

**Protokoll über das Praktikum „Arzneiformenlehre“**  
**am 24.1.2001**

**Thema:** **Dermatika Teil IV**

**Protokollführer** : Sabine Schmidt  
Christian Fehske

**1. Theorie zu wirkstoffhaltigen Salben:**

**1.1. Unverträglichkeitsreaktionen**

Auch wenn sie selten (z.B. Kühlwirkung) die eigentliche Wirkung ausmachen, sind die Hilfsstoffe einer Rezeptur keineswegs unwichtig. Sie können mit dem eingearbeiteten Wirkstoff verschiedentlich in Wechselwirkung treten, wodurch eine Rezeptur bestenfalls unansehnlich und schlimmstenfalls unbrauchbar werden kann. Nicht jede unerwünschte Reaktion zwischen Grundlage und Wirkstoff ist jedoch durch bloßes Hinsehen bemerkbar, wie wenn Salben beispielsweise zerfließen. Es kann auch chemische Reaktionen oder physikalische Wechselwirkungen geben, die dazu führen, daß Wirksamkeit oder Freisetzung des Arzneistoffes modifiziert werden.

Exemplarisch sei für einen Überschuss an Emulgator die Bedeutung der Grundlage für die gesamte Rezeptur verdeutlicht: Er kann bestimmte Wirkstoffe lösen (z.B. Cortison, dadurch verzögerte bzw. verminderte Freisetzung) und verleiht der Salbe die gewünschte Konsistenz zwischen festem und Fluidcharakter. Das rührt daher, daß zum Beispiel durch den Emulgator in hydrophilen Salben die Wassermoleküle in einer besonders günstigen Weise zueinander angeordnet sind, während in hydrophoben Salben durch die Bildung von Micellen zwischen den Phasen vermittelt wird. Arzneistoffe, die selbst oberflächenaktiv sind (Ichthyol), können sich im Emulgatorfilm zwischen diesen Phasen lösen, was zum Zusammenbruch der Salbe führen kann. Mit dem selben Ergebnis muss gerechnet werden, wenn Arzneistoffe, die als ein permanentes Kation in Lösung vorliegen, mit einem anionischen Emulgator wie Lanette® E Salze ausfallen. Das bei der Behandlung infizierter Wunden und Pyodermien schon seit 1913 als Desinfektionsmittel eingesetzte Ethacridin<sup>1</sup> (Rivanol®) als Lactat ist ein Beispiel für diese Art von Wirkstoffen. Auch hohe Konzentrationen von Salzen (z.B. NaCl) oder Harnstoff können ein Zusammenbrechen von Salben zur Folge haben.

An eine weitere beispielhafte Unverträglichkeitsreaktion sei beim Einsatz phenolischer Wirkstoffe erinnert: Früher gerne als Desinfektionsmittel eingesetzt sind sie heute fast alle obsolet, weil das Verhältnis von Toxizität zu Wirksamkeit für eine sinnvolle Anwendung zu ungünstig ist<sup>2</sup>, in 5-20%igen Salben findet z.B. Resorcin jedoch heute noch als Keratolytikum (Ablösen von Schuppen, Erweichen der Hornhaut) Verwendung.<sup>3</sup> Arbeitet man es in eine Wollwachsalkoholsalbe ein, beobachtet man ein langsames Zerfließen der Rezeptur. Dies rührt von den phenolischen OH-Gruppen der Substanz her.

**1.2. Vorgehen bei Unverträglichkeitsreaktionen:**

Grundlagen dürfen also nie unüberlegt verändert werden, gegebenenfalls müssen jedoch noch weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden, um eine abzusehende Unverträglichkeitsreaktion abzufangen.

Es haben sich für diesen Fall auch einige Austauschgrundlagen besonders bewährt, neben der früher beliebten „unguentum cordes“ auch die Nichtionische hydrophile Creme DAB10, die wir während des Kurstages herstellten.

Im Falle eines oberflächenaktiven Wirkstoffes wie dem Ichthyol hängt die Unverträglichkeitsreaktion wesentlich von dessen Konzentration ab. Man verrührt die Salbengrundlage so lange, bis sie sich ob der hohen Scherbeanspruchung zu verflüssigen beginnt und gibt dann die ganze Wirkstoffmenge mit einem Mal zu. So ist die Konzentration vom Ichthyol in der Grundlage über den gesamten Verlauf der Herstellung minimal, anders als im Falle einer sukzessiven Verdünnung.

<sup>1</sup> Mutschler: Arzneimittelwirkungen 7. Aufl. 1997 S. 642

<sup>2</sup> Forth, Henschler, Rummel, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Aufl. S. 783

<sup>3</sup> Mutschler: Arzneimittelwirkungen 7. Aufl. 1997 S. 610

## 2. Praktische Aufgaben

### 2.1. D 10. Harnstoff-Natriumchlorid-Salbe NRF 11.75 50,0

Rp.:	Harnstoff.....	5,0
	Natriumchlorid.....	5,0
	Gereinigtes Wasser.....	15,0
	Wollwachsalkoholsalbe.....	25,0
d.s.	Äußerlich!	

**Benötigte Geräte:** Salbenreibschale & Pistill, Spatel, Spatelschlitten, Kartenblatt, Nunc-Dose + Etikett

**Allgemeines:** Beim Verarbeiten von Harnstoff ist Wärme zu vermeiden, da dadurch dessen Abbaureaktion beschleunigt wird. Durch die Verschiebung des pH ist die Rezeptur nur begrenzt haltbar, laut NRF 6 Monate lang.

**Herstellung:** Um gereinigtes Wasser herzustellen, hielten wir destilliertes Wasser fünf Minuten lang am Kochen. In 15 g des noch etwa 80 heißen Wassers wogen wir darauf 5,0 g Natriumchlorid ein, um den endothermen Lösungsprozess zu beschleunigen. Nach dem Abkühlen ergänzten wir den Verdunstungsverlust und lösten 5 g Harnstoff in unserer gerade hergestellten Kochsalzlösung. In eine tarierte Reibschale wogen wir 25 g Wollwachsalkoholsalbe ein und rührten sie gut durch, um sie schon etwas vorzubereiten. Nun arbeiteten wir die wässrige Lösung von Harnstoff und NaCl in mehreren Portionen ein. Die umgekehrte Reihenfolge hätte sich nicht angeboten, weil dann die flüssige Phase den Grad der ausübenden Scherbeanspruchung bestimmt hätte, was das Anrühren der Salbe sehr schwierig gestaltet hätte. Das fertige Produkt füllten wir in eine etikettierte Nunc-Dose ab.

#### Inhaltsstoffe:

**Harnstoff:** Wird als Keratolytikum (20-40%ig), bei Formaldehydvergiftungen, und 20%ig, z.B. in Basodexan® bei Juckreiz als Oberflächenanästhetikum<sup>4</sup> eingesetzt. Harnstoff kann Wasser gut binden und ist darin sehr gut löslich, während dieses Vorganges bemerkt man deutlich eine Abkühlung der Lösung. Er zerfällt temperaturabhängig leicht in Kohlendioxid und Ammoniak, weshalb er ausschließlich in der Kälte verarbeitet werden sollte.

Arrheniusgleichung:  $k = A \cdot e^{-E_a/RT}$  mit k: Geschwindigkeitskonstante, A: Konstante,  $E_a$ : Aktivierungsenergie, R: allgemeine Gaskonstante und T: absolute Temperatur<sup>5</sup>

Da besonders Neurodermatiker ihre trockene Haut mit Harnstoff (häufig in fettenden Grundlagen) würde der reizende Ammoniak sehr unangenehm auffallen. Ebenso sollte man Feststoffkrümel unbedingt vermeiden, da dies besonders Atopikern, also Menschen mit einer Überempfindlichkeit vom Soforttyp (10-15% der Bevölkerung)<sup>6</sup> sehr unangenehm auffiele.

### D 20. Wirkstoffhaltige Zinkpaste (Ichthyol) 50,0

Rp.:	Ammoniumbituminosulfonat (Ichthyol ®).....	1,0
	Zinkpaste.....	ad 50,0
d.s.	Äußerlich!	

**Benötigte Geräte:** Salbenreibschale & Pistill, Spatel, Spatelschlitten, Kartenblatt, Nunc-Dose + Etikett

**Allgemeines:** Es ist mit keinen Inkompatibilitäten zu rechnen. Das Ichthyol kann die Fantaschale verfärben und klebt recht stark ab den Schalenwänden, daher sollte unbedingt Zinkpaste vorgelegt werden und keine neue Schale verwendet werden.

**Herstellung:** In die tarierte Fantaschale legten wir etwas Zinkpaste vor, um ein Abfärben durch das dazugelegene Gramm Ichthyols zu minimieren. Wir verdünnten sukzessive mit Zinkpaste und achteten drauf, daß wir jeder Zugabe weiterer Grundmasse ein homogenes Aussehen erreicht hatten. Die fertige Paste füllten wir in eine etikettierte Nunc-Dose ab.

<sup>4</sup> Mutschler: Arzneimittelwirkungen 7. Aufl. 1997 S. 605

<sup>5</sup> Mortimer: Chemie 6. Aufl. 1996 S. 257

<sup>6</sup> Pschyrembel: Medizinisches Wörterbuch 257. Aufl. S. 135

**Inhaltsstoffe:**Ichthylol:

Ammoniumbituminosulfonat ist ein teeriges, zähes, schwarzes Gemisch aus Kohlenwasserstoffen verschiedener Längen besteht. Manche sind so kurz, daß sie flüchtig sind und beim Erhitzen entweichen. Ichthylol® zeichnet sich etwa im Vergleich zu Sulfobitol durch einen außergewöhnlich hohen Schwefelgehalt aus. Während des Herstellungsprozesses wird das Schieferöldestillat unter Druck hydrolysiert und oxidiert, wodurch Sulfonsäuregruppen entstehen.

Die Kombination aus diesen polaren Enden und den unpolaren Kohlenwasserstoffketten bedingen die amphiphilen, oberflächenaktiven Eigenschaften des geruchsintensiven Rohstoffs Ichthylol®.

Es die Zellvermehrung hemmen (antiproliferativer Effekt), entzündungshemmend, antieckzematös, lokalanästhetisch und schwach antiinfektiös wirken. Früher wurde es auf nässende Hautstellen aufgetragen, diese Verwendung ist heute ausdrücklich kontraindiziert. Wegen seines verhältnismäßig geringen Gehalt an polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ist es nicht so toxisch wie andere Teere.<sup>7</sup>

**D 23. Ichthylol® - Zäpfchen****Nr.VI**

Rp.:	Ammoniumbituminosulfonat (Ichthylol®).....	0,30
	Hochdispertes Siliciumdioxid (Aerosil®) .....	0,02
	Hartfett.....	q.s.
m.f.	suppositoria	
d.t.dos.	Nr.VI	
d.s.	Ichthylolzäpfchen	

**Benötigte Geräte:** Waage, Handwaage, Zäpfchengießschale & Pistill, Zäpfchengießform, Spatel, Spatelschlitten, Wasserbad, Thermometer, Nuncdose + Etikett

**Allgemeines:** Auch wenn sich das Ichthylol® nicht vollständig im Hartfett lösen mag, haben wir es zumindest teilweise mit einem Lösungszäpfchen zu tun. Das Aerosil® dient als Adsorbens und Dispergierhilfe. Ziel der Herstellung war es, möglichst bitterschokoladenfarbige Zäpfchen homogenen Aussehens zu erhalten.

**Herstellung:** Wir wandten die modifizierte Münzelmethode an und schmolzen zunächst weniger Hartfett als wir brauchen würden nach dem Cremeschmelzverfahren ein und rührten das Ichthylol® hinein. Die erhaltene Zäpfchengrundmasse verteilten wir auf die sechs Bohrungen und füllten mit reinem Hartfett auf. Nach dem Erkalten entfernten wir die wirkstofffreien Kappen, schmolzen die zweifarbigen Zäpfchen ein und gossen sie erneut aus. Nach Erkalten gaben wir sie in eine etikettierte Nunc-Dose.

**D 25. Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 20% NRF 11.12****50,0****(sogenannte „Zugsalbe“)**

Rp.:	Ammoniumbituminosulfonat (Ichthylol®).....	10,0
	Wollwachsalkoholsalbe .....	36,0
	Gereinigtes Wasser.....	4,0
d.s.	In ein- bis zweitägigem Abstand messerrückendick auf die erkrankte Hautstelle auftragen und mit Mull abdecken. Äußerlich!	

**Benötigte Geräte:** Salbenreibschale & Pistill, Spatel, Spatelschlitten, Wasserbad, Thermometer, Becherglas, Kartenblatt, Nunc-Dose + Etikett

**Allgemeines:** Durch den hohen Gehalt an Ichthylol kann die geringe Wassermenge bei der Haltbarkeit vernachlässigt werden, die Zubereitung ist autosteril. In hohen Konzentrationen kann das oberflächenaktive Ichthylol die Salbengrundlage destabilisieren, daher wird es ganz zum Schluss eingearbeitet.

Zugsalbe wird bei Furunkeln, subdermalen Entzündungen eingesetzt. Sie kann durch die Hornhaut in die Tiefe dringen und so am Entzündungsherd wirken. Der Okklusionseffekt durch die Mullbinde verstärkt diese Wirkung.

**Herstellung:** Wir schmolzen die eingewogene Wollwachsalkoholsalbe auf dem Wasserbad und arbeiteten das gereinigte Wasser erwärmt ein, anschließend rührten wir die Salbe kalt. Nach Einarbeiten des Ichthylols® füllten wir die Salbe in eine etikettierte Nunc-Dose ab.

<sup>7</sup> Mutschler: Arzneimittelwirkungen 7. Aufl. 1997 S. 607,608

**D 26. Nichtionische hydrophile Creme DAB10****50,0**

Rp.:	Polysorbat 60 (Tween ® 60) .....	2,5
	Cetylstearylalkohol (Lanette O ®) .....	5,0
	Glycerol 85%.....	5,0
	Weißes Vaseline.....	12,5
	Gereinigtes Wasser.....	25,0
d.s.	Äußerlich!	

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

**Allgemeines:** Wie bei der wasserhaltigen hydrophilen Salbe muss während der Herstellung kontinuierlich gerührt werden, die Grundlage kann mit H<sub>2</sub>O verdünnt werden.

**Herstellung:** Wir schmolzen die eingewogenen Mengen Vaseline, Tween ® 60 und Lanette O ® auf dem Wasserbad. In das gereinigte abgekühlte Wasser rührten wir das Glycerin ein und vereinigten beide Phasen bei einer Temperatur über 70°C. Unter ständigem Rühren warteten wir die Phasenumkehr ab und ergänzten das verdunstete Wasser. Schließlich füllten wir die Creme in eine etikettierte Nunc-Dose ab.

**D 27. Salicylvaselin 2%****50,0**

Rp.:	Salicylsäure.....	1,0
	Weißes Vaseline.....	ad 50,0
d.s.	Äußerlich	

**Benötigte Geräte:** Waage, Fantaschale & Pistill, Sieb Nr. 6, Spatel und Spatelschlitten, Kartenblatt, Reibschale und Pistill rau, Nunc-Dose + Etikett

**Allgemeines:** Bei dieser Rezeptur sollte unbedingt die Dosierung überprüft werden und nach eventuellen Unverträglichkeiten der Patienten gefragt werden. Durch die Hemmung der COX1 und COX2 werden aus der Arachidonsäure keine die Magenschleimproduktion anregende Prostaglandine mehr synthetisiert, die auch bei der Auslösung der Wehen eine Rolle spielen. Daher muß bei Magenbeschwerden und Schwangerschaften besondere Vorsicht bei der Anwendung walten. Es werden statt dessen vermehrt aus der Arachidonsäure Leukotriene gebildet, die z.B. die Bronchien verengen und so für Asthmatiker eine Gefährdung darstellen können. Weil die Bildung von thrombozytenaggregationsförderndem Thromboxan A<sub>2</sub> ebenfalls blockiert ist, sollten auch Menschen mit einer Blutungsneigung im Umgang mit Salicylsäure vorsichtig sein. Da es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Reyesyndroms und der Einnahme von (im Magen zu Salicylsäure gespaltenen) Acetylsalicylsäure zu geben scheint, sollte Kindern nicht eben zur Anwendung von Salicylsäure geraten werden.<sup>8</sup>

Mit Eisenionen gibt Salicylsäure einen tiefroten Komplex, daher sollte der Umgang mit älteren Eisenwerkzeugen vermieden werden.

Die Salicylsäure sollte homogen eingearbeitet werden, die adäquate Teilchengröße (Richtlinie laut DAC/NRF: 10 > 100µm, 0 > 180µm in 1mg Salbe) wird durch Verwendung des Siebs mit der Maschenweite 180µm gewährleistet. Das NRF schlägt vor, bei der Herstellung von einer 1:1 Stammverreibung auszugehen, die man über den Großhandel beziehen kann und diese zu verdünnen.

Niemals sollte Salicylsäure mit Grundlagen angerieben werden, in denen sie löslich ist.

**Herstellung:** In der Fantaschale legten wir etwas Vaseline vor und verrieben die abgewogene und gesiebte Salicylsäure sorgfältig. Die so erhaltene hochkonzentrierte Verreibung homogenen Aussehens verdünnten wir nun sukzessive.

Hätten wir noch einzelne Pulvernester entdeckt, hätten wir versuchen können, die Rezeptur mit der Salbenmühle noch zu retten. Da dies aber ohnehin nicht ganz unproblematisch ist (nach Zerdrücken der Pulvernester erhält man nicht automatisch homogenes Gemisch), waren wir recht froh, daß wir darauf nicht angewiesen waren und sie sofort in eine etikettierte Nunc-Dose abfüllen konnten.

**Unterschrift Protokollführer:**\_\_\_\_\_  
(Sabine Schmidt)\_\_\_\_\_  
(Christian Fehske)

<sup>8</sup> Lüllmann, Mohr: Pharmakologie und Toxikologie 14. Aufl. S 269-276