

# Perkutane Resorption von Isoconazol beim Menschen

## Percutaneous Absorption of Isoconazole in Humans

U. Täuber

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen

**Zusammenfassung:** Die Resorption von Isoconazol, von Diflucortolon-21-valerat (DFV) und von Fluocortin-Butylester (FCB) wurde nach epikutaner Applikation von 4 verschiedenen Zubereitungen (A. Creme mit 1 % Isoconazolnitrat, B. Creme mit 1 % Isoconazolnitrat und 0,1 % Diflucortolon-21-valerat, C. Creme mit 1 % Isoconazolnitrat und 0,75 % Fluocortin-Butylester, D. Lösung mit 1 % Isoconazolnitrat) durch die intakte und „gestrippte“ Rückenhaut an je 3 Probanden anhand der Radioaktivitätsausscheidung mit Harn und Stuhl untersucht.

Aus den Zubereitungen A, B und C wurden  $^3\text{H}$ -Isoconazol,  $^3\text{H}$ -DFV und  $^3\text{H}$ -FCB selbst durch die Haut, bei der die Hornschicht durch „Stripping“ mit Tesafilm entfernt war, nur in sehr geringem Maße perkutan resorbiert. Doch war die Resorption deutlich höher als nach Applikation auf die intakte Haut. Insgesamt gelangten während einer mittleren 4stündigen Einwirkungszeit auf eine gleiche Anzahl intakter und „gestrippter“ Hautfelder weniger als 1 % der appl. Dosis in den Organismus. Nach Applikation der Lösung D lag der resorbierte Anteil mit ca. 5 % der appl. Dosis deutlich höher.

**Summary:** Absorption of isoconazole, diflucortolone-21-valerate (DFV) and fluocortin butylester (FCB) through intact and “stripped” skin on the backs of groups of 3 subjects for each substance was studied by measuring the radioactivity eliminated with the urine and faeces after epicutaneous administration of 4 different formulations (A. cream containing 1 % isoconazole nitrate, B. cream containing 1 % isoconazole nitrate and 0.1 % diflucortolone 21-valerate, C. cream containing 1 % isoconazole nitrate and 0.75 % fluocortin butylester, D. solution containing 1 % isoconazole nitrate).

Percutaneous absorption of  $^3\text{H}$ -isoconazole,  $^3\text{H}$ -DFV and  $^3\text{H}$ -FCB from formulation A, B and C was very limited even in respect of the skin from which the stratum corneum had been removed by “stripping” with adhesive tape (Tesafilm). However, this absorption was noticeably higher than that after application to the intact skin. In all, less than 1 % of the administered dose entered the body in the course of an average 4-hour period of exposure on an equal number of intact and “stripped” sites. After administration of solution D the proportion of the dose which was absorbed was distinctly higher at 5 %.

### 1. Einleitung

Die epikutane Applikation eines Antimykotikums wird praktiziert, um durch hohe Wirkstoffkonzentrationen in der Haut lokale Effekte zu erzielen (1). Jede perkutane Resorption, also der Übertritt ins Gefäßsystem mit anschließender Verteilung im gesamten Or-

**Schlüsselwörter:** Perkutane Resorption, intakte Haut, „gestrippte“ Haut, Lokalantimykotikum, Isoconazolnitrat, Diflucortolon-21-valerat, Fluocortin Butylester.

ganismus, ist unerwünscht. Jedoch ist eine Penetration von Wirkstoffen in die tieferen Hautschichten, also in lebende Epidermis und ins Corium, ohne gleichzeitige Resorption nicht möglich.

Zweck der vorliegenden Untersuchung war es, dieses Ausmaß der systemischen Wirkstoffbelastung nach epikutaner Applikation einer 1%igen Isoconazolnitrat-Creme bzw. -Lösung und zweier corticoidhaltiger Kombinationscremes (1 % Isoconazolnitrat und 0,1 % Diflucortolon-21-valerat bzw. 0,75 % Fluocortin Butylester) am Probanden zu bestimmen.

## 2. Material

### 2.1. Radioaktive Markierung

Die Untersuchungen erfolgten mittels  $^3\text{H}$ -markierten Wirkstoffen. Isoconazolnitrat war am  $\beta$ -ständigen C-Atom des Phenäthyl-imidazol-Grundkörpers, Diflucortolon-21-valerat (DFV) und Fluocortin Butylester (FCB) in 1-, 2-, 4-Stellung im Ring A des Steroidgerüsts  $^3\text{H}$ -markiert.

Die radiochemische Reinheit wurde vor jedem Versuch mittels Dünnschichtchromatographie in 2 verschiedenen Laufmittelsystemen überprüft und war größer als 97 %.

### 2.2. Zubereitungen

Tabelle 1  
Zubereitungen

1%ige Lösung	1%ige Creme	Kombinationscreme mit DFV	Kombinationscreme mit FCB
1 % Isoconazolnitrat Polyaethylenglykol-400	_____	1 % Isoconazolnitrat 0,1 % DFV TS-Creme-Grundlage (O/W-Emulsion mit Tween 60® und Span 60® als Emulgatoren)	0,75 % FCB

## 3. Versuchsdurchführung

### 3.1. Versuchsansätze, Methodik

Zur Bestimmung des perkutan resorbierten Anteils von Isoconazol bzw. der Corticosteroide DFV und FCB nach epikutaner Applikation am Menschen in Abhängigkeit vom Hautzustand und von der Dauer der Einwirkung auf die Haut wurden die in Tabelle 2 zusammengefaßten Untersuchungen mit den in Tabelle 1 aufgeführten Zubereitungen durchgeführt. In Untersuchung 1 und 2 mit der 1%igen Isoconazol-Creme wurde an den gleichen Probanden zunächst die perkutane Resorption durch die „gestrippte“ Haut und 1 Woche später durch die intakte Haut bestimmt. In sämtlichen anderen Studien erfolgte die Applikation auf jeweils 4 intakte und 4 „gestrippte“ Hautfelder gleichzeitig.

Die Untersuchungen mit den beiden Kombinationscremes waren so angelegt, daß zunächst die perkutane Resorption von Isoconazol und 1 Woche später diejenige des Corticosteroids bestimmt wurde. Dabei war jeweils nur einer der beiden Wirkstoffe, Isoconazolnitrat oder Corticosteroid, radioaktiv markiert.

Bei den Versuchen am gleichen Probandenkollektiv im zeitlichen Abstand von einer Woche wurde darauf geachtet, daß die zweite Applikation nicht auf die gleichen Hautstellen erfolgte.

Im einzelnen wurde wie folgt verfahren: Pro Hautfeld (16 cm<sup>2</sup>) wurden 100 mg Cremezubereitung bzw. 50 µl Lösung (entsprechend jeweils 370 kBq <sup>3</sup>H) appliziert. Die Bestimmung des resorbierten Anteils erfolgte einerseits durch Differenzmessung der unmittelbar nach Applikation und nach Expositionszeiten von 1, 4 und 7 h auf der Haut wiedergefundenen <sup>3</sup>H-Aktivität und andererseits durch die insgesamt mit Urin und Faeces ausgeschiedene <sup>3</sup>H-Aktivität. Die Rückgewinnung des auf der Haut verbliebenen Anteils erfolgte durch Abwischen mit 10 Wattestäbchen, anschließend wurden an der intakten Haut 3 × 5, an der vorgeschädigten Haut 2 × 5 Tesaabrisse durchgeführt. Die Schädigung der Haut erfolgte unmittelbar vor der Applikation durch 10maliges „Stripping“ mit Tesafilm. Dabei wird in der Regel das Stratum corneum quantitativ entfernt und die Haut bis auf das Stratum lucidum freigelegt.

### 3.2. Radioaktivitätsmessung

Als Lösungs- und Extraktionsmittel für die Watterückbestimmung bzw. für die Tesafilmabrisse wurde ein Gemisch von Toluol/Essigsäureäthylester/Dioxan 2 : 1 : 1 v/v/v ver-

Tabelle 2  
Versuchsansätze

Zubereitung	unter- suchter Wirkstoff	Zahl d. Pro- banden	Alter, Gewicht, Geschlecht	Zahl d. Haut- felder pro Proband	Hautzustand	Untersuchungs- material
1. Creme mit 1 % Iso	<sup>3</sup> H-Iso	3	33 J., 60 kg, weibl. 43 J., 60 kg, weibl. 40 J., 85 kg, männl.	4	gestrippt	Rückbestimmung Strips Urin (1—3 d)
2. Creme mit 1 % Iso	<sup>3</sup> H-Iso	3	„ „ „	4	intakt	„
3. Lösung mit 1 % Iso	<sup>3</sup> H-Iso	3	32 J., 58 kg, weibl. 22 J., 56 kg, weibl. 40 J., 75 kg, männl.	8	intakt / gestrippt	Rückbestimmung Strips Urin (1—3 d) Faeces (1—3 d)
4. Creme mit 1 % Iso u. 0,1 % DFV	<sup>3</sup> H-Iso	3	32 J., 58 kg, weibl. 42 J., 62 kg, weibl. 40 J., 75 kg, männl.	8	intakt / gestrippt	Rückbestimmung Strips Urin (1—5 d) Faeces (1—5 d)
5. Creme mit 1 % Iso u. 0,1 % DFV	<sup>3</sup> H-DFV	3	„ „ „	8	intakt / gestrippt	Rückbestimmung Strips Urin (1—3 d)
6. Creme mit 1 % Iso u. 0,75 % FCB	<sup>3</sup> H-Iso	3	34 J., 70 kg, männl. 21 J., 70 kg, männl. 27 J., 70 kg, männl.	8	intakt / gestrippt	Rückbestimmung Strips Urin (1—3 d) Faeces (1—3 d)
7. Creme mit 1 % Iso u. 0,75 % FCB	<sup>3</sup> H-FCB	3	„ „ „	8	„	„

Tabelle 3

Perkutane Resorption von  $^3\text{H}$ -Isoconazol durch die intakte (a) und „gestrippte“ (b) Rückenhaut des Menschen nach epikutaner Applikation von 6,25 mg Creme mit 1% Isoconazolnitrat pro  $\text{cm}^2$  auf je 4 Hautfelder (16  $\text{cm}^2$ ) pro Proband. Angaben in % d. appl. Dosis pro Hautfeld (Watterückbestimmung und Strips) bzw. in % d. appl. Dosis pro Versuchsperson (Urin). Mittelwerte ( $n = 3$ )  $\pm \sigma$

a) *intakte Haut*

Expositionszeit	0 h Kontrolle	1 h	4 h	7 h	Ausscheidung Zeit p. appl.	Harn	Stuhl
Watterückbestimmung	88,5 $\pm$ 1,2	83,7 $\pm$ 2,13	75,2 $\pm$ 9,7	74,6 $\pm$ 7,5	1 d	0,02*	n.b.
Strip 1—5	2,12 $\pm$ 1,17	4,89 $\pm$ 1,99	10,7 $\pm$ 8,1	11,5 $\pm$ 7,4	2 d	0,01*	n.b.
Strip 6—10	0,26 $\pm$ 0,20	0,92 $\pm$ 0,34	2,30 $\pm$ 1,32	2,29 $\pm$ 2,00	3 d	0,00*	n.b.
Strip 11—15	0,10 $\pm$ 0,06	0,47 $\pm$ 0,40	1,97 $\pm$ 0,59	0,72 $\pm$ 0,40			
Summe (nicht resorb. Anteil)	91,0 $\pm$ 1,0	90,0 $\pm$ 1,9	89,2 $\pm$ 3,5	89,1 $\pm$ 3,3		0,03*	

b) *„gestrippte“ Haut*

Expositionszeit	0 h Kontrolle	1 h	4 h	7 h	Ausscheidung Zeit p. appl.	Harn	Stuhl
Watterückbestimmung	87,5 $\pm$ 3,8	82,3 $\pm$ 2,9	77,4 $\pm$ 5,4	76,6 $\pm$ 4,3	1 d	0,123 $\pm$ 0,028	n.b.
Strip 1—5	1,12 $\pm$ 0,31	2,42 $\pm$ 0,25	4,66 $\pm$ 1,38	5,84 $\pm$ 1,65	2 d	0,006* $\pm$ 0,005	n.b.
Strip 6—10	0,14 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,22	1,12 $\pm$ 0,21	1,04 $\pm$ 0,35	3 d	0,050* $\pm$ 0,086	n.b.
Strip 11—15							
Summe (nicht resorb. Anteil)	88,8 $\pm$ 3,9	85,2 $\pm$ 4,5	83,2 $\pm$ 4,5	83,5 $\pm$ 3,8		0,18 $\pm$ 0,1	

\* &lt; 2facher Leerwert

wendet. Ein Aliquot der jeweiligen Proben wurde mit 15 ml Szintillationslösung (5 g PPO, 0,3 g POPOP, 1 l Toluol), die Urinproben und die im Carbon-Tritium-Oxidizer, Modell 306\*, verbrannten Proben (Faeces) mit 15 ml Instagel\* bzw. Monophase\* im Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer, Typ 3380\*, gemessen.

## 4. Ergebnisse

4.1. *Perkutane Resorption von Isoconazol nach Applikation der 1%igen Creme*

In dieser Untersuchung wurde zwischen der Resorption durch intakte und „gestrippte“ Haut differenziert. Der Wiederfund auf der Haut und in den Tesafilmabrisen im jeweiligen Kontrollhautfeld lag bei 90 %. Nach Applikation auf intakte Haut stieg der Anteil

\* Fa. Packard Instr., Illinois, USA.

**Tabelle 4**  
 Perkutane Resorption von <sup>3</sup>H-Isoconazol durch intakte und „gestrippte“ Rückenhaut des Menschen nach epikutaner Applikation von 3,125 µl 1%iger Isoconazolnitrat-Lösung pro cm<sup>2</sup> auf 8 Hautfelder von je 16 cm<sup>2</sup> Größe (4 intakt / 4 „gestrippt“) pro Proband. Angaben in % d. appl. Dosis pro Hautfeld (Rückbestimmung, Strips) bzw. in % d. appl. Dosis pro Versuchsperson (Harn und Stuhl). Mittelwerte (n = 3) ± σ

Expositionszeit	0 h Kontrolle			1 h		4 h		7 h		Ausscheidung		
	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	geschäd. Haut	Zeit p.appl.	Harn	Stuhl
Rückbestimmung	95 ± 3	98,5 ± 2,3	89,5 ± 7,92	95,4 ± 1,52	84,2 ± 12,5	90,2 ± 6,26	76,1 ± 22,5	83 ± 5		1 d	1,61 ± 1,26	0,18 ± 0,27
										2 d	0,41 ± 0,47	1,37 ± 1,77
										3 d	0,12 ± 0,20	1,05 ± 0,84
Strip 1—5	2,49 ± 1,01	2,80 ± 0,16	7,39 ± 5,68	4,10 ± 0,11	10,6 ± 7,87	6,28 ± 2,60	13,7 ± 9,28	9,63 ± 1,92				
Strip 6—10	0,53 ± 0,19	0,32 ± 0,10	1,26 ± 1,14	0,57 ± 0,27	1,46 ± 0,94	0,83 ± 0,50	2,21 ± 1,69	1,22 ± 0,36				
Strip 11—15			0,63 ± 0,63		0,85 ± 0,71		1,30 ± 1,33					
Summe (nicht resorb. Anteil)	98 ± 4	102 ± 2	99 ± 2	100 ± 2	97 ± 4	97 ± 3	93 ± 10	94 ± 3		Summe (resorb. Anteil)	4,74	

in der Hornschicht von 6 % d. appl. Dosis auf ca. 15 % nach 4 h Einwirkungsdauer an. Mit dem Harn wurden innerhalb von 3 Tagen ca. 0,03 % der appl. Dosis eliminiert (Tab. 3 a). Nach Applikation auf die „gestrippte“ Haut war der mit Watte und mit 10 Tesafilmabrissen auf der Haut wiedergefundene Anteil etwas niedriger. Die kumulierte Ausscheidung über den Harn lag bei 0,18 % d. appl. Dosis (Tab. 3 b).

#### 4.2. *Perkutane Resorption von Isoconazol nach epikutaner Applikation der 1%igen Lösung*

In dieser und in allen folgenden Untersuchungen wurden die markierten Zubereitungen auf insgesamt 8 Hautfelder (4 davon intakt, 4 „gestrippt“) appliziert. Der Wiederfund in den Kontrollhautfeldern lag bei 100 %. Isoconazol penetrierte rasch in die Hornschicht. Bereits nach 1 Stunde Einwirkungsdauer fanden sich ca. 10 % der appl. Dosis, nach 4 h ca. 13 % in der Hornschicht. Insgesamt wurden mit dem Harn innerhalb von 3 Tagen 2,1, mit dem Stuhl 2,6 % der appl. Dosis ausgeschieden. Möglicherweise war die Elimination mit dem Stuhl noch nicht vollständig abgeschlossen (Tab. 4).

#### 4.3. *Perkutane Resorption von Isoconazol und Diflucortolon-21-valerat nach Applikation der Kombinationscreme mit 0,1 % Diflucortolon-21-valerat*

Der größte Teil der appl. Dosis wurde auch nach 7stündiger Einwirkungszeit auf der Haut wiedergefunden. Ca. 6—12 % der appl. Dosis waren in die Hornschicht eingedrungen. Isoconazol penetrierte offensichtlich etwas rascher in die Haut als DFV. Nach Applikation auf die intakte Haut war der zu gleichen Zeitpunkten in den jeweils entsprechenden Tesafilmabrissen gefundene Isoconazol-Anteil etwas höher als der Corticoid-Anteil. Insgesamt wurden nach der Applikation von <sup>3</sup>H-Isoconazolnitrat innerhalb von 5 Tagen 0,24 % der appl. Dosis mit dem Harn und 0,30 % mit dem Stuhl wieder eliminiert. Nach Applikation von <sup>3</sup>H-DFV in der Kombinationscreme betrug der insgesamt mit dem Harn ausgeschiedene Anteil 0,60 % der appl. Dosis (Tab. 5).

#### 4.4. *Perkutane Resorption von Isoconazol und Fluocortin-Butylester nach Applikation der Kombinationscreme mit 0,75 %*

Isoconazol als auch FCB wurden sowohl durch die intakte als auch durch die „gestrippte“ Haut nur in äußerst geringem Ausmaß resorbiert. Selbst nach 7stündiger Einwirkung wurde nahezu die gesamte applizierte Dosis auf der Haut bzw. in den Tesafilmabrissen wiedergefunden. Bei Applikation auf die intakte Haut fanden sich zwischen 3—6 % der Dosis in der Hornschicht. Offensichtlich penetriert wiederum Isoconazol etwas rascher und in etwas größerem Ausmaß in die Haut als FCB. Mit dem Harn wurden nach Applikation von <sup>3</sup>H-Isoconazolnitrat 0,09 %, mit dem Stuhl 0,16 % der appl. Dosis bis 3 Tage ausgeschieden. Nach Applikation des <sup>3</sup>H-markierten FCB betrug die Resorptionsquote, gemessen an der Harnausscheidung, 0,03 % (Tab. 6).

## 5. Diskussion

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse sämtlicher Versuche zur perkutanen Resorption zusammengefaßt. Dabei ist das Ausmaß der kumulierten Ausscheidung der Gesamtradioaktivität mit dem Urin ein Maß für den während der mittleren Einwirkungsdauer von 4 h durch die Haut in den Organismus gelangten Isoconazol- bzw. Corticoid-Anteil. Um die gesamte resorbierte Dosis zu ermitteln, ist zu berücksichtigen, daß ein Teil über die Galle und damit mit dem Stuhl ausgeschieden wird. In den Fällen, in denen die Elimination mit dem Stuhl nicht experimentell erfaßt worden ist, ist eine Korrektur streng genommen nur möglich, wenn die verabreichte Substanz in der Haut nicht oder nicht anders metabolisiert wird als nach i.v.-Injektion. Das ist für alle drei Wirkstoffe der Fall (1, 2, 3). Da sowohl Diflucortolon als auch die durch Biotransformation aus FCB entstehenden

Tabelle 5

Perkutane Resorption von <sup>3</sup>H-Isoconazol (a) bzw. <sup>3</sup>H-DFV (b) durch die intakte und „gestrippte“ Rückenhaut des Menschen nach epikutaner Applikation von 6,25 mg der Kombinationscreme (1 % Isoconazolnitrat, 0,1 % DFV) pro cm<sup>2</sup> auf 8 Hautfelder von je 16 cm<sup>2</sup> Größe (4 intakt/4 „gestrippt“) pro Proband. Angaben in % d. appl. Dosis pro Hautfeld (Watterückbestimmung, Strips) bzw. in % d. appl. Dosis pro Versuchsperson (Harn und Stuhl)

a) <sup>3</sup>H-Isoconazol

Expositionszeit	0 h Kontrolle		1 h		4 h		7 h		Zeit p.appl.		Ausscheidung			
	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	1 d	2	3	4	Harn	Stuhl
Watterückbestimmung	93,2 ± 3,2	106,4 ± 19,9	88,6 ± 1,5	98,5 ± 8,9	84,0 ± 2,7	86,3 ± 13,5	81,4 ± 3,3	85,9 ± 3,5	0,13 ± 0,13	0,07 ± 0,13	0,04 ± 0,03	0,09 ± 0,07		
Strip 1—5	2,08 ± 0,99	1,10 ± 0,20	5,16 ± 1,65	2,58 ± 0,24	7,61 ± 3,65	5,56 ± 0,97	9,52 ± 3,92	6,13 ± 1,02	0,01 ± 0,02	0,04 ± 0,04	0,01 ± 0,02	0,04 ± 0,04		
Strip 6—10	0,68 ± 0,14	0,18 ± 0,05	1,11 ± 0,17	0,96 ± 0,39	1,56 ± 0,53	1,08 ± 0,43	2,19 ± 0,40	1,49 ± 0,24	0,04 ± 0,07	0,09 ± 0,10	0,04 ± 0,07	0,09 ± 0,10		
Strip 11—15	0,23 ± 0,11		0,43 ± 0,09		0,79 ± 0,39		1,10 ± 0,29		0,02 ± 0,04	0,01 ± 0,01				
Summe (nicht resorb. Anteil)	95,9 ± 2,1	107,7 ± 20,0	95,3 ± 1,8	101,6 ± 8,4	94,0 ± 3,5	92,9 ± 13,5	94,2 ± 1,0	93,5 ± 4,8	Summe (resorb. Anteil)	0,54				

b) <sup>3</sup>H-DFV

Expositionszeit	0 h Kontrolle		1 h		4 h		7 h		Zeit p.appl.		Ausscheidung	
	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	1 d	2 d	3 d	Harn
Watterückbestimmung	100,5 ± 4,7	95,6 ± 2,6	91,7 ± 6,3	97,3 ± 1,5	91,3 ± 2,7	94,5 ± 1,3	88,5 ± 2,9	95,2 ± 2,0	0,44 ± 0,57	0,11 ± 0,11	0,05 ± 0,03	
Strip 1—5	4,57 ± 5,17	1,08 ± 0,46	4,63 ± 1,66	2,41 ± 0,50	5,85 ± 1,16	3,34 ± 0,59	6,72 ± 1,92	3,77 ± 0,76				
Strip 6—10	0,18 ± 0,10	0,17 ± 0,10	0,85 ± 0,46	1,29 ± 0,54	1,04 ± 0,09	0,67 ± 0,06	1,55 ± 0,39	0,65 ± 0,16				
Strip 11—15	0,10 ± 0,06		0,38 ± 0,27		0,40 ± 0,09		0,67 ± 0,10		Summe	0,60 ± 0,71		
Summe (nicht resorb. Anteil)	105,3 ± 3,5	96,8 ± 2,6	97,6 ± 7,3	101,0 ± 2,1	98,7 ± 3,9	98,4 ± 1,3	97,5 ± 1,1	99,7 ± 2,2				

Tabelle 6

Perkutane Resorption von  $^3\text{H}$ -Isoconazol (a) bzw.  $^3\text{H}$ -FCB (b) durch die intakte und „gestrippte“ Rückenhaut des Menschen nach epikutaner Applikation von 6,25 mg der Kombinationscreme (1% Isoconazolnitrat, 0,1% FCB) pro  $\text{cm}^2$  auf 8 Hautfelder von je 16  $\text{cm}^2$  Größe (4 intakt/4 „gestrippt“) pro Proband. Angaben in % d. appl. Dosis pro Hautfeld (Watterückbestimmung, Strips) bzw. in % d. appl. Dosis pro Versuchsperson (Harn, Stuhl)

a)  $^3\text{H}$ -Isoconazol

Expositionszeit	0 h Kontrolle		1 h		4 h		7 h		Ausscheidung		
	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	Zeit p.appl.	Harn	Stuhl
Watterückbestimmung	97,5 ± 1,66	99,3 ± 2,17	95,7 ± 4,68	98,3 ± 2,15	94,4 ± 3,99	95,2 ± 2,19	90,8 ± 3,01	93,9 ± 6,72	1 d	0,06 ± 0,01	0,0
Strip 1—5	1,06 ± 0,37	0,66 ± 0,13	2,38 ± 0,42	1,66 ± 0,33	4,21 ± 0,82	4,05 ± 0,77	4,99 ± 1,85	4,38 ± 0,46	2 d	0,03 ± 0,02	0,08 ± 0,07
Strip 6—10	0,11 ± 0,06	0,07 ± 0,01	0,47 ± 0,31	1,06 ± 1,14	0,67 ± 0,34	0,68 ± 0,30	1,03 ± 0,40	0,86 ± 0,31	3 d	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,05
Strip 11—15	0,06 ± 0,03		0,17 ± 0,14		0,24 ± 0,15		0,34 ± 0,15				
Summe (nicht resorb. Anteil)	98,7 ± 1,77	100,0 ± 2,09	98,8 ± 4,03	100,7 ± 1,63	99,6 ± 3,14	100,0 ± 0,92	97,2 ± 3,48	99,17 ± 6,53	Summe (resorb. Anteil)	0,25 ± 0,13	

b)  $^3\text{H}$ -FCB

Expositionszeit	0 h Kontrolle		1 h		4 h		7 h		Ausscheidung		
	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	normale Haut	geschäd. Haut	Zeit p.appl.	Harn	Stuhl
Watterückbestimmung	94,3 ± 9,00	108,0 ± 9,80	95,1 ± 1,99	110,1 ± 15,9	93,2 ± 2,29	95,5 ± 1,25	93,8 ± 2,84	94,0 ± 4,10	1 d	0,03 ± 0,01	
Strip 1—5	0,99 ± 0,39	0,54 ± 0,13	2,74 ± 0,24	2,13 ± 0,29	3,41 ± 1,59	2,01 ± 0,59	4,27 ± 1,49	1,67 ± 1,08	2 d	0,00 ± 0,01	
Strip 6—10	0,10 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,55 ± 0,20	0,52 ± 0,32	0,77 ± 0,39	0,37 ± 0,16	0,70 ± 0,33	0,35 ± 0,30	3 d	0,00 ± 0,00	
Strip 11—15	0,04 ± 0,01		0,16 ± 0,07		0,20 ± 0,06		0,31 ± 0,19				
Summe (nicht resorb. Anteil)	95,4 ± 9,37	108,6 ± 9,73	98,5 ± 1,91	108,1 ± 16,4	98,0 ± 1,17	97,9 ± 1,88	99,0 ± 1,37	96,1 ± 3,17			



Tabelle 7  
Zusammenfassung

Perkutane Resorption von  $^3\text{H}$ -Isoconazol,  $^3\text{H}$ -Diflucortolonvalerat und  $^3\text{H}$ -Fluocortin Butylester beim Menschen, gemessen über die  $^3\text{H}$ -Elimination mit dem Harn und Faeces (n = 3 Probanden, mittlere Einwirkungsdauer 4 h)

Zubereitung	Wirkstoff	Hautzustand	Kumulierte Ausscheidung mit dem Harn in % der appl. Dosis	Kumulierte Ausscheidung mit dem Harn und Stuhl
Travogen Creme	$^3\text{H}$ -Iso	intakt gestrippt	0,03 0,18 ± 0,10	0,09* 0,54*
Travogen Lösung	$^3\text{H}$ -Iso	intakt gestrippt	} 2,14 ± 1,20	} 4,74
Travocort Creme	$^3\text{H}$ -Iso	intakt gestrippt		
Travocort Creme	$^3\text{H}$ -DFV	intakt gestrippt	} 0,60 ± 0,71	} 0,80*
Bi Vaspit Creme	$^3\text{H}$ -Iso	intakt gestrippt		
Bi Vaspit Creme	$^3\text{H}$ -FCB	intakt gestrippt	} 0,03 ± 0,02	} 0,06*

\* extrapoliert aus dem i.v.-Versuch

Steroidsäuren nach dermalen als auch nach intravenöser Applikation im Organismus entstehen und kein unveränderter Wirkstoff eliminiert wird, sollte sich das Ausscheidungsverhältnis Urin/Faeces für die markierte Substanz (es werden alle Metaboliten erfaßt) nach beiden Applikationsarten nicht unterscheiden. Nach intravenöser Applikation von 0,5 mg  $^3\text{H}$ -Isoconazolnitrat am Menschen wurde die markierte Substanz zu  $1/3$  mit dem Harn und zu  $2/3$  mit dem Stuhl eliminiert. Für DFV wurde nach intravenöser Applikation ein Ausscheidungsverhältnis Harn/Stuhl von 3 : 1 (4), für FCB ein solches von 1,25 : 1 (5) ermittelt.

Isoconazolnitrat wird aus sämtlichen Creme-Zubereitungen nur in sehr geringem Umfang (weniger als 1 % in 4 h) perkutan resorbiert. Dabei war die perkutane Resorptionsrate über die „gestrippte“ Haut etwa fünfmal höher als über die intakte Haut. Aus der Lösung dagegen wurde es deutlich stärker resorbiert (ca. 5 % innerhalb von 4 h). Die perkutanen Resorptionsquoten liegen in der gleichen Größenordnung wie sie auch von anderen Imidazol-Antimykotika berichtet wurden (6, 7, 8, 12). Die systemische Belastung infolge perkutaner Resorption der Corticosteroide aus den beiden Kombinationscremes ist ebenfalls gering ( $\leq 1\%$  während 4 h). Sie liegt in der gleichen Größenordnung wie nach dermalen Anwendung von Nerisona<sup>®</sup>- bzw. Vaspit<sup>®</sup>-Creme (10, 11). Triamcinolon-acetonid wird offensichtlich wesentlich stärker perkutan resorbiert (9).

Weder die Fläche unter dem Plasmaspiegel noch der Wiederfund im Harn bzw. der gesamte perkutan resorbierte Anteil sind jedoch ein Maß für die Bioverfügbarkeit der Substanz in der Haut. Diese kann nur durch Konzentrationsmessungen in der Haut direkt bestimmt werden (1, 3, 4). Der Anteil im Urin bzw. die Gesamtausscheidung sind ausschließlich ein Maß für die Verfügbarkeit der Substanz und/oder ihrer Metaboliten im Organismus, d. h. im Falle der dermalen Applikation ein Maß für die unerwünschte systemische Belastung. Zwar ist eine ausreichende Bioverfügbarkeit in tiefen Hautschichten

ohne gleichzeitige perkutane Resorption und damit auch ohne systemische Belastung nicht möglich, andererseits gewährleistet eine Substanz, die sehr rasch über das Gefäßsystem abtransportiert wird und dadurch in großen Mengen im Harn auftritt, nicht unbedingt ausreichend hohe Konzentrationen in der Haut.

### Literatur

1. Täuber, U., & M. Rzdakiewicz: Bioverfügbarkeit von Isoconazol in der Haut. *mykosen* 22, 201—216 (1979).
2. Täuber, U., & T. Toda: Biotransformation von Diflucortolonvalerianat in der Haut von Ratte, Meerschweinchen und Mensch. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26, 1484—1487 (1976).
3. Herz-Hübner, U., & U. Täuber: Metabolisierung von Fluocortin-Butylester in der Haut von Meerschweinchen und Mensch. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 27, 2226—2229 (1977).
4. Mützel, W.: Pharmakokinetik und Biotransformation von Diflucortolonvalerianat beim Menschen. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26, 1487—1492 (1976).
5. Mützel, W.: Pharmakokinetik und Biotransformation von Fluocortinbutylester beim Menschen. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 27, 2230—2234 (1977).
6. Duhm, B., W. Maul, H. Medemwald, L. A. Wegner & H. Oberste-Lehn: Pharmakokinetik nach topischer Anwendung von Biphenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolyl-methan-<sup>14</sup>C. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 22, 1276—1280 (1972).
7. Raab, W.: Mykosebehandlung mit Imidazolinderivaten. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978.
8. Schäfer, H., & G. Stüttgen: Absolute Concentrations of an Antimycotic Agent, Econazole, in the Human Skin after Local Application. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26, 432—435 (1976).
9. Schäfer, H., A. Zesch & G. Stüttgen: Penetration, Permeation and Absorption of Triamcinolone Acetonide in Normal and Psoriatic Skin. *Arch. Derm. Res.* 258, 241—249 (1977).
10. Täuber, U.: Perkutane Resorption von Diflucortolonvalerianat bei Meerschweinchen und Mensch. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26, 1479—1484 (1976).
11. Täuber, U., & U. Herz-Hübner: Perkutane Resorption von Flucortin-Butylester bei Meerschweinchen und Mensch. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 27, 2222—2226 (1977).
12. Bruggmans, J., J. van Cutsem, J. Heykants, V. Schuermans & D. Thienpont: Systemic Antifungal Potential, Safety, Biotransport and Transformation of Miconazole Nitrate. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 5, 93—99 (1972).

Anschr. d. Verf.: Dr. U. Täuber, Schering AG, Department Biodynamik, Postfach 65 03 11, 1000 Berlin 65.