-1 in NRF-Abschnitt I.5.

5 Rezeptierbarkeit bestimmter „Farbstoffe“ als Wirkstoffe

Bestimmte, vorwiegend antimikrobiell wirkende organische Wirkstoffe aus den Klassen der kationischen Triarylmethanfarbstoffe, aber auch Acridin-, Thiazin- und Xanthenfarbstoffe sind spezifisch zu beurteilen.

5.1 Brillantgrün

Brillantgrün (Synonym: Malachitgrün G) ist nicht als Ausgangsstoff mit Prüfzertifikat nach DAC erhältlich. Bei den „Grünfarbstoffen“ Brillant- und Malachitgrün ist synthesebedingt besonders mit Schwermetallverunreinigung zu rechnen (4, 46). Die Rücknahme von Brillantgrün-Lösungen aus dem NRF mit der Ergänzungslieferung 1996 erfolgte, weil die pharmakologisch-toxikologische Nutzen/Risiko-Abwägung wegen anhaltender Probleme mit der pharmazeutisch erforderlichen Qualität negativ ist.

5.1.1 Anwendung

Brillantgrün wurde früher als rezeptierbares Antiinfektivum in dermatologischen Therapieleitlinien genannt (21, 31), diese wurden jedoch diesbezüglich aktualisiert (22, 32). Brillantgrün wird in der

HNO-Medizin als austrocknender, antimykotisch und antibakteriell wirkender, sauer reagierender Wirkstoff neben Fuchsin und Methylrosaniliniumchlorid empfohlen. Es kann u. a. durch einen anderen Triarylmethanfarbstoffe ersetzt werden. Brillantgrün wurde für Gehörgangspinselungen durch ein Missverständnis (20) als Ersatzstoff für Fuchsin (Castellani-Lösung) vorgeschlagen (19).

5.2 Malachitgrün

Malachitgrün dürfte wie Brillantgrün synthesebedingt hohe Schwermetallrückstände enthalten. Trotz der Monographien im Arzneibuch der DDR (34) und den Standardzulassungen (35) hat Malachitgrün seit Jahrzehnten in der Humanmedizin keine Rolle mehr gespielt.

5.3 Fuchsin

Fuchsin steht in geeigneter Qualität zur Verfügung (15, 30). Wichtig ist die Prüfung auf freie aromatische Amine (16–18). Ein z. T. relativ hoher Mindergehalt ist durch eine „Faktorisierung“ der Einwaage nach NRF-Abschnitt I.2.1.1. zu berücksichtigen. Das in Rezeptursubstanz üblicherweise enthaltene Parafuchsin (synonym C.I. Basic Red 9; IUPAC: 4,4'-(4-Iminocyclohexa-2,5- dienylidenmethylen)dianilinderhydrochlorid) ist in der Technischen Regel für Gefahrstoffe gelistet (24, 55). Aufgrund von Verunreinigungen kann es zu Engpässen bei der Rezeptursubstanz kommen.

5.3.1 Anwendung

Die Ethanolhaltige Fuchsin-Lösung 0,5 %, NRF 11.26. ist vor allem deshalb publiziert worden, um den „Abschied“ von den umstrittenen Castellani-Lösungen (8) in der Dermatologie zu erleichtern. Indirekt, über den Terminus „Castellani-rot“, wird Fuchsin in Therapieleitlinien der HNO-Medizin erwähnt (23). Versuchsweise wird Fuchsin auch in der zahnärztlichen Praxis als „Kariesdetektor“ angewendet.

5.4 Methylviolett

Für Methylviolett (Synonyme: Gentianaviolett B, blaues Pyoktanin[®]) besteht keine zeitgemäße Prüfvorschrift [cave Aussagekraft nicht amtlicher Prüfvorschriften! (6)]. Die Qualität der Substanz ist deshalb zweifelhaft. Die Methylviolett-Vorschriften sind aufgrund dessen im NRF gestrichen worden. Der Hauptbestandteil des Methylviolett ist Methylrosaniliniumchlorid, das in reiner Form als Rezeptursubstanz im Europäischen Arzneibuch monographiert ist. Steht Methylrosaniliniumchlorid in Arzneibuchqualität zur Verfügung, ist Methylviolett nach Arztrücksprache dadurch zu ersetzen (vgl. NRF-Vorschrift 11.69.).

5.4.2 Anwendung

Für Methylviolett ist im Zusammenhang mit der Nachzulassung eine Negativmonographie für die therapeutische Anwendung in der Veterinärmedizin publiziert worden (7). Rezeptursubstanz ist nicht erhältlich, deshalb wurden Therapieleitlinien, in denen „Pyoktanin“ noch als rezeptierbares Antiinfektiosum genannt war (31), aktualisiert (32). Methylviolett ist entbehrlich, es kann nach Rücksprache mit dem Arzt durch Methylrosaniliniumchlorid ersetzt werden (vgl. NRF-Vorschrift 11.69.).

5.5 Methylrosaniliniumchlorid

Wegen des hohen Wassergehaltes bis zu 10 % ist eine Kompensation durch Faktorisierung der Einwaage erforderlich, vgl. NRF-Abschnitt I.2.1.1. Methylrosaniliniumchlorid (Synonyme: Gentianaviolett, Kristallviolett) kann synthesebedingt homologe Verbindungen (insbesondere Pentamethylrosaniliniumchlorid), aromatische Amine einschließlich des kanzerogenen 4,4'-Bis-(dimethylamino)-benzophenon (Michlers Keton) (24–26) sowie Schwermetalle (4, 46) als Verunreinigungen enthalten, auf die nach den Monographien des Europäischen Arzneibuches und der Vorläufermonographie im DAC 2005 zu prüfen ist. Methylrosaniliniumchlorid ist streng

genommen das reine Hexamethyl-p-rosaniliniumchlorid, während Methylviolett nennenswerte Mengen der homologen Pentamethyl- und Tetramethyl-Verbindungen enthält. Verwirrend ist der nicht immer richtige Gebrauch dieser Bezeichnungen sowie die Tatsache, dass die Monographie der Ph. Eur. in Methylrosaniliniumchlorid bis zu 10 Prozent Pentamethyl-p-rosaniliniumchlorid zulässt, aber praktisch kein Tetramethyl-p-rosaniliniumchlorid. Während das US-amerikanische Arzneibuch relativ bescheidene Forderungen stellt, können die strengen Reinheitsprüfungen des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur. 6.0) zurzeit von keiner gehandelten Substanz gehalten werden. Mit nur geringen Abweichungen zertifizierte Substanz kann u. U. einer Nutzen/Risiko-Beurteilung unterzogen werden (54). In diesem Zusammenhang sind nach völlig unzulänglichen veralteten Monographien geprüfte und nicht für humanmedizinische Zwecke angebotene Methylrosaniliniumchlorid-Lösungen sowie Methylviolett-Substanz für Rezepturzwecke jedoch indiskutabel.

5.5.1 Umstrittene Eignung nicht arzneibuchkonformer Substanz

Seit Mitte 2008 bietet ein Lieferant nach jahrelangen Problemen wieder Rezeptursubstanz an, allerdings mit dem deutlichen Hinweis im Prüfzertifikat, dass die 0,1-Prozent-Konzentrationsgrenze des Arzneibuchs für verwandte Substanzen geringfügig überschritten wird (15, 53). Dies stellt eine „Verbesserung“ gegenüber z. T. schlechteren technischen Substanzen dar, wenn diese aufgrund fragwürdiger, zwischen Arzt und Apotheker getroffener individueller Entscheidung verwendet werden. Zur Beurteilung eventueller, durch die Qualitätsabweichung bedingter gesundheitlicher Risiken sind allerdings weitergehende Informationen wünschenswert, z. B.

- der Ausschluss, dass 4,4'-Bis-(dimethylamino)-benzophenon (Michlers Keton) einen nennenswerten Anteil an den Verunreinigungen hat (liegt üblicherweise unter 0,1 %),
- die Quantifizierung des Anteils, den das homologe Tetramethyl-p-rosaniliniumchlorid an den verwandten Substanzen bzw. Verunreinigungen hat (identisch mit „Verunreinigung A“),
- ein Vergleich mit Substanzen, die in den USA und Kanada nach dortigen (abweichenden) Arzneibuchvorgaben medizinisch angewendet werden.

5.5.2 Anwendung

Die Anwendung der NRF-Rezeptur 11.69. wurde früher in Therapieleitlinien zur Candidosebehandlung genannt (21), aktuell jedoch dort nicht mehr erwähnt (22), wohl aber zur antiinfektiven Behandlung (56, 57) bei der Neurodermitis. Die Weltgesundheitsorganisation WHO stuft die preiswerte Methylrosaniliniumchlorid-Lösung 0,5 % zur kutanen Anwendung als unverzichtbares Arzneimittel ein (33). In den USA und Kanada wird Methylrosaniliniumchlorid zwar im amtlichen Informationstext als nicht spezifisch bei Kindern untersucht angegeben, jedoch seine Anwendung bei Kindern in der Mundhöhle und zur Brustwarzenpflege in der Stillzeit genannt (36, 38). Neben der Hautbehandlung mit relativ konzentrierten Lösungen und Cremes (37) wird dort auch die vaginale Anwendung bei Candidainfektion empfohlen (36).

5.5.3 Ersatz durch Eosin-Dinatrium

Der pharmakologisch weniger umstrittene Fluoresceinfarbstoff Eosin-Dinatrium (9) hat in geeigneter Zubereitung eine austrocknende und antibakterielle Wirkung, aber wohl kaum eine nennenswerte antimykotische Wirkung, vgl. NRF-Monographien 11.94. und 11.95.

5.6 Eosin-Dinatrium

Eosin-Dinatrium ist als Ausgangsstoff mit Prüfzertifikat erhältlich (15). Vgl. NRF-Monographien 11.94. und 11.95.

5.7 Fluorescein-Dinatrium

Fluorescein-Dinatrium ist wegen sehr strenger Forderungen an die Reinheit zurzeit nicht als Ausgangsstoff mit Prüfzertifikat erhältlich.

5.8 Methylthioniniumchlorid

Methylthioniniumchlorid ist wegen strenger Forderungen an die Reinheit zurzeit nicht als Ausgangsstoff mit Prüfcertifikat konform zu Arzneibuch oder DAC erhältlich.

6 Inkompatibilitäten

Verantwortlich für Unverträglichkeiten sind insbesondere Effekte im Zusammenhang mit pH-Wert und Salzbildung.

6.1 Einflüsse des pH

Bei den Triarylmethanfarbstoffen wird die Wirkung im Säuren schwächer. Deshalb ist insbesondere bei den deutlich sauer reagierenden Farbstoffen z. T. versucht worden, den pH durch eine definierte Menge einer schwachen Base (Natriumhydrogencarbonat) näher an den Neutralbereich zu bringen (1, 12). Hier kann es aber zu Fällungen kommen. Brillantgrün wandelt sich im neutralen bzw. basischen Milieu in einer Molekülreaktion allmählich zur antimikrobiell unwirksamen Leukoverbindung um. Diese reversible chemische Reaktion ist beispielsweise an der langsamen Entfärbung einer Weichen Zinkpaste zu erkennen, in die eine Brillantgrün-Lösung eingearbeitet worden ist. Von entsprechenden Rezepturen ist u. a. aus diesem Grund abzuraten.

6.2 Ionische Unverträglichkeiten

Nach Angaben aus der Praxis bricht die Emulsion einer Lanette-Creme bei Einarbeitung von Brillantgrün in 0,5-prozentiger Konzentration. Vermutlich zeigt das in Lanette N enthaltene Natriumalkylsulfat eine Unverträglichkeit mit dem kationischen Anteil in Brillantgrün. Somit bilden sich schwerlösliche oder unlösliche Neutralsalzkomplexe, die das Brillantgrün in seiner aseptischen Wirkung vermutlich wesentlich mindern und zu einem Brechen der Salbe führen. Eine solche unerwünschte Ionen-Reaktion ist auch bei anderen kationischen Triarylmethanfarbstoffen wahrscheinlich. Als Alternativen sollten nichtionische Cremegrundlagen verwendet werden.

7 Ökologische Probleme und Anwendungen außerhalb des Arzneimittelbereiches

Ökologische Probleme sind vor allem durch das früher verwendete, Quecksilber-haltige Merbromin und besonders kationische Triarylmethanfarbstoffe, wie Methylrosaniliniumchlorid, Brillantgrün und vor allem Malachitgrün bekannt. Vor allem Malachitgrün aus legaler und illegaler Anwendung in der Fischzucht wird häufig in Oberflächengewässern gefunden (41, 42, 43, 51).

7.1 Stempelfarbe in der Fleischschau

Methylviolett war über lange Zeit zur Kennzeichnung von Schlachtfleisch vorgeschrieben, ist aber zwischenzeitlich dafür in der EU und in der Schweiz verboten (44, 49, 50).

Literatur:

- (1) Schönfeld, W., Entwicklung, Klinisches und Experimentelles über die Behandlung mit Anilinfarbstoffen in der Dermatologie, Med. Klin. 45 (1950) 385–388.
- (2) Siehe Literaturangaben in NRF-Monographien 11.26. und 11.69.
- (3) Arzneimittelkommission Deutscher Apotheker, Obsolete NRF-Rezepturen, Pharm. Ztg. 142 (1997) 586.
- (4) Ali, S. L., Albert, K., Schwermetalle in antimyketischen Farbstoffen, Pharm. Ztg. 133/Heft 33 (1988) 28–29.
- (5) Siehe zurückgezogene NRF-Monographien 11.67., 11.68., 11.70., S.14. und S.15. und dort angegebene Literatur.
- (6) Caelo-Prüfvorschrift Nr. 4423, www.caelo.de.
- (7) Aufbereitungskommission F beim Bundesgesundheitsamt / Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Monographie: Methylviolett, BAnz. Nr. 84, S. 1987 vom 4.5.1988.

- (8) Fluhr, J. W., Gloor, M., Alternativvorschläge für die obsoleten Rezepturen Solutio Castellani und Fabry Spiritus, Akt. Dermatol. 23 (1997) 252–256.
- (9) Fischer, H., Reimann, H., Eosin vielleicht überflüssig, aber nicht bedenklich, Pharm. Ztg. 145 (2000) 509–510.
- (10) Kramer, A. et al., Antiseptika im Kampf mit den Keimen, Pharm. Ztg. 145 (2000) 87–94.
- (11) Höger, P. H., Topische Antibiotika und Antiseptika, Hautarzt 49 (1998) 331–347.
- (12) Apotheke des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek, Monographien: Kristallviolett-Lösung 0,1 % und Kristallviolett-Lösung 0,3 %. In: ADKA Service-Abteilung (Hrsg.), Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. Formularium hospitalis, Loseblattsammlung auf dem Stand der 3. Ergänzungslieferung 1998. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- (13) Steinke, G., Skinner F. S., Antiinfektiöse Mittel. In: Dolder, R., Skinner, F. S. (Hrsg.), Ophthalmika, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1990, S. 62.
- (14) Dolder, R., Skinner, F. S., Ophthalmika, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1990.
- (15) Fagron GmbH & Co. KG, 22885 Barsbüttel.
- (16) Arzneimittelkommission Deutscher Apotheker, Aromatische Amine in Fuchsin, Pharm. Ztg. 144 (1999) 3092.
- (17) Albert, K., Aromatische Amine in Fuchsin, Pharm. Ztg. 144 (1999) 3044–3049.
- (18) Albert, K., Fuchsin in DAC-Qualität lieferbar, Pharm. Ztg. 145 (2000) 2784.
- (19) Michel, O., Therapieziel „Trockenlegung“ – Das chronisch „laufende Ohr“, HNO-Nachrichten 5 (2001) 38–42.
- (20) Reimann, H., Castellani-Lösung – rot, farblos oder grün?, Pharm. Ztg. 146 (2001) 4135–4136.
- (21) Seebacher, C., Leitlinien der Dt. Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft: Candidose der Haut, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/005 Entwicklungsstufe 1, Aktualisierungsstand: 24.11.2000; zurückgezogen: siehe (22).
- (22) Seebacher, C., Leitlinien der Dt. Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft: Candidose der Haut, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/005 Entwicklungsstufe 1+IDA, Letzte Überarbeitung: 15.9.2005, www.awmf-online.de, Rubriken: Leitlinien-Datenbank – Bestehende aktuelle Leitlinien (Volltext) – 013 – 013/005 Candidose der Haut.
- (23) Ganzer, U., Arnold, W., Steinhoff, H.-J., Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Otorrhoe, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/046, Entwicklungsstufe 1, Letzte Überarbeitung: 16.5.1996, www.awmf-online.de, Rubriken: Leitlinien-Datenbank – Nicht aktualisierte Leitlinien – 017– 017/046 – Otorrhoe. Lesedatum: 6.5.2008.
- (24) Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz – BGIA, Sank Augustin: Liste der krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Stoffe, (Stand Juni 2009), Einträge: C.I. Basic Red 9, C.I. Basic Violet 3 (Kristallviolett), C.I. Basic Violet 3 mit $\geq 0,1\%$ Michlers Keton, <http://www.dguv.de/bgia/de/fac/kmr/kmr.pdf>. Lesedatum: 10.07.2009.
- (25) Kommission der EU, Einträge: C.I. Basic Violet 3. 4-[4,4'-bis(dimethylamino)benzhydrylidene]cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene]dimethylammoniumchlorid; C.I. Basic Violet 3 mit $\geq 0,1\%$ Michlers Keton; 4,4'-Bis-(dimethylamino)benzophenon; Malachitgrün Hydrochlorid; Malachitgrün Oxalat, Anhang VI, Teile 1–3 und Tabelle 3.1 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, www.baua.de, Rubriken: Informationen für die Praxis – Rechtsgrundlagen und Vorschriften – Rechtstexte Gefahrstoffe – EG-Verordnungen und EG-Richtlinien – Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die

- Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Lesedatum: 5.6.2009.
- (26) Ausschuss für Gefahrstoffe bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Begründungen zur Bewertung von Stoffen, Tätigkeiten und Verfahren als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend, Ausgabe: Juli 2005, C.I. Basic Violet 3 (Kristallviolett). CAS-Nr.: 48-62-9; Michlers Keton (4,4'-Bis-(dimethylamino)benzophenon, www.baua.de, Rubriken: – Themen von A-Z – Gefahrstoffe – Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) – Technische Regel für Gefahrstoffe 905. Lesedatum: 6.5.2008.
- (27) Richtlinie 2008/128/EG der Kommission vom 22. Dezember 2008 zur Festlegung spezifischer Reinheitskriterien für Lebensmittelfarbstoffe (kodifizierte Fassung); <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:006:0020:0063:DE:PDF>.
- (28) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Besonderheitenliste des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)/Version 1-09, März 2009 auf Basis der Excipients-Guideline (CPMP/463/00 Final, Juli 2003), der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung sowie umgesetzter nationaler Stufenplanmaßnahmen, www.bfarm.de, Rubriken: Arzneimittel – Zulassung, Registrierung und Risikoüberwachung/...mehr Information zum Bereich Arzneimittel – Hinweise zur Erstellung von Fach- und Gebrauchsinformation – Nationale Umsetzung der Excipients-Guideline (Besonderheitenliste)/Besonderheitenliste (Version 1-09) Stand: 12. März 2009. Lesedatum: 25.6.2009;
www.bfarm.de/cln_030/nn_424304/SharedDocs/Publikationen/DE/Arzneimittel/BSHL,templateId=raw,property=publicationFile.doc/BSHL.doc.
- (29) Arzneimittelfarbstoffverordnung – AMFarbV vom 17.10.2005, www.bgbportal.de/BGBL/bgb11f/bgb1105s3031.pdf (Nur-Lesefassung).
- (30) Caelo – Caesar & Loretz GmbH, 40721 Hilden.
- (31) Wienert, V., Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Proktologische Pharmakotherapie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/009, Entwicklungsstufe 1, letzter Aktualisierungsstand: 8.11.1999; zurückgezogen: siehe (32).
- (32) Wienert, V., Mlitz, H., Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie: Proktologische Pharmakotherapie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/009, Entwicklungsstufe 1, letzter Aktualisierungsstand: 12/2002, www.awmf-online.de, Rubriken: Leitlinien-Datenbank – Bestehende aktuelle Leitlinien (Volltext) – 013 – 013/009 Proktologische Pharmakotherapie.
- (33) WHO Expert Committee on Essential Medicines, Methylrosanilinium chloride (gentian violet). Aqueous solution: 0.5%. Tincture: 0.5%. In: World Health Organization (Hrsg.), Essential medicines, WHO Model List, 15th edition, March 2007, www.who.int, Rubriken: Publications – WHO Library database (Suchwort: „model“) – WHO model list of essential medicines: 15th edition, revised March 2007. Lesedatum: 25.6.2008.
- (34) Arzneibuch der DDR, Monographie: Malachitgrün, Zentr.bl. Pharm. 126 (1987) 641–642.
- (35) Standardzulassungen für Fertigarzneimittel, Monographie: Malachitgrünnoxalat ad us. vet. – Zulassungsnummer 2279.99.99, Textsammlung, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn / Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart; gestrichen mit der 10. Änderungsverordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 6.12.2004.
- (36) Mayo Foundation for Medical Education and Research, Gentian Violet (Topical Route), Gentian Violet (Vaginal Route), www.mayoclinic.com. Lesedatum: 5.5.2008.
- (37) N. N., Monographien: Basic Fuchsin, Gentian Violet, Gentian Violet Topical Solution, Gentian Violet Vaginal Cream. In: The United States Pharmacopeial Convention (Hrsg.), USP NF 2008. USP 31 – The United States Pharmacopeia / NF 26 – The National Formulary, Rockville 2007.

- (38) Newman, J., Handout #6: Using Gentian Violet, <http://www.gentlemothering.ca/Gentian%20violet-January%202005.pdf>, Lesedatum: 13.07.2009.
- (39) Andersen, W. C., Turnipseed, S. B., Karbiwnyk, C. M., Lee, R. H., Clark, S. B., Rowe, W. D., Madson, M. R., Miller, K. E., Quantitative and Confirmatory Analyses of Crystal Violet (Gentian Violet) and Brilliant Green in Fish, Laboratory Information Bulletin No. 4395, Vol. 23 (2007), <http://www.fda.gov/Food/ScienceResearch/LaboratoryMethods/DrugChemicalResiduesMethodology/ucm071574.htm>. Lesedatum: 10.07.2009.
- (40) Husmann, R., Frei erhältliche Zierfisch-Medikamente und ihre Zusammensetzung. www.rhusmann.de, Rubriken: Süßwasser-Aquaristik – Ichthyophthirius multifiliis – Malachitgrün-oxalat zinkfrei. Lesedatum: 27.6.2008.
- (41) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Bewertung der Ergebnisse des Nationalen Rückstandskontrollplans 2006. Aktualisierte Gesundheitliche Bewertung Nr. 045/2007 des BfR vom 31. August 2007. www.bfr.bund.de/cm/208/bewertung_der_ergebnisse_des_nationalen_rueckstandskontrollplans_2006.pdf. Lesedatum: 8.5.2008.
- (42) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Collection and pre-selection of available data to be used for the risk assessment of malachite green residues by JECFA (Updated BfR Expert Opinion No. 007/2008 vom 07.01.2008), www.bfr.bund.de/cm/245/collection_and_pre_selection_of_available_data_to_be_used_for_the_risk_assessment_of_malachite_green_residues_by_jecfa.pdf. Lesedatum: 8.5.2008.
- (43) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Malachitgrün als Umweltkontaminante identifiziert, Presseinformation vom 12.10.2007, www.bfr.bund.de, Rubriken: Systematische Sammlung – Landesrecht – 8 Gesundheit – Arbeit. Soziale Sicherheit – 81 Gesundheit – 817.190.1. Lesedatum: 8.5.2008.
- (44) Eidgenössisches Volkswirtschaftsdepartement, Verordnung des EVD über die Hygiene beim Schlachten (VHyS) vom 23. November 2005 (Stand am 1. Juli 2007), Abschn. 4, Art. 8, Nr. 4, www.admin.ch, Rubriken: Systematische Sammlung – Landesrecht – 8 Gesundheit – Arbeit. Soziale Sicherheit – 81 Gesundheit – 817.190.1. Lesedatum: 5.5.2008.
- (45) Fink, W., Auch, J., Nachweis von Malachitgrün-, Kristallviolett- und Brillantgrün-Rückständen in Speisefischen mittels HPLC, Dtsch. Lebensm. Rdsch. 89 (1993) 246–251.
- (46) Jablonski, K., Niedner, R., Diagnose: Windeldermatitis, TW Dermatologie 22 (1992) 228–229.
- (47) Klein, E., Edelhauser, M., Bestimmung von Malachitgrün-Rückständen in Speisefischen, Dtsch. Lebensm. Rdsch., 84 (1988) 77–79.
- (48) Raue, R., Triarylmethan-Farbstoffe und Diarylmethan-Farbstoffe. In: Bartholomé, E., Bieckert, E., Hellmann, H., Ley, H., Weigert, W. M., Weise, E. (Hrsg.), Ullmanns Encykl. Tech. Chem., 4. Auflage, Band 23, Verlag Chemie, Weinheim 1983, S. 381–419.
- (49) Richtlinie 91/497/EWG des Rates vom 29. Juli 1991, Richtlinie 66/601/EWG des Rates vom 25.10.1966, Richtlinie 64/433/EWG des Rates vom 26.6.1964, <http://eur-lex.europa.eu>. Lesedatum: 5.5.2008.
- (50) Univo AG, CH-3360 Herzogenbuchsee, Fleischuntersuchungsverordnung (FUV) vom 3. März 1995 (Stand am 1. Juli 1995), www.univo.ch, Rubriken: Bauernhof – Fleischuntersuchungsverordnung RS 817.190.1 Downloaden. Lesedatum: 5.5.2008.
- (51) Sattelberger, R., Götz, B., Scharf, S., Arzneimittelrückstände in der Umwelt. Bestandsaufnahme und Problemdarstellung (Report R-162), Umweltbundesamt, Wien 1999, www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/R162.pdf. Lesedatum: 27.6.2008.
- (52) Krone, M., Informationen über Zahnärztliche Arzneimittel (IZA) 2006, 11. Auflage, Bundeszahnärztekammer, S. 10, 27–28, www.bzaek.de, Rubriken: Zahnärzte – Arzneimittelkommission – Informationen über Zahnärztliche Arzneimittel (IZA) 2006 – "IZA

2006"-Gesamtdokument; Register über Rubriken: Zahnärzte – Arzneimittelkommission – Informationen über Zahnärztliche Arzneimittel (IZA) 2006 – IZA 2006/Gesamtdokument. Lesedatum: 14.7.2008.

- (53) Nürnberg, W., Reimann, H., Nutzen-Risiko-Abwägung bei Rezeptur der Triphenylmethanfarbstoffe, *Hautarzt* 59 (2008) 833–837.
- (54) AMK-Information 194/32/08 vom 7.8.2008, Verfügbarkeit von Rezeptursubstanzen, *Pharm. Ztg.* 153 (2008).
- (55) Ausschuss für Gefahrstoffe bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Einträge: C.I. Basic Violet 3. 4-[4,4'-bis(dimethylamino)benzhydrylidene]cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene]dimethylammoniumchlorid; C.I. Basic Violet 3 mit ≥ 0.1 % Michlers Keton; 4,4'-Bis-(dimethylamino)benzophenon; 4,4'-(4-Iminocyclohexa-2,5-dienylidenmethylendianilinhydrochlorid; Malachitgrün Hydrochlorid; Malachitgrün Oxalat, Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe, Tätigkeiten und Verfahren nach Anhang VI Teil 3 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008, TRGS 905 und TRGS 906, Stand: Januar 2009, www.baua.de, Rubriken: Themen von A-Z – Gefahrstoffe – Einstufung und Kennzeichnung – CMR-Gesamtliste . www.baua.de/nn_18534/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Einstufung-und-Kennzeichnung/pdf/CMR-Gesamtliste.pdf. Lesedatum: 5.6.2009.
- (56) Brockow, K., Grabenhorst, P., Abeck, D., Traupe, B., Ring, J., Hoppe, U., Wolf, F., Effect to gentian violet, corticosteroid and tar preparations in staphylococcus aureus-colonized atopic eczema, *Dermatology* 199 (1999) 231–236.
- (57) Werfel, T., und die Leitliniengruppe Neurodermitis, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie, des Arbeitskreises Pharmaökonomie in der Dermatologie, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte, des Arbeitskreises Psycho-Dermatologie, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie, des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen, der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie, der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis-Schulung, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Rehabilitation, des Deutschen Allergie- und Asthmabundes und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe: Neurodermitis, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/027 Entwicklungsstufe 2+IDA, Erstellungsdatum: 04/2008, www.awmf-online.de, Rubriken: Leitlinien-Datenbank – Bestehende aktuelle Leitlinien (Volltext) – 013 – 013/027 Neurodermitis. Lesedatum: 6.7.2009.