

Suppositorien

**Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik
rektal und vaginal anzuwendender Arzneiformen**

Eine Monographie der Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV) Mainz

Herausgegeben von

Prof. Dr. Bernd W. Müller

Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität Kiel

unter Mitarbeit von

U. Bremer, Hamburg

K. Meyer, Oelde

F. X. Fischer, Basel

R. Schmitz, Marburg

W. Heers, Witten

F. Simunek, Düsseldorf

L. Jostarndt, Kiel

A. Ziegler, Kiel

Mit 122 Abbildungen und 35 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1986

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Die Verfasser	7

A Einführung

1 Geschichte der Suppositoria und Vaginalia (Schmitz)	17
1.1 Literatur	21

B Rektale Arzneiformen

1 Biologische und physiologische Grundlagen	25
1.1 Anatomie und Physiologie (Jostarndt)	25
1.1.1 Anatomie des Rektums	25
1.1.2 Physiologie des Rektums	28
1.1.3 Erkrankungen im Anorektalbereich, die zu Schmerzen bei der Applikation von Suppositorien führen	29
1.2 Enterale Absorption (Ziegler)	30
1.2.1 Dünndarm und Darmepithel	30
1.2.1.1 Anatomische Gegebenheiten und funktionelle Voraussetzungen	30
1.2.1.2 Stationäre Wasserschicht, Schleimschicht	33
1.2.1.3 pH-Wert an der absorbierenden Membran	34
1.2.1.4 Blutversorgung des Dünndarms	34
1.2.1.5 Flüssigkeitsumsatz im Dünndarm	34
1.2.2 Mastdarm und Mastdarmepithel	34
1.2.2.1 Anatomische Gegebenheiten und funktionelle Voraussetzungen	34
1.2.2.2 pH-Verhältnisse im Mastdarm	36
1.2.2.3 Blutversorgung des Mastdarms	36
1.2.2.4 Flüssigkeitsumsatz im Mastdarm	36
1.2.3 Zusammenfassung der für die enterale Absorption wesentlichen Bau- und Funktionsmerkmale	36
1.3 Prinzipien des transmembranalen Transports	38
1.3.1 Molekularer Aufbau der Zellmembran	38
1.3.2 Membrandurchtritt der Diffusion	39
1.3.3 Trägervermittelter Transport	41
1.3.3.1 Erleichterte Diffusion	41
1.3.3.2 Aktiver Transport	41

1.3.4	Endozytose	42
1.3.5	Persorption	43
1.4	Spezielle Betrachtungen zur rektalen Darreichung von Arzneistoffen	44
1.4.1	Suppositoriengrundlage – Zäpfchenmasse	44
1.4.1.1	Verflüssigung von Zäpfchen auf lipophiler Grundlage	45
1.4.1.2	Verflüssigung von Zäpfchen auf hydrophiler Grundlage	45
1.4.2	Wirkstoffliberation aus der Zäpfchengrundlage	45
1.4.2.1	Wirkstoffliberation aus Lösungszäpfchen auf lipophiler Grundlage	46
1.4.2.2	Wirkstoffliberation aus Suspensionszäpfchen auf lipophiler Zäpfchengrundlage	46
1.4.2.3	Wirkstoffliberation aus Lösungszäpfchen auf hydrophiler Grundlage	47
1.4.2.4	Wirkstoffliberation aus Suspensionszäpfchen auf hydrophiler Grundlage	47
1.4.3	Einfluß der Konzentration des Wirkstoffs im Zäpfchen auf den Absorptionsvorgang	48
1.4.4	Einfluß des Volumens der Zäpfchenmasse auf den Absorptionsvorgang	49
1.4.5	Einfluß oberflächenaktiver Substanzen auf die Wirkstoffabsorption	50
1.4.6	Bindung von Wirkstoffen an Schleimstoffe, die dem Rektalepithel aufliegen und Einfluß lokaler Änderungen des pH	51
1.4.7	Einfluß der lokalen Durchblutung auf die Wirkstoffabsorption	52
1.4.8	Präsystemische Elimination („first-pass“ Effekt) bei rektaler Applikation	53
1.5	Zusammenfassung und Ausblick	54

2 Suppositorien

56

2.1	Definition (<i>Heers</i>)	56
2.2	Suppositorienmassen	56
2.2.1	Allgemeine Einführung	56
2.2.2	Einteilung der Suppositorienmassen	57
2.2.3	Physikalisch-chemische Charakterisierung von Grundlagen	58
2.2.3.1	Physikalische Kennzahlen von Fetten	58
a)	Schmelzpunkt	58
b)	Erstarrungspunkt	59
c)	Solid-Fat-Index	61
d)	Brechungsindex	65
2.2.3.2	Chemische Kennzahlen von Fetten	66
a)	Säurezahl	66
b)	Jodzahl	67
c)	Peroxidzahl	67
d)	Prüfung auf Zersetzungprodukte	68
e)	Verseifungszahl	8
f)	Hydroxylzahl	70
2.2.3.3	Kristallographische Eigenschaften der Glyceride (<i>Müller</i>)	72
a)	Kristallstruktur der Kakao butter	73
b)	Kristallstruktur des Hartfetts	75
2.2.3.4	Schmelzverhalten der Glyceride	80
2.2.3.5	IR-spektroskopische Charakterisierung der Glyceride	85
2.2.3.6	Kennzahlen wasserlöslicher Massen (<i>Heers</i>)	85
a)	Identitätsprüfung	85
b)	Viskosität	86
c)	Hydroxylzahl	86
d)	Erstarrungspunkt	87

e) Prüfung auf Verunreinigungen	87
f) Peroxide	89
2.2.3.7 Kristallographische Eigenschaften von Polyethylenglykolen (<i>Müller</i>)	89
2.2.4 Beschreibung der einzelnen Suppositorienmassen (<i>Heers</i>)	91
2.2.4.1 Tabellarische Übersicht	91
2.2.4.2 Fettmassen	94
a) Kakaobutter	94
b) Hartfett	95
2.2.4.3 Polyethylenglykole	101
2.2.4.4 Wasserdispergierbare Massen	103
2.2.4.5 Glycerin-Gelatine	104
2.3 Hilfsstoffe für die Herstellung von Suppositorien (<i>Müller</i>)	105
2.3.1 Schmelzpunktbeeinflussende Stoffe	105
2.3.2 Viskositätsbeeinflussende Stoffe	106
2.3.3 Füllmittel, Adsorptionsmittel und Dispergierhilfsmittel	110
2.3.4 Schmier- und Trennmittel	111
2.3.5 Antioxidantien	112
2.3.6 Konservierungsmittel	113
2.3.7 Farbstoffe	113
2.3.8 Grenzflächenaktive Substanzen und Absorptionsverbesserer	117
2.3.8.1 Spreitung und Benetzung	117
2.3.8.2 Einfluß von Tensiden auf die Absorption	119
2.3.8.3 Absorptionsverbesserer	120
2.4 Formulierung und Herstellung (<i>Fischer</i>)	120
2.4.1 Suppositorienformulierung	120
2.4.1.1 Anforderungen an den Wirkstoff	121
a) Löslichkeit des Wirkstoffs	121
b) Lokale Verträglichkeit des Wirkstoffs	123
c) Teilchengröße	123
2.4.1.2 Anforderungen an die Grundlage	127
a) Fettmassen	127
b) Wasserlösliche Grundlagen	131
c) Grundlagen für die Herstellung von Glycerinsuppositorien	134
2.4.1.3 Verwendung von Zusatzstoffen	135
2.4.1.4 Auswahl von Form und Größe	136
2.4.2 Suppositorienherstellung	137
2.4.2.1 Dosiermethoden	137
a) Methode unter Verwendung des Verdrängungsfaktors	138
b) Methode des zweifachen Gießens	139
c) Gießbechermethode	139
d) Dreierregelmethode	139
2.4.2.2 Herstellungsverfahren	139
a) Handformverfahren	139
b) Preßverfahren	141
c) Schmelzpreßverfahren	141
d) Gießverfahren	141
2.4.3 Suppositoriensonderformen	143
2.4.3.1 Teilbare Suppositorien	143
2.4.3.2 Durch Gefriertrocknung hergestellte Suppositorien	143
2.4.3.3 Schichtsuppositorien	144

2.4.3.2 Überzogene Suppositorien	145
2.4.3.5 Suppo-Kaps	145
2.4.3.6 Tamponsuppositorien.	145
2.4.3.7 Gepreßte Abführzäpfchen	146
2.4.3.8 Suppositorien mit Retardwirkung	146
2.5 Verpackung (<i>Bremer</i>)	146
2.5.1 Die Bedeutung der Verpackung	146
2.5.2 Verpackungsmaterialien	146
2.5.1.1 Zellglas (Cellulosehydrat)	147
2.5.2.2 Polyethylen (PE)	147
2.5.2.3 Polypropylen (PP)	148
2.5.2.4 Polyvinylchlorid (PVC)	148
2.5.2.5 Polystyrol (PS)	148
2.5.2.6 Kunststoffverbundfolien	148
2.5.2.7 Aluminium	148
2.5.3 Auswahl der Packmittel	149
2.5.3.1 Einfluß physikalischer und chemischer Parameter der Packmittel	149
2.5.3.2 Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit	150
2.5.3.3 Wechselwirkungen zwischen Suppositorien und Verpackung	150
2.5.3.4 Tropenfeste Suppositorienverpackung	151
2.5.4 Verpackungsmaschinen	151
2.5.4.1 Einschweißen in Folie	151
2.5.4.2 Tiefziehpackungen	152
2.5.4.3 Ausgießen in vorgeformte Kunststoffhülsen	153
a) Herstellung im Apothekenbetrieb	153
b) Herstellung auf Abfüllmaschinen	154
c) Herstellung auf Vollautomaten	155
2.6 Prüfung von Suppositorien (<i>Müller</i>)	157
2.6.1 Prüfung der Zerfallbarkeit	158
2.6.2 Bestimmung der Durchschmelzzeit	159
2.6.3 Bestimmung der Wirkstofffreisetzung in vitro	162
2.6.4 Prüfung der Bruchfestigkeit	168
2.6.5 Bestimmung der Gewichtsabweichung	169
2.7 Literatur zu den Kapiteln 1. und 2.	169
3 Rektalkapseln (<i>Meyer</i>)	177
3.1 Einleitung	177
3.1.1 Definition	177
3.1.2 Geschichtliche Entwicklung	177
3.2 Aufbau der Kapselwand	178
3.2.1 Gelatine	178
3.2.1.1 Chemischer Aufbau	178
3.2.1.2 Physikalische Eigenschaften	178
3.2.1.3 Chemische Eigenschaften	179
3.2.1.4 Mikrobiologische Reinheit	180
3.2.2 Weichmacher	180
3.2.3 Konservierungsstoffe	180
3.2.4 Farbstoffe und Pigmente	181
3.2.5 Überzugslacke	181

3.3	Kapselgestalt	181
3.3.1	Kapselform	181
3.3.2	Kapselgröße	182
3.4	Kapselinhalt	182
3.4.1	Anforderungen an die Arzneistoffe	182
3.4.2	Hilfsstoffe als Zusatz zum Füllgut	183
3.4.2.1	Trägermaterialien bzw. Lösungsmittel	183
3.4.2.2	Emulgatoren	183
3.4.2.3	Suspensionsstabilisatoren	183
3.4.2.4	Fließregulierungsmittel	184
3.5	Entwicklung und Herstellung von Rektalkapseln	184
3.5.1	Inkompatibilitäten	184
3.5.2	Pharmakokinetische Optimierung	184
3.5.3	Herstellungsverfahren	185
3.5.4	Vorteile von Rektalkapseln gegenüber Suppositorien	186
3.5.4.1	Dosiergenauigkeit	186
3.5.4.2	Tropenfestigkeit	186
3.5.4.3	Sauerstoffschutz	186
3.6	Prüfung von Suppositorien	186
3.7	Wirkstoffe in Rektalkapseln	187
3.8	Literaturverzeichnis	193
4	Klysmen (Müller)	194
4.1	Definition und Geschichte	194
4.2	Anwendung und Zusammensetzung heute noch gebräuchlicher Klysmen	195
4.2.1	Klysmen zur Entlehrung von Rektum und Kolon für die ano-rektale Untersuchung	195
4.2.2	Medikamentöse Makroklysmen	196
4.2.3	Mikroklysmen	197
4.3	Bioverfügbarkeit aus Klysmen	198
4.4	Literatur	201
5	Andere rektale Arzneiformen (Müller)	202
5.1	Rektalschäume	202
5.2	Sprays	203
5.3	Gele	203
5.4	Osmotische Minipumpen	204
5.5	Styli und Bacilli	206
5.6	Literatur	207
6	Literaturübersicht über die rektale Absorption von Wirkstoffen (Fischer)	208
6.1	Einführung	208
6.2	Tabelle der in der Literaturzusammenstellung vorkommenden Wirkstoffe mit Angabe der Indikationsgruppen, unter der sie geführt werden	215
6.3	Übersicht der rektal eingesetzten Wirkstoffe nach Indikationsgruppen geordnet	219
6.4	Literatur	256

C Vaginale Arzneiformen

1	Physiologische Grundlagen und Biopharmazie (<i>Simunek</i>)	267
1.1	Anatomie und Physiologie der Vagina	267
1.2	Indikationen für die lokale Anwendung vaginaler Darreichungsformen	270
1.2.1	Fluor genitalis	270
1.2.1.1	Fluor vaginalis	270
1.2.1.2	Vulvitis	271
1.2.1.3	Zervizitis	271
1.2.1.4	Korporaler und tubarer Fluor	271
1.2.2	Weitere Indikationsgebiete	271
1.3	Faktoren, die die Wirkstoffliberation und die topische Wirkung beeinflussen können	272
1.3.1	Vaginaltemperatur	272
1.3.2	Vaginalflüssigkeit	272
1.3.3	pH-Wert der Vaginalflüssigkeit	273
1.3.4	Bewegungen der Vaginalwand	273
1.3.5	Druckschwankungen der Vaginalwand	273
1.3.6	Position des Vaginalschlauches	274
1.3.7	Einfluß der Vehikel	274
1.4	Vaginale Absorption	274
2	Darreichungsformen	276
2.1	Vaginalkugeln	276
2.1.1	Herstellung	278
2.1.2	Anforderungen der Arzneibücher	278
2.2	Vaginaltabletten	278
2.2.1	Lösungstabletten	279
2.2.2	Schaumbildende Tabletten	279
2.2.3	Herstellung und Prüfung	279
2.3	Vaginalkapseln	280
2.4	Medizinaltampon	280
2.5	Vaginalsalben	283
2.6	Vaginalspülungen	284
2.7	Schaumpräparate und Druckgaspackungen	284
3	Übersicht der vaginal eingesetzten Wirkstoffe nach Indikationsgruppen geordnet (<i>Müller</i>)	286
4	Literatur	289
Sachverzeichnis		293