

Aus der Abteilung klinische Forschung\* und der Medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung\*\*  
der Georg A. Brenner Arzneimittel-Fabrik GmbH, Alpirsbach,  
und aus der Bioscientia GmbH\*\*\*, Institut für Laboruntersuchungen, Ingelheim/Rhein

## Transdermale Salicylat-Resorption nach epidermaler Applikation einer analgetischen/ antiphlogistischen Salben- und Gel-Zubereitung

Von K. J. Hüther\*, H. Hiereth\*\* und W. Messer\*\*\*

**Zusammenfassung:** Nach epidermaler Applikation von jeweils 5 g Dolo-Arthrosenex® Salbe bzw. Gel, enthaltend 625 mg Ethylenglykolsalicylat (entsprechend 473,9 mg Salicylsäure), auf eine Hautfläche von 100 cm<sup>2</sup> wurde bei 12 gesunden Probanden die transdermale Resorption von Salicylat über einen Zeitraum von 48 h nach der Applikation beider Zubereitungen anhand der renalen Salicylat-Ausscheidung gemessen. Mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie wurden die Konzentrationen von Salicylsäure und Salicylursäure im Sammelurin quantitativ bestimmt. Nach Applikation der Salbe wurden von der aufgetragenen Salicylat-Menge durchschnittlich 26,7% innerhalb 24 h resorbiert und innerhalb von 48 h renal wieder ausgeschieden. Vom Gel gelangten innerhalb 24 h durchschnittlich 48,0% der aufgetragenen Salicylat-Dosis zur Resorption und innerhalb von 48 h zur Ausscheidung.

**Summary:** Transdermal Salicylate Absorption Following Epidermal Application of an Analgesic / Antiphlogistic Ointment and Gel Formulation

Following epidermal application of 5 g Dolo-Arthrosenex® ointment or gel, respectively, containing 625 mg ethylene-glycol salicylate (corresponding to 473.9 mg salicylic acid) upon a skin area of 100 cm<sup>2</sup> of 12 normal volunteers transdermal absorption of salicylate was measured over a period of 48 h after application by means of renal salicylate excretion. A high-pressure liquid chromatography method was employed for the quantitative estimation of urinary levels of salicylic acid and salicyluric acid. After application of the ointment in the mean 26.7% of the applied salicylate dose is resorbed within 24 h and excreted within 48 h, respectively. From the gel in the mean 48.0% of the applied salicylate dose is absorbed within 24 h and excreted within 48 h, respectively.

**Key words:** Analgesics · Antiphlogistics · Dolo-Arthrosenex®, ointment and gel, transdermal salicylate absorption · Salicylate, transdermal absorption

### 1. Einleitung

Dolo-Arthrosenex® Salbe und Gel\*), zwei in der Praxis bewährte lokale Analgetika und Antiphlogistika zur epidermalen Applikation, enthalten außer Heilpflanzenauszügen pro 100 g der fertigen Zubereitung 1 g Kampher, 10 000 IE Heparin und mit 12,5 g Ethylenglykolsalicylat eine außergewöhnlich hohe Konzentration dieser analgetisch und antiphlogistisch wirksamen Substanz. Die besonderen galenischen Eigenschaften sowohl der Salben- als auch der Gelgrundlage fördern die Freisetzung und Aufnahme der Wirkstoffe durch die Haut. Die intensive Durchflutung der Haut sowie der darunter gelegenen entzündeten oder traumatisierten Gewebe mit den in beiden Dolo-Arthrosenex-Zubereitungen enthaltenen Wirkstoffen führt zu einer prompten Schmerzlinderung und einem raschen Rückgang der entzündlich bzw. traumatisch bedingten Beschwerden [1, 2, 3].

### 2. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die transdermale Salicylat-Resorption nach epidermaler Applikation von Dolo-Arthrosenex Salbe und Gel quantitativ anhand der Salicylat-Ausscheidung im Harn zu bestimmen.

### 3. Versuchspersonen und Ausschlusskriterien

#### 3.1. Auswahl der Versuchspersonen

Alle in die Studie aufgenommenen Versuchspersonen waren gesunde männliche Probanden, die nach vorausgegangener Aufklärung über den Zweck der Untersuchung freiwillig und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt hatten. Personen, die innerhalb der letzten 2 Wochen vor Versuchsbeginn Medikamente jeglicher Art eingenommen hatten und/oder mit Salben oder Gels behandelt worden waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Des weiteren wurden keine Personen in die Studie einbezogen, die an Hauterkrankungen litten. Ferner wurden solche mit bekannter Allergie gegen Arzneimittel und/oder Salben und Gels jeglicher Art nicht in die Studie aufgenommen.

#### 3.2. Probanden der Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Salbe (Versuchsperiode 1)

Die Untersuchungen erfolgten im September 1980 bei 12 gesunden Männern, über deren Alter, Größe und Gewicht sich Angaben in Tab. 1 befinden.

#### 3.3. Probanden der Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Gel (Versuchsperiode 2)

Für diese Untersuchungsreihe, die 2 Wochen nach der Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Salbe im Oktober 1980 durchgeführt wurde, standen 10 Probanden der vorangegangenen Versuchsperiode 1 zur Verfügung. 2 Probanden der ersten Versuchsperiode war eine Teilnahme aus organisatorischen Gründen nicht möglich, so daß dafür 2 andere Probanden in die 2. Versuchsserie aufgenommen wurden. Dadurch erklärten

\* ) Hersteller: Georg A. Brenner, Arzneimittel-Fabrik GmbH, Alpirsbach.

Tab. 1: Probandendaten (männliche Versuchspersonen, n = 12).

Geprüfte Dolo-Arthrosenex-Zubereitung	Alter (Jahre)			Größe (cm)			Gewicht (kg)		
	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung	Bereich	Mittelwert	Standardabweichung
Salbe (Versuchsperiode 1)	30—64	40,5	11,3	170—189	178,5	5,3	63—96,3	76,9	9,2
Gel (Versuchsperiode 2)	32—64	42,8	10,6	170—189	178,2	5,0	70—96,3	79,5	7,3

sich die geringen Abweichungen in den Angaben zu Alter, Größe und Gewicht dieser Probandengruppe in Tab. 1.

#### 4. Versuchsmethodik

##### 4.1. Klinische Versuchsbedingungen

###### 4.1.1. Applikationsart

Da alle Versuchspersonen während der Versuchsdauer ihrer beruflichen Beschäftigung nachgehen mußten, wurde als praktikabelste Applikationsart der Okklusiv-Verband gewählt. Dieser hat den Vorteil, daß die zur Resorption zur Verfügung stehende Salben- bzw. Gelmenge exakt definierbar ist, während bei Abdeckung mit einer Mullauflage bzw. einem Mullbinden-Verband ein Teil der Salbe bzw. des Gels aufgesaugt wird und nicht mehr für die transdermale Resorption verfügbar ist.

###### 4.1.2. Applikationsort

Als Applikationsort wurde eine Fläche von 100 cm<sup>2</sup> (10 × 10 cm) auf der Beugeseite des linken Unterarms in der Mitte zwischen Ellenbeuge und Handgelenk gewählt.

###### 4.1.3. Applikationsmenge

Die Applikationsmenge betrug jeweils 5 g Dolo-Arthrosenex Salbe bzw. Gel, entsprechend 625 mg Ethylenglykolsalicylat oder 473,9 mg Salicylsäure. Praktisch wurde so vorgegangen, daß diese Menge Salbe bzw. Gel auf ein 10 × 10 cm großes Stück Plastikfolie (Oclufol<sup>®</sup>, Lohmann GmbH, Neuwied) aufgetragen und dieses quadratische Folienstück dann mit der Salbenseite auf die Haut appliziert und angedrückt wurde. Die 4 Seiten der Folie wurden darauf mit Leukoplast<sup>®</sup> (Beiersdorf AG, Hamburg) an der Unterarmhaut fixiert. Anschließend wurde der Unterarm in einer Breite von 30 cm mit einer weiteren Lage Oclufol umwickelt, und zwar so, daß der Applikationsort beiderseits ca. 10 cm überlappt wurde. Das obere und untere Ende dieser Oclufol-Wicklung wurden ebenfalls mit Leukoplast am Arm befestigt. Zusätzlich wurde dann der gesamte Unterarm mit einer elastischen Mullbinde umwickelt, deren Ende mit Leukoplast festgeklebt wurde. Um das Verutschen der Mullbinde zu verhindern, wurde schließlich ein langer Streifen Leukoplast quer über die gesamte Breite des Verbandes geklebt.

###### 4.1.4. Applikationsdauer

Die Applikationsdauer betrug 24 h. Danach wurden der Okklusiv-Verband und die noch auf der Haut verbliebenen Salben- bzw. Gelreste entfernt.

Zur Ermittlung der renalen Salicylat-Ausscheidung wurde in Versuchsperiode 1 Harn während der folgenden Zeiträume gesammelt: vor Versuchsbeginn (Kontrollurin), 0—4, 5—8, 9—12, 13—24 und 25—48 h nach Applikation der Salbe. In Versuchsperiode 2 wurde von diesem Sammelschema insofern abgewichen, als der zwischen 25 und 48 h ausgeschiedene Harn in 2 Portionen, und zwar in den Zeiträumen 25—36 und 37—48 h gesammelt wurde.

#### 4.2. Salicylat-Bestimmung im Urin

Die Salicylat-Resorption wurde aus den Urinkonzentrationen der beiden wichtigsten renal ausgeschiedenen Salicylat-Metaboliten Salicylsäure und Salicylursäure berechnet. Auf die Bestimmung der Gentisinsäure wurde verzichtet, da dieser Salicylat-Metabolit nur etwa 1% der über die Nieren ausgeschiedenen Gesamtsalicylat-Menge ausmacht [4].

Zur gleichzeitigen Bestimmung von Salicyl- und Salicylursäure im Urin wurde eine flüssigkeitschromatographische Methode entwickelt, die auf der natürlichen Fluoreszenz der beiden zu bestimmenden Substanzen basiert. Die Substanzen werden aus dem Urin mit einer organischen Phase extrahiert und nach dem Abdampfen der organischen Phase mit der mobilen Phase des chromatographischen Systems aufgenommen und hochdruckflüssigkeits-chromatographisch bestimmt [5, 6, 7].

#### 4.2.1. Aufarbeitung

Zu 100 µl Urin wird 1 ml bidest. Wasser sowie 200 µl 2 N Natronlauge gegeben. Nach gründlichem Durchmischen werden 5 ml Chloroform zugefügt. Nach 10 min Schütteln wird 1 ml der wäßrigen Phase abgehoben und mit 900 µl 1N Salzsäure versetzt.

Nach dem Durchmischen werden 10 ml Chloroform zugegeben und erneut 10 min geschüttelt.

Nach dem Zentrifugieren werden 9 ml Chloroform abgehoben und bei 40° C im Wasserbad zur Trockne eingedampft und mit 50 µl mobiler Phase aufgenommen. Davon werden 20 µl zur Injektion in den Flüssigkeitschromatographen verwendet.

#### 4.2.2. Chromatographische Bedingungen

Pumpe: Altex Modell 110 A;  
 Detektor: Schoeffel Fluorimeter FS 970, Anregung: 240 nm, Emission: Kantenfilter 389 nm;  
 Injektionssystem: Rheodyne 7125, Probenschleife 20 µl;  
 Schreiber: Servogor Metrawatt Typ 210;  
 Säule: Edelstahl, Innendurchmesser: 4,2 mm, Länge: 250 mm;  
 Trennmateriale: Nucleosil 10—C18;  
 Mobile Phase: 35% Methanol, 65% Essigsäure (1%ig);  
 Fluß: 2 ml/min.

Die Auswertung erfolgte über eine Peakhöhenmessung.

Als relative Standardabweichung (Variationskoeffizient, VK) wurden für die einzelnen Komponenten folgende Werte ermittelt:

Salicylsäure: 5,9 %,  
 Salicylursäure: 2,0 %.

Die Wiederfindungsrate betrug für

Salicylsäure: 87 %,  
 Salicylursäure: 82 %.

Die Präzision von Tagesserie zu Tagesserie (VK) lag für

Salicylsäure: 7,75 %,  
 Salicylursäure: 4,0 %.

Alle verwendeten Chemikalien und Reagenzien wurden auf ihre analytische Reinheit geprüft.

#### 5. Ergebnisse

##### 5.1. Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Salbe (Versuchsperiode 1)

Die kumulierte renale Ausscheidung von Salicylsäure und Salicylursäure (umgerechnet auf Salicylsäure) in % der applizierten Dosis von 625 mg Ethylenglykolsalicylat (entsprechend 473,9 mg Salicylsäure bzw. 669,6 mg Salicylursäure) während der 24-h-Applikationszeit und einer sich daran anschließenden weiteren 24-h-Harnsammelperiode ist in Tab. 2 und Abb. 1 dargestellt.

Tab. 2: Dolo-Arthrosenex Salbe Resorptionsversuch (Versuchsperiode 1). Kumulierte renale Ausscheidung von Salicylsäure und Salicylursäure (die angegebenen Werte wurden umgerechnet auf Salicylsäure) im Harn in % der applizierten Dosis (die aufgetragene Menge von 625 mg Ethylenglykolsalicylat (MG 182,17) entspricht 473,9 mg Salicylsäure (MG 138,12) bzw. 669,6 mg Salicylursäure (MG 195,17)). Mittelwerte  $\bar{x}$  ± Standardabweichung S (n = 12).

	Harnsammelperioden (h nach Applikation)				
	0—4	5—8	9—12	13—24	25—48
Salicylsäure	0,3 ± 0,4	1,8 ± 1,2	3,6 ± 1,7	6,0 ± 2,8	7,2 ± 3,1
Salicylursäure	0,7 ± 0,4	3,9 ± 2,0	6,7 ± 2,3	15,3 ± 4,4	19,5 ± 5,3
Total (nur 2)	1,0	5,7	10,3	21,3	26,7

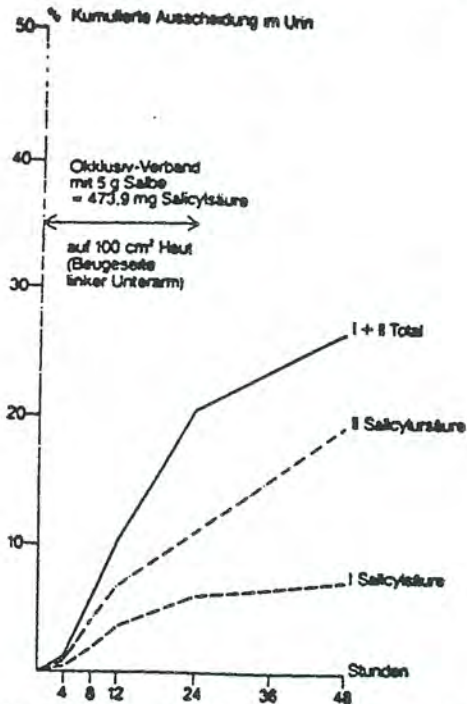


Abb. 1: Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Salbe. I (n = 12).

Während der ersten 24 h werden von der aufgetragenen Dosis im Mittel 6,0% als Salicylsäure und 15,3% als Salicylursäure mit dem Harn ausgeschieden. In der nachfolgenden Sammelperiode erhöht sich die Salicylsäure-Ausscheidung nur noch gering um 1,2% und die Salicylursäure-Ausscheidung um 4,2%, so daß nach 48 h insgesamt 26,7% der mit der Salbe aufgetragenen Salicylat-Menge renal ausgeschieden werden.

5.2. Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Gel (Versuchsperiode 2)

Die Ergebnisse sind in Anlehnung an die Darstellung der Resultate von Versuchsperiode 1 ebenfalls tabellarisch sowie graphisch zusammengefaßt (Tab. 3, Abb. 2). Während der 24-h-Gel-Applikation werden von der aufgetragenen Salicylat-Dosis im Mittel 6,8% als Salicylsäure und 28,8% als Salicylursäure mit dem Harn ausgeschieden. Diese Werte erhöhen sich noch in den beiden anschließenden Sammelperioden von 25—36 sowie 37—48 h, so daß nach 48 h im Mittel 8,6% als Salicylsäure und 39,4% als Salicylursäure ausgeschieden wurden, was insgesamt einer renalen Salicylat-Ausscheidung von im Mittel 48,0% der epidermal applizierten Dosis entspricht.

6. Diskussion und Bewertung der Versuchsergebnisse

Bei topischer Anwendung von Arzneimitteln spielen für die Wirkstofffreigabe und Hautpenetration mehrere Faktoren eine Rolle. Neben den stoffspezifischen Voraussetzungen (z. B. Molekülgröße, Affinität zu Hautlipiden, Wasser usw.) sind es auch die physikochemischen Eigenschaften des Vehikels (z. B. Salben- und Gelgrundlage), die Applikationsmodalitäten (z. B. Abdecken mit oder ohne Okklusiv-Folie), die Hautbeschaffenheit und der Applikationsort (z. B. Zustand der Hornschicht), die das Penetrationsvermögen des Pharmakons beeinflussen.

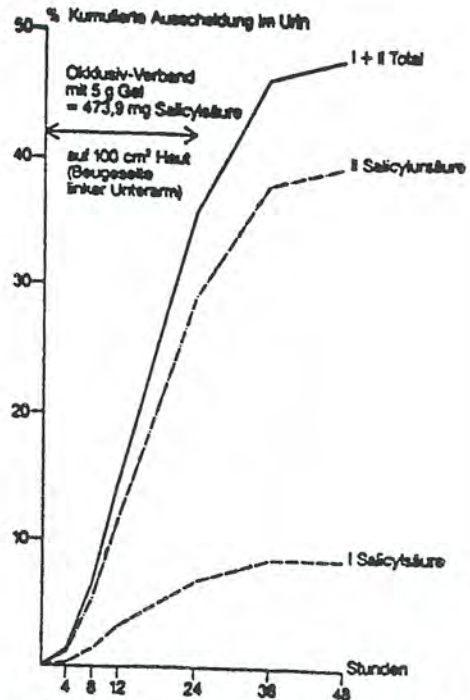


Abb. 2: Resorptionsstudie mit Dolo-Arthrosenex Gel. I (n = 12).

Um die Wirkstofffreigabe und Hautpenetration bei epidermaler Therapie zu messen, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Bei Stoffen, die nur kaum oder sehr langsam in und durch die Haut dringen, mißt man die Freigabe des Wirkstoffs mit Hilfe der Differenzmethode. Hierbei bestimmt man nach Ablauf der Applikationsdauer die in der Arzneiform zurückgebliebene Wirkstoffmenge und folgert, daß die Differenz zur Ausgangsmenge von der Haut aufgenommen wurde.

Werden Wirkstoffe verwendet, die, wie z. B. Salicylate, gut und rasch durch die Haut penetrieren und in quantitativ erfaßbarer Menge in den Körperflüssigkeiten erscheinen, mißt man die transdermale Resorption anhand der Plasmakonzentrationen und/oder der Harnausscheidung. Insbesondere die Bestimmung der kumulierten renalen Exkretion erlaubt relativ genaue quantitative Aussagen über die Freigabe des Wirkstoffs aus verschiedenen Vehikeln.

Wie die Ergebnisse der vorliegenden vergleichenden Untersuchung mit 2 verschiedenen Grundlagen deutlich machen, kommt es bei gleichem Wirkstoffgehalt nach Applikation des Gels zu einer erheblich höheren Wirkstoffresorption als nach Applikation der Salbe. Dies dürfte sowohl auf der spezifischen galenischen Zubereitung des Gels beruhen als auch auf der Applikation unter einem Okklusiv-Verband. Während das Gel unter den praxisüblichen Bedingungen nach dem Auftragen relativ rasch eintrocknet, verblieb es während dieses Versuchs unter dem Okklusiv-Verband in gelförmigem Zustand.

Aufbauend auf den orientierenden Ergebnissen der hier vorgelegten Studie ist nun zu klären, ob und gegebenenfalls in welchem Ausmaß sich die Wirkstoffresorption unter Praxisbedingungen ändert.

Unter anderen experimentellen Bedingungen wurden nach dem Einmassieren von 20 g einer 10% Ethylenglykol-salicylat (entsprechend 1,516 g Salicylat) enthaltenden Sal-

Tab. 3: Dolo-Arthrosenex Gel Resorptionsversuch (Versuchsperiode 2). Kumulierte renale Ausscheidung von Salicylsäure und Salicylursäure (Erläuterungen: s. Tab. 2) im Harn in % der applizierten Dosis (Erläuterungen: s. Tab. 2). Mittelwerte  $\bar{x} \pm$  Standardabweichung S (n = 12).

	Harnsammelperioden (h nach Applikation)					
	0—4	5—8	9—12	13—24	25—36	37—48
Salicylsäure	0,1 ± 0,2	1,3 ± 1,2	3,1 ± 2,8	6,8 ± 4,5	8,5 ± 5,3	8,6 ± 5,3
Salicylursäure	1,1 ± 0,9	5,2 ± 3,0	11,3 ± 7,0	28,8 ± 12,7	37,8 ± 14,8	39,4 ± 15,2
Total (nur I)	1,2	6,5	14,4	35,6	46,3	48,0

be mit einer anderen Salbengrundlage im Mittel nur 120 mg Salicylat (35—280 mg) im 24-h-Sammelurin wiedergefunden, das heißt, daß im Mittel lediglich 7,9 (2,3—18,5%) des Wirkstoffes zur Resorption gelangten [8].

Festzustellen bleibt, daß es unter den Versuchsbedingungen der von uns durchgeführten Studie zu einer ausgeprägten Freisetzung und Aufnahme des Salicylat-Wirkstoffes durch die Haut nach epidermaler Applikation von Dolo-Arthrosenex Salbe und Gel kommt. Dies führt zu einer intensiven Durchflutung der Haut und der darunter gelegenen Gewebe mit dem antiphlogistisch-analgetischen Wirkstoff, was den klinisch bekannten Rückgang der Schmerzen und Beschwerden bei entzündlichen oder traumatischen Affektionen des muskulo-skelettalen Systems erklärt.

## 7. Literatur

- [1] Wischmann, H., Z. Allg. Med. 46, 1760—1762 (1970) — [2] Gürtler, J., Ars Medici 63, 591—592 (1973) — [3] Rothaar, J., Thiel, W., Arztl. Praxis 32, 1100 (1980) — [4] Alpen, E. L., Mandel, H. G., Rodwell, V. W., Smith, P. K., J. Pharmacol. exp. Ther. 102, 150 (1951) — [5] Cham, B. E., Johns, D., Clin. Chem. 25, 1420 (1979) — [6] Miceli, J. N., Aravind, M. K., Clin. Chem. 25, 1002 (1979) — [7] Terweij-Groen, C. P., Vahekamp, T., Kraak, J. C., J. Chromatogr. 145, 115 (1978) — [8] Greiner, H., Med. Welt 19, 2667—2669 (1968)

Für die Verff.: Dr. med. Karl J. Hüther, Abteilung Klinische Forschung der Georg A. Brenner Arzneimittel-Fabrik GmbH, Zähringer Straße 10, 7604 Appenweier

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. Main

## Über den Antihistamin-Effekt eines Brand- und Wund-Gels mit den Komponenten Tyrothricin, Fomocain, Diphenhydramin und 8-Hydroxychinolin

Von H. Oelschläger, D. Rothley und M. Müller

**Zusammenfassung:** Die in dem Brand- und Wund-Gel (Herit®) enthaltene Kombination von Fomocain und Diphenhydramin gewährleistet einen deutlichen Antihistamin-Effekt, geprüft im UV-Erythemtest an der Rückenhaut von 16 männlichen Probanden.

**Summary:** The Antihistaminic Effect of a Gel for Burns

*and Wounds Containing Tyrothricin, Fomocaine, Diphenhydramine and 8-Hydroxyquinoline*

*The combination of fomocaine and diphenhydramine as active constituents of a new burn and wound gel (Herit®) guarantees a remarkable antihistaminic effect. The UV-erythema model was a very informative test applied on the dorsal skin of 16 male volunteers.*

**Key words:** Antihistaminics · Diphenhydramine · Fomocaine · Herit® · Histamine · 8-Hydroxyquinoline · Tyrothricin

### 1. Einleitung

Hydrogele werden seit einigen Jahren zum schnellen Verschluß von kleineren Schnitt-, Stich-, Quetsch- und Brandwunden unter gleichzeitiger medikamentöser Versorgung gern verwendet. Für den angestrebten therapeutischen Effekt dieser Gele ist eine ausreichende Abgabe der inkorporierten Wirkstoffe auf die verletzte Haut oder in die Wunde von entscheidender Bedeutung.

Ein neues Brand- und Wund-Gel (Herit®)<sup>1)</sup> enthält in einem abwaschbaren Hydrogel als Antibiotikum bzw. als Chemotherapeutikum Tyrothricin und 8-Hydroxychinolinsulfat-Kaliumsulfat (australische Pharm.) sowie Fomocainhydrochlorid (DAC 79) als lokalanästhesierende Komponente

<sup>1)</sup> Hersteller: Karl Engelhard, Fabrik pharmazeutischer Präparate, Frankfurt am Main.