

Protokoll über das Praktikum „Arzneiformenlehre“ am 13.12.2000

Thema: „Dermatika Teil 1“

Protokollführer : Sabine Schmidt
Christian Fehske

Allgemeines: Unter Dermatika (Salben, Cremes, Gelen und Pasten) hat man „halbfeste Zubereitungen zur cutanen Anwendung zu verstehen“¹. Sie werden also auf die Haut beziehungsweise auch bestimmte Schleimhäute aufgetragen. Häufig haben sie eine lokale Wirkung, das heißt der Applikationsort ist gleichzeitig auch Wirkort, der Wirkstoff wird hierbei zum Teil perkutan resorbiert. Es gibt aber auch systemisch wirkende Dermatika, die sich nach der perkutanen Resorption im Körper verteilen und erst dann ihre Wirkung entfalten.

Eine solche Lokalwirkung kann zum Beispiel ein Schützen oder Erweichen der Haut sein. Der Sinn einer Schutzwirkung (z.B. Kosmetika) ist begriffsimmanent, das Auflockern der Hornhautschichten, die ansonsten relativ feuchtigkeitsundurchlässig sind, soll ein Eindringen der Wirkstoffe in tiefere Hautschichten ermöglichen (→ Okklusionseffekt).

Man unterscheidet prinzipiell zwischen einfachen oder zusammengesetzten Grundlagen für Dermatika. Weiterhin kann man sie danach unterscheiden, ob ein oder mehrere Wirkstoffe darin gelöst, suspensiert oder emulgiert sind.

Von halbfesten Zubereitungen wird erwartet, daß sie ein homogenes Aussehen besitzen, das heißt konkret, daß weder Phasenbildungen noch Agglomerate toleriert werden sollen.

Solche Zubereitungen, die auf großen, offenen Wunden (z.B. bei Operationen, oder als Brandsalben) angewendet werden sollen, müssen unbedingt steril sein! Dermatika, in die Wasser eingearbeitet wird, sind allgemein anfällig für mikrobiologischen Befall, also muß wie sonst ohnehin üblich immer abgekochtes destilliertes Wasser für die Herstellung verwendet werden.

An diesem Kurstag beschäftigten wir uns zunächst nur mit Salben und Cremes. Eine kurze Übersicht soll sie nun näher einführen:

Salben:

Salben sind **Einphasensysteme** mit einheitlicher Grundlage, in welcher der Wirkstoff/die Wirkstoffe je nach Aggregatzustand entweder gelöst, suspensiert etc. sind.

✚ **Hydrophobe Salben** bestehen aus hydrophoben Salbengrundlagen wie

- ✚ langkettigen Kohlenwasserstoffen, Vaseline oder Paraffinen.
- ✚ Triglyceriden, die je nach Aggregationszustand bei Raumtemperatur entweder als Öle oder Fette bezeichnet werden. Als relativ häufig verwandtes Beispiel sei Schweineschmalz genannt; bei dessen Verwendung sollte jedoch die hohe Zahl an Doppelbindungen in diesem Fettgemisch bedacht werden, die es sehr oxidationsempfindlich macht. Antioxidantien sind hier unverzichtbar, will man einem baldigen Verfall vorbeugen.
- ✚ Silicone (Polyalkylsiloxane)

Sie können nur kleine Mengen Wasser aufnehmen und sind mit diesem Lösungsmittel auch schlecht abzuwaschen. Dieser Effekt ist aber erwünscht, wenn eine Hautpartie aufgeweicht werden soll: Normalerweise verdunstendes Wasser wird in diesem Fall durch die aufgetragene Salbe zurückgehalten.

In einer Kruke abgegeben ist eine Salbe 6 Monate, in einer Tube 3 Jahre lang haltbar. Das gilt eingeschränkt auch für die nächste Gruppe von Salben, die hydrophilen Salben, aber nur sofern sie wasserfrei sind (rel. Schwer möglich).

✚ **Hydrophile Salben** bestehen demnach aus hydrophilen Salbengrundlagen, also

- ✚ sehr häufig aus Macrogolen. Diese werden je nach chemischer Beschaffenheit mit Zahlen zum Beispiel als Macrogol 800 benannt. Es gibt zwischen flüssigen und festen Macrogolen viele Nuancen. Gerne wird die Polyethylenglycolsalbe nach DAB8 verwendet, die aus einer 1:1-Mischung von Macrogol 300 und Macrogol 1500 besteht.
- ✚ enthalten zum Teil geringe Mengen Wasser

Hydrophile Salbengrundlagen fetten natürlich nicht und sind mit Wasser in der Regel verhältnismäßig leicht abwaschbar.

¹ Ph.Eur. 97 Nachtrag 2000

- + **Wasseraufnehmende Salben**, die aus einer hydrophoben Salbengrundlage zusammen mit einem Emulgator vom Wasser-in-Öl-Typ (W/O-Emulgator) besteht. Weil sie so unter Emulsionsbildung sehr leicht Wasser aufnehmen können, beobachtet man bei ihnen eine veränderte Arzneistofffreisetzung im Vergleich zu bloßen hydrophoben Salben. Es sind auch O/W-Emulsionen möglich.
- + **Suspensionssalben** stellen eine weitere Möglichkeit der Wirkstoffearbeitung dar. Ihnen ist zuzugewöhnen, daß die eingearbeiteten Arzneistoffe als einzelne Teilchen definierter Größe vorliegen und nicht gelöst sind. Sie wurden aus alten Arzneibüchern übernommen. Man unterscheidet nicht zwischen Salben mit Partikeln unterschiedlicher Größe, sie sollten nur kleiner als 180 µm.

Cremes:

Cremes sind im Gegensatz zu Salben **Mehrphasensysteme**, die aus einer lipophilen und einer wässrigen Phase bestehen. Das Ph.Eur. unterscheidet auch hier:

- + **Hydrophobe Cremes** bestehen aus einer lipophilen äußeren und hydrophilen inneren Phase. Man setzt ihnen W/O-Emulgatoren zu, damit die beiden Phasen sich mischen lassen. Als Beispiele für solche Emulgatoren seien an dieser Stelle nur exemplarisch genannt: Sorbitanester, Wollwachsalkohole, Monoglyceride. Beispiel: Wollwachsalkoholsalbe. Sie sind relativ schlecht mit Wasser abwaschbar.
- + **Hydrophile Cremes** bestehen umgekehrt aus einer hydrophilen inneren und einer lipophilen äußeren Phase, dementsprechend werden O/W-Emulgatoren (Fettalkoholsulfate oder Polysorbate) zugesetzt. Weil hydrophile Cremes relativ viel Wasser enthalten, das nach dem Auftragen auf die Haut verdunsten kann, haben sie eine kühlende Wirkung.

Cremes sind wegen ihres relativ hohen Wassergehaltes mikrobiologisch als sehr anfällig einzustufen. Unkonserviert dürfen sie daher in Kruken nicht abgegeben werden, in Tuben sind sie ohne Zusatz entsprechender Konservierungsmittel zumindest eine Woche lang haltbar. Solche Konservierungsmittel können sein: Sorbinsäure und Kaliumsorbat in einem 1:1-Gemisch oder pHB-Ester, die jedoch häufig allergische Reaktionen auslösen.

Emulsionen:

Emulsionen werden allgemein hergestellt, indem man zunächst die Bestandteile der Fettphase zusammen mit lipophilen Emulgatoren auf die gleiche Temperatur erhitzt wie die Wasserphase zusammen mit den hydrophilen Emulgatoren. Dann rührt man die zuletzt genannte langsam und anteilsweise in die lipophile Phase ein. Anschließend ergänzt man während des Herstellens verdunstetes Wasser.

Im speziellen unterscheidet man drei unterschiedliche Methoden:

- + **Englische Methode:** Der äußeren Phase zusammen mit dem Emulgator wird die innere Phase zugemischt.
- + **Kontinentale Methode (auch Inversionsmethode genannt):** In der inneren Phase werden die Emulgatoren zunächst dispergiert, danach gibt man nach und nach die äußere Phase zu. Es kommt an einem bestimmten Punkt zu einer Phasenumkehr in der Zubereitung, wenn die äußere Phase endlich in ausreichender Konzentration vorliegt, um in inneren Phase mit Hilfe der Tenside zu stabilisieren.
- + **Kombinationsmethode:** Hierbei wird zunächst ein kleiner Teil der inneren und äußeren Phase zusammen mit der gesamten Emulgatormenge verarbeitet. Die hochkonzentrierte Emulsionskern versetzt man dann erst mit der äußeren Phase. Gibt man nun die innere Phase zu, ist schon ein Teil durch den Emulgator in der äußeren dispergiert, was als Vorteil dieser Methode zu betrachten ist.

D 1. O/W-Emulsion 50,0

Rp.:	Cetylstearylchwefelsaures Natrium = Lanette E®	0,6
	Cetylstearylalkohol = Lanette O®	1,9
	dickflüssiges Paraffin.....	15,0
	Wasser.....	zu 50,0
	d.s. O/W-Emulsion	
	Äußerlich!	

Benötigte Geräte: Fantaschale & Pistill, Becherglas, Waage, Wasserbad, Thermometer, Kartenblatt, Nunc-Dose + Etikett

Zur Herstellung wogen wir 0,6 g Lanette E[®] und 1,9 g Lanette O[®] ein und lösten sie in auf ca. 70-80°C erhitztes Paraffin. Anschließend erhitzen wir mit etwas mehr als 45g 5 Minuten lang abgekochtes Wasser etwas mehr als benötigt, weil wir mit Verlusten beim Erhitzen rechneten und arbeiteten nach und nach die Wasserphase und die mit den beiden Emulgatoren versetzte Fettphase ein. Dem schloss sich Kaltrühren an, wir ergänzten die verdunstete Wassermenge und füllten die O/W-Emulsion in eine Nunc-Dose ab und etiketierten sie.

Inhaltsstoffe:

Lanette E[®]:

Cetylstearylchwefelsaures Natrium ist ein anionischer O/W-Emulgator. Es besteht aus einem 1:1-Gemisch aus Natriumcetylstearat und Natriumstearylsulfat und ist mit einem HLB-Wert von 37 sehr gut Wasserlöslich, was auf die Sulfatgruppen am Ende der Moleküle zurückzuführen ist. Der HLB-Wert (Hydrophilie Lipophilie Balance) beschreibt innerhalb zweier Systemen nach Griffin (für nicht-ionische Emulgatoren, Skala von 0-20) und Davis (für ionische Emulgatoren, Skala von 0-40) den Anteil Hydrophiler zu Lipophilen Anteilen in einem Tensid. Es kommt als weißgelbes Pulver in den Handel aus.

Lanette O[®]:

Cetylstearylalkohol ist ein ungeladener W/O-Emulator mit einem recht niedrigen HLB-Wert von 1 nur sehr schlecht in Wasser löslich. Analog zu Lanette E[®] ist Cetylstearylalkohol als 1:1-Mischung der beiden einzelnen C₁₆- und C₁₈-Alkohole zu verstehen. Lanette O[®] wird einem in Form von wachsartigen weißgelben Körnern begegnen und häufig als Konsistenzgeber eingesetzt.

Dickflüssiges Paraffin:

...ist ein Gemisch aus verschiedenen flüssigen, verzweigten oder unverzweigten, cyclischen und acyclischen gesättigten Kohlenwasserstoffen, die gereinigt als klare, farblose Flüssigkeit in den Handel kommt. Es wird durch Destillation von Erdöl (Fraktion, die oberhalb 300°C siedet) gewonnen. Zur Unterscheidung von dünnflüssigem Paraffin wird die physikalische Eigenschaft der Viskosität herangezogen: Ist diese größer als 110 mPa*s, spricht man von dickflüssigem, ist sie kleiner als 80 mPa*s dagegen von dünnflüssigem Paraffin.

Allgemeines: Die hergestellte Kombination der beiden Emulgatoren wird auch als Komplexemulgator bezeichnet. Darunter versteht man jedoch etwas anderes als echte chemische Komplexe (mit Zentralatom und Liganden), sondern ein solches Gemisch zweier Emulgatoren, von denen eine verhältnismäßig voluminöse hydrophile Enden besitzt (die Sulfatgruppen von Lanette E[®]) und der andere im Vergleich dazu kleinere polare Enden (die Alkoholfunktionen von Lanette O[®]). Der erzielte Effekt ist besser als bei ausschließlicher Verwendung von Lanette E[®], weil sich die negativ geladenen Enden an der Grenzfläche abstoßen würden. Die Hydroxygruppen „vermitteln“ dazwischen jedoch und bilden so einen dichten Emulgatorfilm. Die entstehenden Emulsionen haben immer eine hydrophile äußere Phase und eine lipophile innere.

D 2. Linimentum Calcariae (Kalkliniment) DAB6 100,0

Rp.: Olei Lini.....
 Aqua calcariae.....aa ad 100,0
 d.s. Kalkliniment
 Äußerlich!

Benötigte Geräte: 100ml-Weithalsglasflasche mit Etikett, Waage

Herstellung: Wir wandten die Schichtenmethode an, indem wir in das Gefäß mit dem aqua calcariae vom letzten Kurstag das Leinöl hinzuwogen, es verschlossen und kräftig schüttelten.

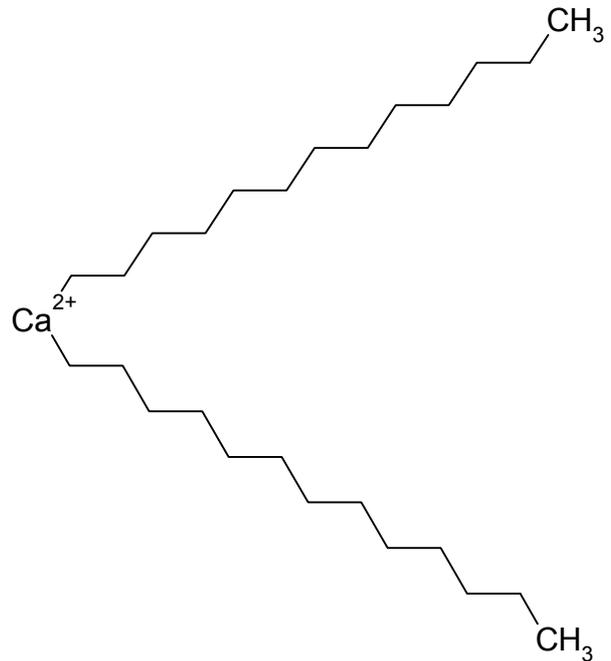
Inhaltsstoffe:

Leinöl:

(Oleum Lini) ist ein goldgelbes Öl, das aus durch Auspressen oder Extraktion aus Leinsamen gewonnen wird. Es wird im DAC99 beschrieben und enthält viele ungesättigte Fettsäuren wie die Linolsäure, die Linolensäure oder die Ölsäure. Wegen dieser Doppelbindungen ist es recht oxidationsempfindlich, man spricht von festem, „trockenem“ Öl, wenn es dazu kam. Es findet als Abführmittel und Lieferant von essentiellen ungesättigten Fettsäuren Verwendung. Äußerlich angewandt wirkt es antimikrobiell und fördert die Wundheilung.

Allgemeines: Kalkliniment wurde früher äußerlich zur Abdeckung von Brandwunden eingesetzt, weil es zum einen als natürlicher Emulgator die Wundflüssigkeit aufnehmen kann und zum anderen das Leinöl den Wundheilungsprozess verbesserte. Es ist heute jedoch obsolet. Die angesprochene Wirkung als natürlicher W/O-Emulgator kommt durch die chemische Reaktion des Calciumhydroxids aus dem aqua calcariae mit den ungesättigten Fettsäuren des Leinöls zustande. Man erhält eine Erdalkaliseife mit einem hydrophilen Ende (Ca²⁺) und zwei lipophilen „Schwänzen“ (Fettsäurereste), die im Leinöl Micellen mit einer dem typischen Fall einer O/W-Emulsion genau umgekehrten „Polarisierung“, die hydrophilen Enden ragen ins innere und stabilisieren so Wassertropfen im Öl.

Hier Zeichnung von einer umgekehrten Micelle im Öl, die Wasser löst. Wichtig dabei der Maßstab!



D 3. Fettpuder 50,0

Rp.:	Weizenstärke.....	22,50
	Talkum.....	25,0
	Wollwachs	1,25
	Weißer Vaseline.....	1,25
	m.f. pulvis	

Benötigte Geräte: Fantaschale & Pistill, Wasserbad, Kartenblatt, Sieb Nr. 5, Nunc-Dose mit Etikett, Spatel

Herstellung: Das mikrobiell bekanntermaßen sehr anfällige Talkum wurde zunächst beim 180°C 30 Minuten lang sterilisiert, die Weizenstärke hätte sogar mehrere Stunden lang zwar bei nur 30-40°C getrocknet werden müssen, da das nur zu Übungszwecken hergestellte Präparat aber nicht wirklich zur Abgabe bestimmt ist, wurde aus zeitlichen Gründen darauf verzichtet. Das Wollwachs wurde zusammen mit der weißen Vaseline auf dem Wasserbad geschmolzen. Wir gaben dann einen Teil des Talkums zu und erhielten eine zähe, trockene Masse. Dann arbeiteten wir den Rest des abgewogenen Talkums und die gesamte ebenso anfangs abgewogene Weizenstärke ein. Abschließend siebten wir durch ein Sieb der Porengröße 180 µm und füllten das Fettpuder in eine etikettierte Nunc-Dose ab.

Allgemeines: Aufgrund der vergrößerten Oberfläche der Haut nach Auftragen des Fettpuders besitzt es eine kühlende Wirkung, es kann wegen des hohen Anteils fester Bestandteile Wundsekrete gut binden. Außerdem wirkt es rückfettend. Es soll keine Klumpen besitzen und natürlich weder groben oder spitzen Bestandteile enthalten, weil es bei cutaner Anwendung (beispielsweise auf Wunden) seine Wirkung gerade eben verfehlen würde, wenn es die Epidermis reizte. Daher muss auch gesiebt werden. Das Puder muß selbstverständlich unbedingt steril sein, wenn man es tatsächlich auf offenen Wunden verteilt.

Die Haltbarkeit der Zubereitung ist begrenzt, im NRF werden hierzu keine exakten Angaben gemacht. Da aber halb feste Bestandteile enthalten sind, wird einfach die Haltbarkeit von wasserfreien Salben angegeben. Diese entspricht 6 Monaten bei Abgabe in einer Kruke. Da den Anforderungen des Gesetzgebers jedoch entsprochen ist, wenn man auf dem Etikett zumindest auf die begrenzte Haltbarkeit hinweist, beschränken wir uns auch darauf.

Inhaltsstoffe:

Weißer Vaseline:

besteht aus gereinigten und gebleichten, festen und flüssigen, vorwiegend gesättigten n- und i-Alkanen. Es existiert auch eine gelbe Vaseline, bei deren Herstellungsprozess keine Bleichung vorgenommen wurde.

D 4. Emulgierender Cetyl-Stearylalkohol Typ A (Lanette N®) Ph.Eur.'97/NT2000 50,0

Rp.:	Lanette O®	45,0
	Lanette E®	5,0
	Wasser.....	10,0
	d.s. Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A Ph.Eur.'97/NT2000	

Benötigte Geräte: Metallgießschale & Pistill, Wasserbad, Kartenblatt, Becherglas, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung: Die 45g Lanette O® schmolzen wir zunächst in der Metallgießschale auf dem Wasserbad. Die 5 g Lanette E® dispergierten wir in etwa 10 g Wasser, wobei dies die maximale Menge darstellte, die wir dazu einsetzen sollten. Im nächsten Schritt arbeiteten wir nämlich diese Dispersion in die flüssige Lanette O® ein, die hohe Temperatur begünstigte die durch das Wasser verursachte Hydrolyse des Sulfonsäureesters. Die optimale Menge Wasser wäre etwa 5 g gewesen. Das Einarbeiten der Lanette E® in die Lanette O® dauerte sehr lange und zeigte nur bei sehr hohen Temperaturen erkennbare Fortschritte (siedendes Wasserbad). Diese hohen Temperaturen entfernten jedoch schon während des Verrührens wie erwünscht das Wasser aus dem Gemisch. Nachdem eine gleichförmig trübe Konsistenz erreicht war, rührten kalt und zerkleinerten den sehr hart gewordenen weißen Komplexemulgator (s.o.). Vor dem Abfüllen in die etikettierte Nunc-Dose behielten wir 15 g für die nächste Rezeptur zurück.

D 5. Hydrophile (wasseraufnehmende) Salbe DAB2000 50,0

Rp.:	Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A Ph.Eur.'97/NT2000.....	15,0
	Dickflüssiges Paraffin.....	17,5
	Weißer Vaseline.....	17,5
	d.s. Hydrophile Salbe DAB2000	
	Äußerlich!	

Benötigte Geräte: Fantaschale & Pistill, Waage, Wasserbad, Kartenblatt, Spatel, Nunc-Dose + Etikett

Herstellung: 15 g Lanette N® (Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A Ph.Eur.'97/NT2000) schmolzen wir zusammen mit dem Paraffin und der Vaseline in der Fantaschale auf dem Wasserbad. Wir rührten den Ansatz kalt und füllten ihn in die etikettierte Nunc-Dose ab. 15 g hielten wir direkt für die nächste Aufgabe zurück.

Allgemeines: Das DAB sieht ausdrücklich vor, daß für den Fall einer nicht gut streichfähigen Salbe die Anteile von dickflüssigem Paraffin und weißer Vaseline bis zu 10 % gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Dies begründet sich in der von Charge zu Charge unterschiedlichen Zusammensetzung der Kohlenwasserstoffe und somit auch nicht gleichförmigen Konsistenz dieser Gemische von Stoffen.

Inhaltsstoffe:Lanette N®:

Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A Ph.Eur.'97/NT2000 enthält einen ionischen Emulgator, das muß bei beabsichtigter Verarbeitung zusammen mit kationischen Wirkstoffen wie beispielsweise Gentamycin oder Neomycin etc., bestimmten Konservierungsmitteln wie Benzalkoniumchlorid, den Hydrochloriden von Alkaloiden (z.B. als Lokalanästhetika) beachtet werden! In diesem Fall wird statt z.B. der wasserhaltigen hydrophilen Salbe die Nichtionische hydrophile Creme DAB2000 verwendet.

D 6. Wasserhaltige hydrophile Salbe DAB2000 50,0

Rp.:	Hydrophile Salbe DAB 2000	15,0
	Wasser.....	35,0
	d.s. Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB2000	

Benötigte Geräte: Fantaschale & Pistill, Waage, Wasserbad, Spatelschlitten, Kartenblatt, Spatel, Nunc-Dose + Etikett

Herstellung: In der Fantaschale schmolzen wir auf dem Wasserbad die hydrophile Salbe DAB2000 und rührten das auf die gleiche Temperatur erhitzte Wasser ein und anschließend den Ansatz kalt. Dabei war darauf zu achten, daß nicht zu energisch kaltgerührt wurde, um dem Einschluss zu vieler Luftblasen vorzubeugen.

Allgemeines: Die erhaltene W/O-Primäremulsion hat einen Wassergehalt von 15-20% und ist daher sehr anfällig für mikrobiologischen Befall. Ohne Konservierungsmittel wie Sorbinsäure-Kaliumsorbat (1:1-Mischung) darf sie nicht in Kruken abgegeben werden und ist auch in Tuben nur sehr begrenzt haltbar und alsbald aufzubrauchen. Konserviert wäre sie einen Monat lang haltbar.

Beim Auftragen auf die Haut erreicht man durch Verdunsten des Wassers eine kühlende Wirkung, welche die hydrophile Salbe alleine nicht besitzt.

Ergänzung: Da hydrophile Salben fast immer aus Macrogolen bestehen, die sich gut in Wasser lösen, würde eine Mischung mit Wasser sehr flüssig. Eine Creme entstünde nur, wenn man eine hydrophobe Grundlage, einen O/W-Emulgator und Wasser mischte.

Unterschrift Protokollführer: _____
(Sabine Schmidt)

(Christian Fehske)