

Ueber durch Schmelzen bereitete Schwefelsalben.

Von L. Sabbatani.

(Eingegangen am 2. August 1913)

(Pharmakologisches Institut der K. Universität Padua.)

Gewöhnlich werden Schwefelsalben durch inniges Mischen von Schwefelblumen oder Präzipitat mit Vaseline, Schweinefett oder Lanolin hergestellt; seit einigen Jahren wendet man auch Sulfidal an. In den Schwefelblumen ist der Schwefel kristallinisch, im Präzipitat ist er amorph und viel feiner verteilt, im Sulfidal hat er noch viel feinere Körnchen und enthält 20 Proz. Eiweißsubstanz.

Diese pharmazeutischen Präparate sind technisch um so vollkommener zubereitet, je gleichmäßiger der Schwefel mit der Masse gemischt ist, und therapeutisch um so wirksamer, je feiner der Schwefel sich verteilt findet. Deswegen war man früher bestrebt, feinste und gut zubereitete Salben herzustellen, indem man sich der Löslichkeit des Schwefels in Fetten und in Vaseline bediente, doch sind sie bisher weder vom chemisch-physikalischen noch vom pharmakologischen Standpunkt aus gut studiert worden.

Man nehme 100 g Vaseline und schmelze es, dann füge man 2 g Schwefelpräzipitat hinzu und erhöhe unter fortwährendem Schütteln nach und nach die Temperatur auf 140—145°, bis der Schwefel völlig geschmolzen ist. Man kühle dann die Lösung ab, so daß sie rasch erstarrt. Auf diese Weise erhält man eine Salbe durch Schmelzen.

Wenn man sofort nach der Zubereitung die aus Vaseline und 2 Proz. Schwefel bestehende Salbe mikroskopisch untersucht, zeigt sie, gleichmäßig in der Masse der Vaselinekristalle verteilt, winzige runde Schwefelkörnchen, die von 0,7 bis 1,1 μ messen.

Bereitet man eine 2prozentige Schwefelsalbe mit Schweinefett auf gleiche Art wie die vorherwähnte und untersucht man sie sofort durchs Mikroskop, so sieht man auch hier in der Fettmasse gleichmäßig verteilte Schwefelkörnchen, die von 1,5 bis 6,6 μ messen.

Mit Kakaobutter sind die Schwefelkörnchen von ungefähr gleicher Größe wie in der mit Schweinefett bereiteten Salbe.

In der auf gewöhnliche Weise mit 2 Proz. Schwefel und weißem Wachs bereiteten Salbe sind die Körnchen sehr klein, von 0,5 bis 0,7 μ .

In der mit Lanolin wie gewöhnlich hergestellten Salbe kann man sofort nach der Zu-

bereitung und nach völliger Erstarrung auch durch stärkste Vergrößerung keine Spur von Schwefelkörnchen auffinden. In ganz dünnen Plättchen zwischen Deckgläschen eingeschlossen ist sie gering opalisierend, während die anderen, welche Schwefel in Form feinsten Körnchen enthalten, weiß und milchig erscheinen. Mit Lanolin bilden sich die Körnchen langsam und fangen erst nach einer Stunde an sichtbar zu werden; zuerst vereinzelt und sehr klein, dann zahlreich und dicht gedrängt etwas größer. Nach wenigen Stunden wird die Salbe, was Zahl und Verteilung der Körnchen anlangt, ganz ähnlich den andern, nur hat sie viel kleinere Körnchen, so daß man diese nicht genau messen kann, vielleicht sind sie 0,2 bis 0,5 μ groß.

Das mit Walrat und 2 Proz. Schwefel hergestellte Präparat zeigt sogleich nach der Abkühlung Schwefelkörnchen und -kügelchen von recht verschiedener Größe, doch hauptsächlich größere, welche 6 μ erreichen; ihre Form ist nicht immer kugelförmig, sondern häufig oval oder stäbchenartig verlängert.

Endlich zeigt das mit Paraffin (schm. 58—60°) und 2 Proz. Schwefel hergestellte Präparat unter dem Mikroskop zwischen den Paraffinkristallen unregelmäßige, zugespitzte, dreieckige oder trapezoidartige Räume, die mit einer gelben Schwefelmasse gefüllt scheinen. Sie gleichen Schwefeltropfen, die durch den Druck der um sie gebildeten Paraffinkristalle deformiert worden sind. Im Innern fast aller dieser flüssig scheinenden Massen bemerkt man ein kleines, rundliches, lichtbrechendes Körperchen, das eine stärker gelbe Farbe besitzt. Dieses Präparat ist sehr dauerhaft und bewahrt das erwähnte mikroskopische Aussehen auch nach anderthalb Monaten ganz unverändert.

* * *

Mit Ausnahme des mit Paraffin hergestellten Präparates sind alle anderen nicht dauerhaft und verändern sich früher oder später ganz bedeutend; die Veränderung besteht im Uebergehen des Schwefels aus der körnchenartigen in die kristallinisch-rhombische Form.

Bei der Vaselinealbe sieht man schon nach 18 Stunden, daß die Schwefelkörnchen gänzlich verschwunden sind und sich an ihrer Stelle schön gelb gefärbte Schwefelkristalle gebildet

haben. Nach zwei Tagen ist die Kristallbildung sehr weit vorgeschritten und nach einem Monat ist die Körnchenform völlig durch Kristalle ersetzt, die in den mikroskopischen Präparaten strahlenförmige Figuren bilden.

Auch bei dem Präparat mit Schweinefett ist nach 24 Stunden die Körnchenform an vielen Stellen durch kristallinen Schwefel ersetzt. Nach und nach wird das ganze mikroskopische Präparat von einer ausgebreiteten, verzweigten Kristallisierung durchzogen und nur an einigen Punkten finden sich vereinzelte sehr gut ausgeprägte und große Kristallgruppen. Die Kristallbildung nimmt dann langsam zu und man kann sagen, daß nach 16 Tagen keine Körnchen mehr vorhanden sind.

Bei der mit Kakaobutter bereiteten Salbe fängt die Umwandlung der körnigen in die kristallinische Form ebenfalls sehr bald an und wie bei den anderen Salben verliert das mikroskopische Präparat, dort, wo die Kristallbildung beginnt, sein milchiges Aussehen und wird durchsichtiger. Je nachdem die kristallinen Verzweigungen sich ausbreiten, werden ringsum die Körnchen kleiner und verschwinden dann gänzlich. Nach einigen Tagen kann man die Umwandlung des Präparates für vollendet an-

sehen, weil auch dort, wo keine ausgesprochene Kristallform vorliegt, die Körnchen nach Gestalt und Größe nicht mehr so regelmäßig sind, sondern in winzige schlecht gebildete Kristalle umgewandelt scheinen.

In den mit weißem Wachs hergestellten Präparaten ist die Körnchenform des Schwefels viel stabiler, erst nach 25 Tagen bemerkt man an einigen beschränkten Punkten, daß die Körnchen durch kleine nicht sehr regelmäßig geformte plättchenartige Kristalle ersetzt sind.

Auch bei den Präparaten mit Walrat kommt die Kristallbildung sehr langsam zum Vorschein und ist erst nach 24 Tagen einigermaßen ausgebildet. Die Kristalle sind lamellenartig und schlecht geformt.

Bei der Lanolinsalbe zeigt sich die Kristallform sehr rasch, breitet sich aber sehr langsam aus. Selbst nach 25 Tagen sieht man nur vereinzelte wenige Kristalle oder kleine Gruppen, die sehr hübsch regelmäßig geformt, sehr durchsichtig und hübsch gelb gefärbt sind.

In der folgenden Tabelle finden sich die Eigenschaften der mit verschiedenen Substanzen bereiteten zweiprozentigen Schwefelsalben zusammengestellt.

| Salbenkörper | Schmelzpunkt Grad | Mikroskopische Untersuchung | | Umwandlung der Körnchen in Kristalle |
|-------------------|----------------------|--|------------------------|--|
| | | sofort vorgenommen | nach 1 Stunde | |
| Kakaobutter . . . | 30—35 | Körnchen 1,5—6,0 μ | ebenso | erscheinen nach wenigen Stunden |
| Lanolin | 35—40 | keine | Körnchen 0,2—0,5 μ | nach wenigen Stunden, aber sehr langsam zunehmend |
| Vaselin | 35—45 | Körnchen 0,7—1,1 μ | ebenso | nach ungefähr 18 Stunden |
| Schweinefett . . | 36—45 | Körnchen 1,5—6,0 μ | ebenso | nach ungefähr 24 Stunden |
| Walrat | 50—54 | Scheibchen und Körnchen von unregelmäßiger Gestalt | ebenso | erscheinen nach vielen Tagen in Lamellenform |
| Paraffin | 58—60 | eckige, unregelmäßige Häufchen | ebenso | auch nach 1 $\frac{1}{2}$ Monaten nicht vorhanden |
| Weißes Wachs . | 65 | Körnchen 0,5—0,7 μ | ebenso | erscheinen nach vielen Tagen und nehmen sehr langsam zu. |

Im allgemeinen sehen wir, daß die Umwandlung der Körnchen in Kristalle um so früher und rascher vor sich geht, je tiefer der Schmelzpunkt der Salbenkörper liegt, um aber einen rationellen Vergleich ausführen zu können, muß man auch auf die chemische Zusammensetzung und Eigenschaft der Salbenkörper: Kohlenwasserstoffe, Fette, Alkohol, Cholesterin, Vaselin, Rücksicht nehmen.

Berechnet man den Durchmesser der Körnchen mit 0,5 μ und die Dichte des amorphen Schwefels mit 1,92, so wären in 1 g zweiprozentiger Schwefelsalbe ungefähr 160 000 000 Kügelchen.

Nimmt man als Größengrenze kolloider Teilchen 0,1 μ an, so könnten die Schwefelkörnchen, weil größer, nicht mitsprechen, doch nähern sie sich dieser Grenze sehr und in der mit Lanolin bereiteten Salbe stellen sie sich

auf $0,2 \mu$ und sind vielleicht noch kleiner; wir können also diese Körnchenform des Schwefels als disperse Phase ansprechen.

Vorher haben wir gesehen, daß die Körnchen mehr oder weniger rasch, mehr oder weniger vollzählig erscheinen und durch kristallinen Schwefel ersetzt werden, d. h. durch die feste Phase, und da die Kristalle sich auf Kosten der Körnchen bilden und diese in dem festen Salbenkörper mechanisch fixiert sind und da andererseits die Kristalle sich unter Mitwirkung der Moleküle bilden, sind wir gezwungen, anzunehmen, daß die Körnchen sich im Fett lösen, indem sie eine flüssige Phase bilden, dem die Kristalle dann das Material an molekularem Schwefel zu ihrem Wachstum entnehmen.

In diesen Salben finden wir also den Schwefel in drei verschiedenen Phasen, die unter sich in labilem Gleichgewicht stehen:
disperse Phase \rightarrow flüssige Phase \rightarrow feste Phase.

Die Unbeständigkeit des Gleichgewichts beruht darauf, daß die Lösungsspannung der Schwefelkörnchen wegen ihrer im Vergleich zum Volumen ungeheuren Oberfläche sehr bedeutend ist, während die Spannung der Schwefelkristalllösung wegen des winzigen Flächeninhalts der Kristalle gegenüber dem Volumen nur gering ist.

Zu einem stabilen Gleichgewichtszustande: flüssige Phase \longleftrightarrow feste Phase gelangt man nur, wenn in den durch Schmelzen erzeugten Salben die disperse Phase gänzlich verschwunden ist, und in den durch einfaches Mischen des Fettes mit Schwefelblumen oder Präzipitat bereiteten, wenn eine völlige Sättigung stattfand.

Was die Natur der flüssigen Phase hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften des Fettes, des Lanolins usw. betrifft, kann sie nicht als wirkliche flüssige Lösung und auch nicht als feste Lösung angesehen werden, doch nähert sie sich gewiß eher dieser als jener. Nur beim Vaseline können wir von einer flüssigen Lösung sprechen, da es aus einer Mischung von Kohlenwasserstoffen besteht, von denen bei Zimmertemperatur einige fest, andere flüssig sind.

Verschiedene Autoren haben früher von einer teilweisen Lösung des Schwefels in den Salben gesprochen, da sie seine Löslichkeit in vielen organischen Flüssigkeiten und besonders in flüssigen Fetten in Betracht zogen, doch war das eigentlich eine Voraussetzung, weil ein direkter und sicherer Beweis auf nur

chemischem Wege nicht erbracht werden konnte und er jetzt nur indirekt aus dem Studium der Umwandlungen des physikalischen Zustandes des Schwefels in den durch Schmelzen bereiteten Salben zustande gekommen ist.

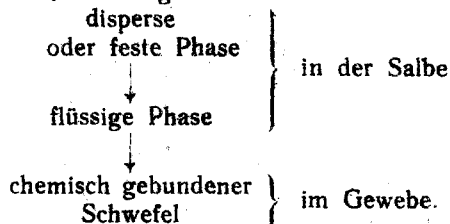
* * *

Der Nachweis einer flüssigen Phase in den Schwefelsalben hat für die Pharmakologie großes Interesse.

Wenn der Schwefel in der Salbe nur im festen Zustand vorhanden wäre, könnte er trotz der feinsten Verteilung durch lokale Anwendung keine therapeutische Wirkung auf die Gewebe ausüben, denn eine auch noch so dünne Fettschicht wäre hinreichend, den Schwefel vom Gewebe fern zu halten, so daß die innige Berührung nicht statthaben könnte, die zur chemischen Reaktion zwischen Schwefel und Gewebe unerlässlich ist. Da nun das Vorhandensein von gelöstem Schwefel nachgewiesen wurde, versteht man, wie der unbedingt nötige Kontakt zustande kommen kann, welcher die Möglichkeit chemischer Reaktionen und der von ihnen abhängigen pharmakologischen Wirkung gewährleistet.

Zu bemerken ist ferner, daß wegen der geringen Löslichkeit des Schwefels in Fetten die pharmakologische Wirkung sehr geringfügig und wahrscheinlich gar nicht in Betracht zu ziehen wäre, wenn sie nur vom in der Salbe gelösten Schwefel herrührte, aber wegen des vorerwähnten Gleichgewichtszustandes, während er nach und nach aus dem flüssigen Zustand im Fett in die Gewebe dringt und dort chemisch gebunden wird, gehen neue Schwefelmengen aus der dispersen oder festen Phase in die flüssige über, wodurch große Schwefelmengen, trotzdem sie nur wenig in Fetten löslich sind, in das Gewebe gelangen können.

Der Uebergang des Schwefels aus der Salbe in die Gewebe würde daher nach folgendem Schema vor sich gehen:



Vorher haben wir erwähnt, daß in den durch Schmelzen bereiteten Salben die auf Lösung zielende Spannung der beinahe kolloiden Körnchen im Vergleich zu jenen mit Schwefel-

blumen oder Präzipitat sehr groß ist, daher wird auch bei den durch Schmelzen erhaltenen Präparaten der Uebergang in die flüssige Phase

und darauf in die Gewebe rascher und die pharmakologische Wirkung demzufolge intensiver sein.

Beiträge zur Kenntnis der Seifen.¹⁾

Von A. Reyckler (Delft).

(Eingegangen am 16. August 1913)

Als Anhang zu meinen Studien über Natriumpalmitat, Zetylsulfonsäure usw., habe ich die Ehre, den Lesern dieser Zeitschrift einige Mitteilungen anzubieten über ein paar seifenähnliche Zetylderivate, welche die lange Kohlenwasserstoffkette im Kation enthalten.

1. Das Triäthylzetylammoniumjodid.

Darstellung. Äquimolekulare Mengen von Triäthylamin und Zetyljodid wurden zwei bis drei Stunden auf 130° erwärmt, und das feste Produkt wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert²⁾.

Chemische Eigenschaften. Von warmem Wasser wird die Substanz reichlich, von kaltem nur sehr wenig aufgenommen. Durch Zusatz von Silbernitrat werden die wässrigen Lösungen milchig getrübt (opaleszent), aber nicht regelmäßig gefällt. In Alkohol ist das Jodid auch in der Kälte leicht löslich; und in diesem Auflösungsmittel reagiert es quantitativ mit Silbernitrat, unter Absetzung von gut filtrierbarem Jodsilber.

In Äther ist die Substanz so gut wie unlöslich. Sie verbindet sich aber mit dieser Flüssigkeit langsam zu einem unfiltrierbaren Brei. — Aus warmem Essigester kristallisiert sie beim Erkalten fast vollständig heraus. — Sie schmilzt bei 179—181°, ohne Zersetzung³⁾.

2a. Das Diäthylzetylamin.

Darstellung. Das beschriebene Jodid wurde in alkoholischer Lösung mit überschüssigem Silberoxyd behandelt, und die Reaktion ergab eine leicht abfiltrierbare Lösung von Triäthylzetylammoniumhydroxyd. Letzterer Körper zeigte sich aber sehr zersetzlich (schon beim Abdampfen des Lösungsmittels), und lieferte bei höherer Temperatur (170°) eine reichliche Ausbeute an Diäthylzetylamin.

Eigenschaften. Das Amin ist unlöslich in Wasser, mischbar mit Alkohol und mit

Äther. Bei gewöhnlicher Temperatur ist es von öligem Beschaffenheit. Es erstarrt kristallinisch im Kältegemisch, schmilzt bei ungefähr 4°, und siedet bei 198—201° unter dem Druck von 10—12 mm Quecksilber.

2b. Das Diäthylzetylaminchlorhydrat.

Mit der theoretischen Menge titrierter Salzsäure zusammengebracht bildet das Amin ein sehr lösliches Chlorhydrat, welches jedoch durch Eindampfen und Abkühlen zum Kristallisieren gebracht werden kann. Es bildet dann äußerst dünne Lamellen.

Die sehr verdünnten (0,002—0,0005 normalen) Lösungen des Chlorhydrats sind bei höherer Temperatur opaleszierend, bei gewöhnlicher Temperatur anscheinend ganz klar. Eine 0,01665 normale Lösung, welche bei 40° sehr durchsichtig war, wurde bei 16° irisierend, und bei 0° kristallinisch-trübe.

3. Das Triäthylzetylammoniumzetylsulfonat.

Darstellung. Dieses im Anion und im Kation zetylierte Salz entsteht in quantitativer Ausbeute, wenn äquimolekulare Mengen von Silberzetylsulfonat⁴⁾ und Triäthylzetylammoniumjodid in siedender alkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht werden. Das gebildete Jodsilber setzt sich gut ab, und die filtrierte Lösung hinterläßt, nach dem Abdampfen des Alkohols (und Vakuumtrocknung), ein kaum gelblich gefärbtes festes Produkt.

Eigenschaften. Beim Erwärmen im Kapillarröhrchen fängt die Substanz schon bei 95° an sich etwas zusammenzuziehen, das wirkliche Schmelzen und Zusammenfließen erfolgt aber erst bei 172—179°.

Mit warmem Wasser vereinigt sich das komplexe Zetylsulfonat zu keinen wahren Lösungen, sondern zu mehr oder weniger dicken Kleistern, welche beim Abkühlen fester und undurchsichtiger werden, und nach mehr-

¹⁾ Vorige Mitteilung: Koll.-Zeitschr. 12, 277 (1913).

²⁾ Es wäre vielleicht besser, das Produkt einfach aus Wasser umzukristallisieren.

³⁾ Siehe F. Krafft und A. Meye, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 22, 815.

⁴⁾ Das Silberzetylsulfonat ist auch in siedendem Wasser löslich, kristallisiert aber beim Erkalten fast vollständig heraus. Es bildet undeutliche Mikrostäbchen.