

Ueber die Herstellung und Prüfung von Suppositorien

Von der

Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich

zur Erlangung der Würde eines Doktors

der Naturwissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Paul Oesch

Apotheker

von Balgach (St. Gallen)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi

Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Eder

Leer - Vide - Empty

Die vorliegende Arbeit wurde an der galenischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich ausgeführt. Herrn Prof. Dr. J. Büchi, auf dessen Vorschlag dieses Thema bearbeitet wurde, danke ich herzlich für die wertvolle Unterstützung und das Interesse, welches er dieser Arbeit entgegenbrachte.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	7
Allgemeiner Teil	9
1. Definition der Suppositorien als Arzneiform	9
A. Begriffsbestimmung	9
B. Form und Größe der Suppositorien	9
C. Verwandte Arzneiformen	10
2. Therapeutische Bedeutung der Suppositorien	11
A. Wirkungsmöglichkeiten	11
B. Resorption der Arzneistoffe nach rektaler Verabreichung	12
C. Dosierung der Arzneistoffe in Suppositorien	17
3. Anforderungen an die Suppositorien	19
4. Suppositoriengrundmassen und ihre Eigenschaften	21
A. Wasserlösliche Grundmassen	22
B. Wasserunlösliche Grundmassen	24
C. Ersatz-Grundmassen	27
5. Art der Verarbeitung der Arzneistoffe	29
A. Physikalisch-chemische Systeme und Zustandsformen	29
B. Resorptionsverhältnisse nach der Art der Verarbeitung der Arzneistoffe	30
C. Technik der Herstellung	32
6. Inkompatibilitäten und Rezepturschwierigkeiten	40
A. Therapeutische Inkompatibilitäten	41
B. Physikalische Inkompatibilitäten	41
C. Chemische Inkompatibilitäten	44
D. Spezialvorschriften	45
Spezieller Teil	48
1. Arbeitsplan	48
2. Untersuchungen über die Löslichkeit organischer Arzneistoffe in Kakaobutter	49

	Seite
3. Untersuchungen über das Erstarren und Schmelzen von Kakaobutter und von Suppositorien	52
A. Untersuchungen über den Erstarrungspunkt	58
B. Untersuchungen über den Schmelzpunkt	62
C. Untersuchungen an Suppositorien	65
4. Untersuchungen über die Beeinflussung des Erstarrens, des Schmelzens und der Konsistenz von Kakaobutter durch Arzneistoffe und Hilfsstoffe	69
A. Der Einfluß von Arzneistoffen	69
B. Der Einfluß von Arzneistoffen und Hilfsstoffen	76
5. Untersuchungen über die Aufnahmefähigkeit von Flüssigkeiten durch Kakaobutter	89
A. Versuche mit Wasser	90
B. Versuche mit Arzneistofflösungen	92
C. Versuche mit Emulgatoren	92
D. Versuche mit Glyzerin	94
6. Untersuchungen über die Eignung des Preß- und Gießverfahrens bei Suppositorien	96
A. Verteilung der Arzneistoffe in der Grundmasse	97
B. Dosierungsgenauigkeit der Arzneistoffe in den verschiedenen hergestellten Suppositorien	105
C. Aussehen der Suppositorien	109
D. Bruchfestigkeit der Suppositorien	110
E. Zeitbedarf für die Herstellung der Suppositorien	110
F. Haltbarkeit der Suppositorien	110
7. Untersuchungen über den Einfluß der Art der Verarbeitung der Arzneistoffe auf die Resorption	111
8. Untersuchungen über die Haltbarkeit von Kakaobutter als Suppositoriengrundlage	116
Literaturverzeichnis	125

Einleitung.

Die Darreichung von Arzneistoffen in Form von Suppositorien genießt heute zweifellos steigendes Interesse und wird in stets vermehrtem Umfang verwendet. Ihre Bedeutung liegt darin, daß die Anwendungsmöglichkeiten sehr vielseitig sind, und ihre Wirkung, dank der besondern Resorptionsverhältnisse, jener der gewöhnlichen Verabreichung der Arzneistoffe durch den Mund nicht nachsteht, ja dieselbe bisweilen übertreffen kann. Die wissenschaftliche Bearbeitung der Suppositorien befaßt sich vorwiegend mit der einwandfreien Herstellung dieser Arzneiform und der Resorption der Arzneistoffe durch den Körper. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Kenntnisse über die zweckmäßigste Verarbeitung der Arzneistoffe in den Suppositorien zu erweitern. Dies versuchten wir zu erreichen durch ein grundsätzliches Studium der therapeutischen Voraussetzungen, der physikalischen und chemischen Eigenschaften der verschiedenen möglichen Systeme von Arzneistoff und Arzneistoffträger, der Art der Verarbeitung der hauptsächlich in Frage kommenden Arzneistoffe und der Haltbarkeit der auf verschiedene Art zubereiteten Suppositorien.

Leer - Vide - Empty

ALLGEMEINER TEIL.

1. DEFINITION DER SUPPOSITORIEN ALS ARZNEIFORM.

A. Begriffsbestimmung.

Alle neuen Arzneibücher weisen Begriffsbestimmungen für Suppositorien auf, welche Angaben über die Form, die Grundmaße oder die Verwendung enthalten. Diese sind jedoch nicht immer zutreffend und vollständig und bedürfen in manchen Fällen einer klarstellenden Ergänzung. Die Ph. Helv. V. gibt unter Suppositoria folgende Definition:

„Stuhlzäpfchen sind konische oder zylindrische, eiförmig zugespitzte, bei Körpertemperatur schmelzende Arzneibereitungen“.

Darin ist das Anwendungsgebiet dieser Arzneiform nicht erwähnt, was gerade bei den Suppositorien nicht unbedeutend ist. Andere Pharmakopöevorschriften ermangeln der notwendigen Bestimmung, daß die Zäpfchen bei Körpertemperatur schmelzen sollen, oder es wird über die Form oder die Konsistenz nichts ausgesagt. In Anlehnung an die Ph. Helv. V. kann folgender Vorschlag für eine erweiterte Definition angebracht werden:

„Stuhlzäpfchen sind konische oder zylindrische, eiförmig zugespitzte Arzneizubereitungen, die bei gewöhnlicher Temperatur fest sind, bei Körpertemperatur schmelzen oder sich auflösen und zur Einführung in den Mastdarm bestimmt sind.“

B. Form und Größe der Suppositorien.

Der Form nach können drei Haupttypen unterschieden werden, die allerdings keine wesentlichen Abweichungen voneinander aufweisen: Zylindrische Form, konische Form und sog. Torpedoform. (Abb. 1)

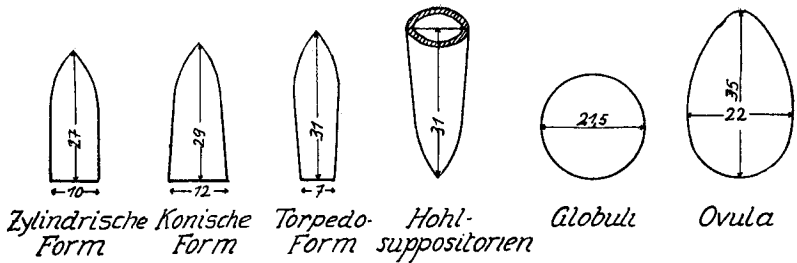


Abbildung 1

Die geeignetste und weitaus zweckmäßigste ist die Torpedoform, weil sie bei der Einführung der Stuhlzäpfchen in den Mastdarm das Zurückgleiten verhindert. Der Größe ist von den meisten Arzneibüchern eine bestimmte, oft aber sehr weite Grenze gezogen. Die Längenmaße liegen zwischen 1,5 bis 5 cm, die Gewichtsangaben zwischen 1—5 g. Einzelne Pharmakopöen schreiben außerdem einen Durchmesser von 1—1,5 cm vor. Nach der Vorschrift der Ph.Helv.V. soll das Gewicht in der Regel 2—3 g, die Länge 3—4 cm betragen. Die ältern Arzneibücher gestatteten meistens größere Maße, während die neuen Ausgaben kleinere Formen bevorzugen, wobei der Brit. Pharm. Cod. 1934 sich auf die kleinste, von ihm einzig zugelassene Größe beschränkt, indem er schreibt:

„Wenn nichts anderes vorgeschrieben ist, soll die 1 g-Form verwendet werden.“

Grundsätzlich sollten Suppositorien so klein als möglich und in einheitlicher Form hergestellt werden. Die Forderung nach gleicher Form und Größe wurde schon vor längerer Zeit von A. Ulbrich¹ gestellt, als er schrieb, daß es jedem Fachmann schon unangenehm aufgefallen sei, daß diese wichtige Arzneiform in jeder Apotheke anders aussehend verabfolgt werde. Der eine rolle die Zäpfchen von Hand aus, der andere besitze eine Kummer'sche Form zum Ausstoßen, eine dritte Apotheke eine zum Ausgießen, noch eine andere eine Maschinenpresse. Es ist wünschenswert, und liegt im Interesse der Hersteller selbst, die Größe und das Gewicht in ganz bestimmtem Rahmen zu halten, z. B. Stuhlzäpfchen sollen 2 g schwer sein, Stuhlzäpfchen für Kinder 1 g.

C. Verwandte Arzneiformen.

Den Suppositorien sehr nahe stehende Arzneiformen sind die Globuli, Ovula und Bacilli. Diese unterscheiden sich durch die Form und das Anwendungsgebiet, während die For-

derung der festen Konsistenz bei Raumtemperatur und des Schmelzens bei Körpertemperatur in gleicher Weise besteht, und für deren Herstellung die gleichen Grundsätze wie bei den Suppositorien in Anwendung kommen. Einzelne Arzneibücher haben denn auch keine scharfe Trennung zwischen diesen Arzneiformen und den Suppositorien vorgenommen und behandeln sie alle gewöhnlich im Artikel Suppositoria. Im Gegensatz dazu bringt die Ph. Helv. V. in einem besondern Artikel unter *Globuli* jene Arzneizubereitungen, die zur Einführung in die Scheide bestimmt sind, und unterscheidet dabei noch zwischen Vaginalkugeln, die rund sind und 3--5 g wiegen sollen, und Vaginalovula, die oval sind und 8--10 g schwer sein sollen (Abb. 1). Für beide Formen besteht die Grundmasse aus einer Glycerin-Gelatine-Wassermischung. Auch für *Bacili* findet sich ein Artikel, der als Grundmasse Kakaobutter vorschreibt, und Angaben über die Länge und den Durchmesser der Arzneistäbchen enthält.

In der vorliegenden Arbeit ist in Zukunft nur von Suppositorien die Rede. Doch sind die theoretischen Ausführungen und die erhaltenen Resultate unmittelbar auch auf diese verwandten Arzneiformen auszudehnen und sinngemäß anzuwenden. Die gleichen Gesichtspunkte sind ja sowohl für die Herstellung als auch für die Wirkung der inkorporierten Arzneistoffe aller dieser Arzneiformen maßgebend.

2. THERAPEUTISCHE BEDEUTUNG DER SUPPOSITORIEN.

A. Wirkungsmöglichkeiten.

Suppositorien finden Anwendung für drei ganz verschiedene Wirkungsgebiete: Zur Anregung der Peristaltik, zur Erzielung einer lokalen Wirkung oder einer bestimmten Systemswirkung im Körper.

a. *Peristaltische Wirkung.* Der ursprünglichen Verwendung von Suppositorien lag die Absicht zu Grunde, eine Entleerung des Darmes herbeizuführen. Diese ist weitgehend bedingt durch eine lokale Reizung der Darmschleimhaut. Die zwei wichtigsten Arzneistoffe, die sich für diese Therapie als geeignet erwiesen haben, sind Seife und Glycerin. Die Wirkung wird teils durch physikalische, teils durch chemische Eigenschaften dieser Stoffe erzielt. Daß es sich dabei nicht rein um eine Frage der Osmose handelt, wird durch andere Flüssigkeiten von hohem osmotischem Druck, z. B. durch

Natriumsulfatlösungen, gezeigt, die keine Entleerung hervorrufen.² Der sehr häufige Gebrauch solcher Zäpfchen soll Reizerscheinungen bewirken und daher vermieden werden.

b. Lokale Wirkung. Auch die Verwendung von Suppositorien zur Behebung von lokalen Erkrankungen soll bereits im Altertum bekannt gewesen sein, da von Hippokrates³ berichtet wird, daß er Zäpfchen mit Alaun und Gallpulver gegen Hämorrhoiden empfohlen habe. Diese Gebrauchsart hat sich bis heute eine weitgehende Verbreitung zu sichern 'gewußt. Ausdruck der stetigen Entwicklung sind die zahlreichen Vorschriften über Hämorrhoidalsuppositorien, von denen einzelne auch von Arzneibüchern übernommen wurden. Zum lokalen Wirkungsbereich müssen auch die desinfizierenden Arzneistoffe wie Jodoform, Perubalsam, Phenol, Rivanol und die Lokalanästhetika wie Kokain und Prokain gerechnet werden.

c. Systemwirkung. Die Anwendungen von Suppositorien, mit der Absicht, dem Körper auf rektalem Wege Arzneistoffe zuzuführen, ist neuern Datums. Sie beruht auf der Erkenntnis, daß die Darmschleimhaut Arzneistoffe zu resorbieren und dem Körper durch die Blutbahn zu übermitteln vermag. Den Beweis dieser Tatsache liefern tägliche Beispiele rektaler Anwendung von Arzneistoffen, welche die verschiedensten Gebiete der Arzneitherapie umfassen, wie die Bekämpfung des Schmerzes, der Schlaflosigkeit, der Herzkrankheiten, usw. Dabei ist für die Grundlage der rektalen Anwendung von außerordentlicher Bedeutung zu erwähnen, welches der Weg und die Art der Resorption und der dadurch bedingte Unterschied zur oralen Anwendung von Arzneistoffen ist.

B. Resorption der Arzneistoffe nach rektaler Verabreichung.

a. Weg und Bedeutung der rektalen Resorption. Um die Frage beantworten zu können, wie die Wirkung von rektal verabreichten Stoffen zustande kommt, ist die Kenntnis der Blutbahn und damit des Weges, den das Medikament durchheilt, voranzusetzen. Nach C. Ravaut¹ ist der Verlauf des Zirkulationssystems folgender (Abbildung 2). Die Adern des Rektums werden durch die untern, mittlern und obern Hämorrhoidalvenen gebildet. Während sich die obern Hämorrhoidalvenen in die Pfortader und von dort in die Leber ergießen, führen die mittlern und untern Hämorrhoidalvenen zur untern Hohlvene und damit unmittelbar in den Blutkreislauf, ohne die Leber zu passieren. Die letzt genannte Tatsache ist von größter Wichtigkeit, weil auf diese Weise die Möglichkeit

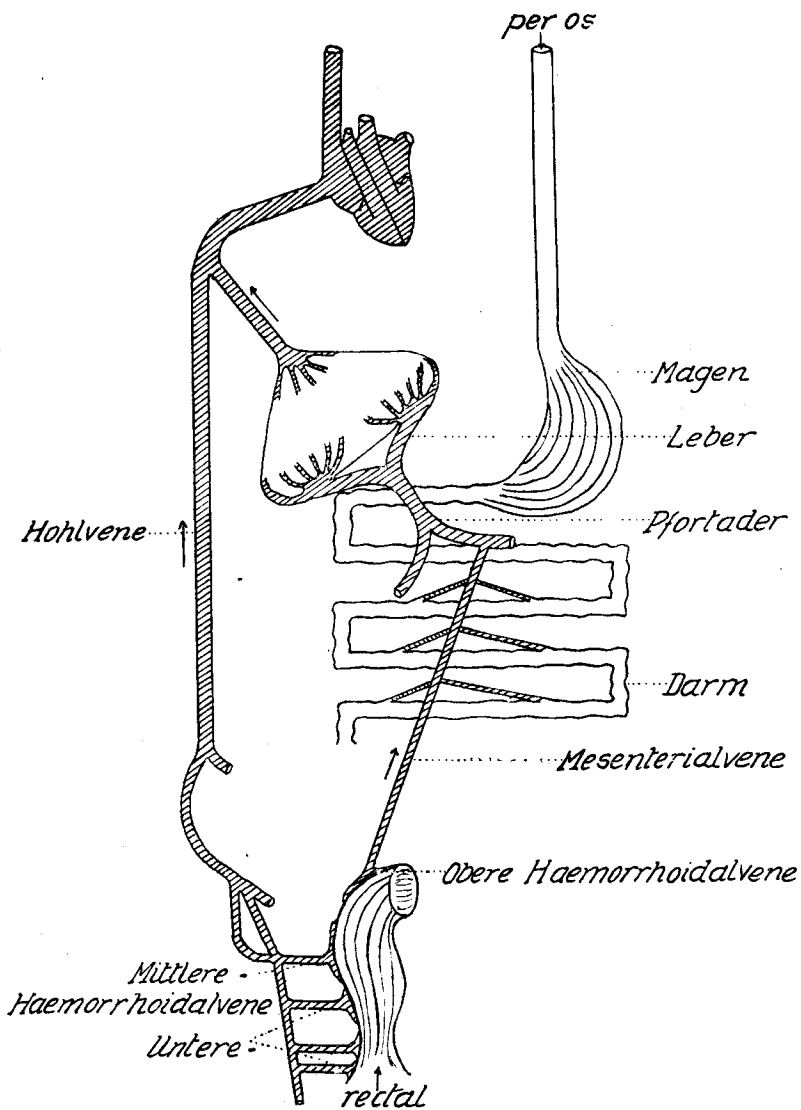


Abbildung 2

Schema des Zirkulationssystems nach C. Ravaut⁴

gegeben ist, Arzneistoffe dem Körper unter Umgehung der Verdauungsorgane und der Leber zuzuführen, also auf eine ähnliche Art, wie sie bei der Injektion vorliegt.

Es ist bekannt, daß Arzneistoffe durch die Säfte des Magens und des Dünndarmes sowie durch die Tätigkeit der Leber sowohl einen quantitativen Abbau erleiden können, der die Wirkung vermindert, als auch eine qualitative Aenderung, welche eine unbeabsichtigte Wirkung zur Folge haben kann.

Beispielsweise werden alkalische Stoffe durch die Magensäure neutralisiert, Hormone (Hypophysin, Pankreatin, Insulin) vielfach zerstört. Arsenige Säure, mit Ferrichlorid verabreicht, soll zu der weit weniger wirksamen Arsensäure oxydiert werden⁵, während arsenige Säure, mit Ferrum reductum verabfolgt, zum sehr gefährlichen Arsenwasserstoff reduziert werde. Die Salzsäure des Magens reagiere mit dem reduzierten Eisen unter Bildung von freiem Wasserstoff, der die arsenige Säure zum Arsenwasserstoff umwandelt. Es ist wahrscheinlich auch der Tätigkeit der Verdauungsorgane und der Leber zuzuschreiben, wenn die Wirkung bei oraler Abgabe bei verschiedenen Alkaloiden und Glukosiden (Strychnin, Strophanthin, Digitalisglukoside) schwächer ausfiel, als nach rektaler Verabreichung. H. Fühner⁶ bewies anlässlich einer gerichtlichen Abklärung der Frage, ob Strophanthin bei rektaler Verabreichung tödlich wirken könne, daß dieser Arzneistoff, rektal verabfolgt, doppelt so wirksam ist, als nach der Zufuhr durch den Mund, und H. Hagen⁷, der die Verabreichung von Strophanthinsuppositorien erprobte, spricht sich, im Gegensatz zur oralen Therapie, sehr lobend über die Resultate aus. A. Reinhold⁸ gelang auf Grund exakter Tierversuche der Nachweis, daß gleiche Digitalismengen bei rektaler Darreichung einen größern Wirkungseffekt hervorrufen, als bei oraler Anwendung. Es darf überhaupt als eine feststehende Tatsache gelten, daß der Weg der oralen Digitaliszufuhr nicht in allen Fällen gangbar ist, schreibt A. Zondek⁹. Die Ursache hiefür sei in den Stauungserscheinungen des Pfortadergebietes gelegen, die die Resorption der Digitalis stark erschweren und dazu noch die wirksamen Substanzen der Droge entsprechend lange der zerstörenden Wirkung der Magen- und Darmfermente aussetze. Er weist ferner auf die Digitalisdyspepsie hin, insbesondere bei schon vorhandener Stauungsgastritis, und stellt fest, daß die genannten Symptome den Wert der oralen Digitalisbehandlung vollkommen illusorisch machen können. Seiner Ansicht nach steht die rektale Digitalistherapie keineswegs hinter der oralen zurück und ist dieser bei Stauungszuständen im Pfortaderkreislauf unbedingt weit überlegen. Weiter erinnern

A. Müller und H. Roßbach¹⁰ an die häufigen Mißerfolge einer oralen Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz, an Fälle, bei denen in wenigen Tagen durch rektale Digitalisierung die Tachycardie beseitigt, die Oedeme ausgeschwemmt und die übrigen Stauungs- und Insuffizienzerscheinungen in ebenfalls kurzer Zeit behoben werden können. Erwähnenswert ist ferner das Verhalten von Insulin, das bei Verabfolgung durch den Magen von den Verdauungsfermenten zerstört wird, und selbst nach Beimischung von Farbstoffen zum Schutz der Wirksamkeit und nach Zusatz von Saponin zur Resorptionsförderung zu keiner Aenderung des Blutzuckerspiegels führt¹¹, während dieses Hormon nach F. Wuhrmann¹², sowie nach B. Brahn und T. Langner¹³ in Suppositorien in geeigneter Verarbeitung verabreicht (Saponinzusatz zur Resorptionssteigerung und Säurezugabe zur Ausschaltung der Trypsinwirkung) eine einwandfreie und einigermassen bis gut dosierbare Wirkung zeigt. In ähnlicher Weise verhält sich das Azetylcholin, das bei peroraler Einnahme abgebaut und unwirksam wird, während nach rektaler Zufuhr eine verhältnismässig zuverlässige Wirkung in Erscheinung tritt. Der rektale Weg der Arzneistoffzufuhr bietet daher noch Möglichkeiten, die bei der gewöhnlichen Verabreichung durch den Mund nicht bestehen. Für die Anwendung vieler Arzneistoffe ist der rektale Weg zudem von großer Bedeutung, weil die Leber neben zahlreichen Funktionen auch die ‚Entgiftung‘ des Blutes besorgt und so die Wirkung peroral verabreichter Medikamente verzögert, die Arzneimittel dagegen bei rektaler Zuführung unter Umgehung der Pfortader im wesentlichen rascher an das Erfolgsorgan gelangen¹⁴.

b. Resorptionsvermögen der rektalen Schleimhaut. Nach H. Meyer und R. Gottlieb¹⁵ resorbiert die Darmschleimhaut außer den lipoidlöslichen auch alle lipoidunlöslichen, in Wasser gelösten Stoffe. Die dabei wirkenden Triebkräfte sind: Diffusion und Osmose einerseits, Filtrationsdruck anderseits. Verengung der Darmgefäße mindert, Erweiterung steigert die Resorption. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß lipoidlösliche Stoffe unvergleichlich leichter und schneller resorbiert werden, als die lipoidunlöslichen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die letztern nur zwischen den Darmzellen hindurch, d. h. interzellulär, die lipoidlöslichen aber auch intrazellulär, also durch die Zellen hindurch, resorbiert werden. Die Resorptionsgeschwindigkeit von isotonischen oder schwach hypertonischen Lösungen der Neutralsalze steigt in der Anionenreihe HPO_4 , SO_4 , NO_3 , Br,

Cl, und in der Kationenreihe Mg, Ca, Na, K. Genau die gleiche Reihenfolge ergibt sich bei der physikalisch gemessenen Diffusionsgeschwindigkeit. In ähnlicher Weise ordnen sich die Salze der organischen Säuren parallel nach Diffusibilität und Resorptionsgeschwindigkeit.

Diese Ausführungen treffen im allgemeinen auch für die rektale Schleimhaut zu. Dennoch ergaben zahlreiche Untersuchungen, daß die Wirkung von Arzneistoffen, durch den Mastdarm resorbiert, größer sein kann, als jene nach peroraler Zufuhr. Bereits 1862 berichtete T. Husemann¹⁶, daß narkotische Stoffe, in den Mastdarm gebracht, rascher wirken, als nach der Eingabe durch den Mund, und die Untersuchungen von A. Falk¹⁷, C. Binz¹⁸, A. Kunik¹⁹ und A. Reinhold⁸ ließen erkennen, daß gewisse Stoffe (Strychnin, Bruzin, Digitalisglukoside) nach rektaler Verabreichung mindestens ebenso rasch resorbiert werden, wie nach der Verabfolgung in den Magen-Darmkanal, und in ihrer Wirksamkeit die orale Zufuhr bisweilen übertreffen und der subkutanen Injektion gleichkommen. S. Nohara¹⁴ untersuchte den Verlauf der Aufnahme von Natriumsalizylat nach rektaler Applikation im Vergleich mit solcher nach peroraler Zufuhr und stellte Versuche an zur Bestimmung der maximal erreichten Konzentrationshöhe im Blut und der Aufenthaltsdauer im Körper von Kaninchen. Nach rektaler Applikation stieg die Konzentration im Blut rascher und das erreichte Maximum lag merklich höher als bei peroraler Eingabe, sank aber auch rascher als nach der Verabreichung durch den Magen. Zusammenfassend berichtet er, daß auf Grund von Tierversuchen ein Medikament (Natriumsalizylat) bei rektaler Anwendung rascher, stärker und massiver aber zeitlich begrenzter wirksam wird, als nach Verabreichung desselben durch den Mund. Der Grund für die raschere und erhöhte Resorption aus dem Enddarm sei ein physiologischer und in erster Linie im direkten Abfluß des Venenblutes des Mastdarms in den Blutkreislauf zu suchen, bestätigt dieser Autor. Daß ferner Suppositorien auch bessere Resultate ergeben können, als Injektionen, wird von H. Honeck²⁰ berichtet, der Chinin bei postoperativen Erkrankungen der oberen Luftwege rektal verabreichte.

c. Gründe und Möglichkeiten der rektalen Anwendung. Die rektale Verabreichung von Medikamenten kann durch ganz verschiedene Ursachen bedingt sein, und auch ganz verschiedene Ziele verfolgen. Es ist bereits erwähnt worden, daß die Darmentleerung und die Lokalwirkung zwei getrennte Anwendungsgebiete darstellen. Die

heute wichtigste Verwendungsart besteht aber in der Darreichung von Arzneistoffen, die eine Einwirkung auf einzelne Organe ausüben sollen. Dieses Gebiet ist unbegrenzt und schließt alle Möglichkeiten der Therapie ein, da grundsätzlich jedes Medikament in Zäpfchen verordnet werden kann, wenn nicht bestimmte Fälle (Entzündungen des Rektums, Krebs) die rektale Anwendung ausschließen, und wenn der Arzneistoff sich mit der Reaktion des Darmsaftes verträgt. Besondere Gründe können die Rektaltherapie dort zur gegebenen Darreichungsart machen, wo die orale Zufuhr als unmöglich oder ungeeignet erscheint, wie bei Gastralgien, bei Ulcus-Erscheinungen, bei Ohnmacht, nach Tonsillektomien, weiter bei Medikamenten, welche durch die Einwirkung der Verdauungssäfte eine Veränderung erfahren, bei Substanzen, die den Magen-Darmkanal reizen (Chloralhydrat), bei schlecht oder bitter schmeckenden Medikamenten (Chinin) bei kleinen Kindern oder Geisteskranken, die zu schlucken sich weigern. Die Anwendung von Suppositorien ist dann begrenzt, wenn Schmerzen die Darreichung verunmöglichen.

Es entspricht demnach die Feststellung, daß die Abgabe von Arzneistoffen in Form von Suppositorien einem Vergleich mit der gewöhnlichen Verabreichungsart durch den Mund standhält, durchaus den Tatsachen. Die Stuhlzäpfchen scheinen bestimmt zu sein, unter den pharmazeutischen Arzneiformen einen wichtigen Platz einzunehmen. S. Nohara¹⁴ ist der Auffassung, daß die Verabreichung von Arzneien durch den Mastdarm in der humanen Medizin noch lange nicht den Umfang erreicht hat, der ihr zukommt, und äußert die Aufforderung, die rektale Therapie nicht zu vernachlässigen, ihr vielmehr die Stellung einzuräumen, die ihr unter den beschriebenen Umständen und Voraussetzungen gebührt.

C. Dosierung der Arzneistoffe für die rektale Verabreichung.

Die Dosierung von Arzneistoffen für Suppositorien ist eine bis heute nicht restlos abgeklärte Frage. Da die Aufnahme der Medikamente bei anorganischen und organischen Salzen, bei den Zuckern, Aminosäuren im allgemeinen ihrer Diffusionsgeschwindigkeit parallel und daher sehr verschieden rasch vor sich geht, und ferner auch von der verwendeten Suppositoriengrundlage und der Art der Verarbeitung der Arzneistoffe abhängig ist, läßt sich erklären, weshalb in den Angaben der Dosierung große Unterschiede vorkommen. Nach C. Ravaut²¹ soll früher in den gebräuchlichen Formeln und auch noch in neuern Büchern die Dosis der

Arzneistoffe für die Verabreichung durch Suppositorien sieben Mal stärker angegeben worden sein, als die normale Dosis. Diese Regel sei zu verwerfen, da man wisse, daß Suppositorien durch Mengen an Opium und Belladonnaextrakt wirksam sind, wie sie bei peroraler Zufuhr nicht genügten. Wir finden auch die Ansicht vertreten, daß für Suppositorien in der Regel die doppelte der normal erforderlichen Arzneistoffmenge die richtige Dosierungsweise sei. W. Scoville²² ist der Auffassung, daß die Arzneimittel nach rektaler Verabfolgung langsamer wirken und daher etwas größere Mengen benötigen, als für die orale Abgabe, Strychnin sei jedoch eine bemerkenswerte Ausnahme. Im Gegensatz dazu äußert B. Fantus²³ die Meinung, daß es richtiger sei, die Dosis der Arzneistoffe für Suppositorien nur halb so groß zu wählen, wie jene für die perorale Verabreichung, da Untersuchungen gezeigt haben, daß Alkaloide wie Strychnin, Atropin, Morphin, wie auch Epinephrin und Phenol bei rektaler Anwendung stärker wirken, als nach der Zufuhr durch den Mund. C. Ravaut²⁴ berichtet über seine Arbeiten mit Chinin und Veronal, daß diese Substanzen, rektal verabreicht, sich im Urin fast in den gleichen Mengen wieder bestimmen ließen, wie sie nach peroraler Abgabe gefunden wurden, und daß Veronal sich nach Anwendung von Suppositorien öfters rascher nachweisen ließ, als nach der Einnahme von Kapseln. Der Vorwurf, der Suppositorien gegenüber manchmal erhoben wird, daß erhebliche Mengen an Arzneistoff nicht resorbiert werden, weil die Kakaobutter die Medikamente mit einer Fettschicht überzieht, wird damit widerlegt und zugleich die Auffassung erhärtet, daß die rektale Dosierung der Arzneistoffe im allgemeinen der peroralen gleichgesetzt werden soll. Diese Dosierungsart wird heute auch vielfach von der pharmazeutischen Industrie gehandhabt, auch wenn die Dosierung der Arzneistoffe in Suppositorien die der Tablette um das Zweifache oder gar Dreifache übertrifft. Es ist nämlich zu beachten, daß die Gebrauchsanweisung für Tabletten öfters 1—2—3 Stück vorschreibt. Wie aus den bereits angeführten Untersuchungen von H. Fühner⁶, A. Reinhold⁸ u. a. hervorging, werden gewisse Stoffe rektal rascher resorbiert und wirken stärker, als nach der Aufnahme durch den Magen-Darmkanal, und sollten demnach in geringerer Menge in Zäpfchen zur Anwendung kommen. Eine allgemeine Regel für die Dosierung von Arzneistoffen in Suppositorien aufzustellen, wird daher kaum erfolgreich ausfallen. Schließlich ist für die Festlegung der Dosierung eines Medikamentes im Einzelfalle der Befund der Wirkung ausschlaggebend. Da aber mehrere Autoren den Be-

weis erbrachten, daß die Aufnahmefähigkeit der Mastdarmschleimhaut jener des Magen-Darmkanals keineswegs unterlegen ist, ist es sicher richtig, die allgemein gültige Norm der rektalen Dosierung für alle Arzneistoffe mit jener der gebräuchlichen peroralen Anwendungsweise gleichzusetzen. Auch die Ph. Helv. V. hat die Dosierung im gleichen Sinne festgelegt, wenn sie vorschreibt, daß für Suppositorien bei Verwendung von stark wirkenden Substanzen die Maximaldosen ebenfalls gelten.

3. ANFORDERUNGEN AN SUPPOSITORIEN.

Die Suppositorien haben den Zweck, dem Körper durch den Mastdarm Arzneistoffe zuzuführen. Die wichtigste und grundlegende Forderung, die wir daher an Suppositorien stellen, und der alle andern untergeordnet werden müssen, hat die Wirkung der verarbeiteten Arzneistoffe sicherzustellen. Die Grundmassen und die Hilfsmittel sind so zu wählen, und die Verarbeitung der Arzneimittel ist derart zu gestalten, daß die Wirkung begünstigt wird und sich voll entfalten kann. Die Zäpfchen müssen im Darm schmelzen oder sich auflösen; die Wirkstoffe selbst sollen in einer Form zur Verarbeitung gelangen, die es der Schleimhaut ermöglicht, dieselben möglichst leicht und vollständig zu resorbieren. Die Zubereitung endlich soll genau dosierte, formschöne und haltbare Suppositorien hervorbringen. Auf Grund dieser Erwägungen sind im besondern folgende Forderungen an einwandfreie Suppositorien zu stellen:

a. **Verarbeitung der Arzneistoffe.** Die Arzneistoffe sind in einer Zustandsform in die Zäpfchen überzuführen, die eine möglichst vollständige Wirkung erwarten läßt. Unlösliche Wirksubstanzen sollen einen möglichst großen Verteilungsgrad aufweisen. Ist die molekular-disperse Verteilung durch Auflösen der Arzneimittel möglich und zur Verarbeitung geeignet, so ist dieser Zustandsform unter gleichen andern Bedingungen der Vorzug zu geben. Durch das Lösen des Arzneistoffs in der Grundlage oder in einem Lösungsmittel wird die Resorptionsgeschwindigkeit erhöht. Wo dieses Vorgehen infolge ungenügender Löslichkeit des Arzneistoffs oder infolge technischer Schwierigkeit der Verarbeitung der Lösungen nicht möglich ist, müssen die Arzneistoffe in fester Form, möglichst fein verteilt als Suspension, in der Suppositoriengrundmasse verteilt werden.

b. **Schmelztemperatur der Grundmasse.** Die Grundmasse muß, sofern sie im Darmsaft unlöslich ist, bei

Körpertemperatur schmelzen, damit die Arzneistoffe an die Darmwand gelangen und resorbiert werden können. Dies erscheint selbstverständlich, muß aber dennoch verlangt werden, weil Grundmassen, vor allem als Kakaobutter-Ersatz, gelegentlich in Vorschlag gebracht werden, die erst über der Körpertemperatur schmelzen. Es ist jedoch nicht nötig, daß die Grundmasse klar schmilzt, die Erweichung in einen fließ- und emulgierbaren Zustand genügt, um dem Körper die Resorption der Arzneistoffe zu ermöglichen.

c. **Indifferenz der Grundmasse.** Die Grundmasse muß indifferent sein gegenüber den Schleimhäuten des Dickdarmes und auch gegenüber den inkorporierten Arzneistoffen. Diese Eigenschaft kommt den meisten Grundmassen zu, wird aber z. B. von Glycerin-Gelatine nicht immer erreicht, da das Glycerin einerseits im Darm Reizerscheinungen auslösen kann oder andererseits die Gelatine für die Aufnahme von Alaun, Tannin, Phenol infolge des Auftretens von Inkompatibilitäten nicht geeignet ist.

d. **Dosierungsgenauigkeit.** Alle Zäpfchen sollen die vorgeschriebene Menge Wirksubstanz mit durchschnittlicher Genauigkeit enthalten. Diese Forderung ist durchaus angebracht, denn die Erfahrungen der Praxis und eigene Versuche haben gezeigt, daß bei Anwendung von normaler, ja selbst von hoher Sorgfalt, dennoch beträchtliche Gehaltsunterschiede zwischen den einzelnen Suppositorien auftreten können, wenn bestimmte äußere Bedingungen ungünstig sind. Dies tritt vor allem bei nicht peinlich feiner Verreibung der Arzneistoffe, ferner auch beim Ueberhitzen von Kakaobutter oder bei ungenügender Dosierungsgenauigkeit alter Suppositorienformen auf.

e. **Form und Aussehen.** Sämtliche Zäpfchen sollen gleiche Form und gleiche Größe aufweisen und sich durch ihr Aeußeres nicht unterscheiden. Früher wurde diesem Punkt fast die ausschließliche Aufmerksamkeit geschenkt, denn die Zäpfchen mußten in erster Linie schön sein. Heute legt man größeres Gewicht auf die Eigenschaften der Grundmassen, auf die Resorption und die Dosierungsgenauigkeit der Arzneistoffe. Dennoch muß man beim Herstellen der Zäpfchen bestrebt sein, formschöne, einheitlich und gleichmäßig gefärbte und gestaltete Zäpfchen zu bereiten, weil der Patient die Suppositorien nicht zuletzt nach diesen Gesichtspunkten beurteilt. Diese Forderung betrifft hauptsächlich das Gießverfahren, weil gerade hier bei nicht genauem Arbeiten infolge der Sedimentierung der Arzneistoffe oder dem starken Kleben der Zäpfchen an der Gießform Unregelmäßigkeiten bis

grobe Fehler auftreten können (gefärbte Spitzen, Flecken, Luftblasen, unvollständige Gestalt).

f. *Haltbarkeit*. Suppositorien müssen, sachgemäße Verarbeitung und Aufbewahrung vorausgesetzt, haltbar sein. Obwohl Stuhlzäpfchen gewöhnlich kein Dauerpräparat darstellen, kommt es vor, und dies in neuerer Zeit bei den pharmazeutischen Spezialpräparaten immer mehr, daß Suppositorien nicht für den sofortigen Gebrauch bestimmt sind, sondern einer längern Lagerzeit unterworfen werden. Solche Zäpfchen müssen gegen physikalische, chemische und bakterielle Einwirkungen geschützt sein. Unsere Versuche ließen erkennen, daß Kakaobutter unter bestimmten Bedingungen sehr gut haltbar ist, daß aber die Haltbarkeit durch Zusatz von Wasser, Arzneistofflösungen oder Emulgatoren, hauptsächlich jedoch durch Lichteinwirkung wesentlich beeinträchtigt wird.

4. SUPPOSITORIENGRUNDMASSEN UND IHRE EIGENSCHAFTEN.

Die Entwicklung der verschiedenen Grundmassen für Suppositorien ist mit der Geschichte der rektalen Arzneiform eng verbunden. Der Darreichung von Medikamenten in Form von Stuhlzäpfchen sollen wir bereits in dem spätestens 1550 v. Chr. geschriebenen und im Jahre 1872 entdeckten Papyrus Ebers²⁵ begegnen. Suppositorien, wie sie im Altertum von Dioskorides oder Galen verschrieben wurden, bestanden aus Fetten oder Oelen, Gummi, Harzen, oder meist aus gekochtem Honig²⁶. Auch bis ins späte Mittelalter scheinen diese Massen Verwendung gefunden zu haben. Erst die neuere Zeit brachte weitere Grundmassen, wie Fette, Wachs-Fettmischungen oder Seife, mit Zucker oder Stärke als Beimischung, hervor. Vor allem kam in der Mitte des 18. Jahrhunderts Kakaobutter in Gebrauch. Diese dürfte zum ersten Mal von C. Baumé²⁷ im Jahre 1762 genannt und zur Zäpfchenherstellung herangezogen worden sein. Sie findet sich bereits 1818 in der *Pharmacopoea Gallica* erwähnt, die wohl als erstes Arzneibuch Vorschriften zur Herstellung von Suppositorien aus Kakaobutter erließ. Seither hat sie sich zur meist verwendeten Suppositoriengrundlage entwickelt. Erst viel später wurde Glycerin-Gelatine zur Zäpfchenherstellung herangezogen, die sich gegenwärtig auf die Bereitung von Vaginalkugeln und Glycerinsuppositorien beschränkt. Die Fettknappheit während des Weltkrieges 1914—1918 gab den Anlaß, neue Substanzen und Vorschriften zu suchen, hauptsächlich

mit der Absicht, Kakaobutter ganz oder teilweise ersetzen zu können. Die gleichen Probleme stellen sich heute wieder, und auch jetzt fehlen Hinweise nicht, die den Mangel an Kakaobutter beheben sollen. Außerdem gestatteten die Fortschritte der Chemie weitere Substanzen zur Zäpfchenherstellung zu gewinnen, wie Fettsäuren (Stearinsäure, Oelsäure), Fettalkohole (Zetylalkohol, Stearylalkohol), Wachse (Lanettewachs, Borneotalg), Stearin, u. a. Ferner wurden synthetische Substanzen dargestellt, die sich als vorteilhafte Grundmassen für Suppositorien erwiesen haben, wovon der wichtigste Vertreter das Postonal ist.

Als Grundmasse für Suppositorien kommen allgemein Substanzen in Betracht, welche die zur Herstellung erforderlichen physikalischen Eigenschaften aufweisen, und sich entweder im wässrigen Darmsaft auflösen oder bei Körpertemperatur schmelzen. Es können daher zwei Gruppen unterschieden werden: Wasserlösliche und wasserunlösliche Grundmassen.

A. Wasserlösliche Grundmassen.

Diese Gruppe umfaßt Gel-bildende Stoffe, die sich bei steigender Temperatur oder Wasserzutritt verflüssigen, oder Substanzen, die sich in Wasser auflösen. Zur erstern Art zählt sich die Glycerin-Gelatine, für deren Herstellung zahlreiche Vorschriften herausgegeben wurden, von denen manche Eingang in die Arzneibücher fanden. Sie hat den Vorzug, wie auch alle weitem wasserlöslichen Grundmassen, daß bei deren Verwendung die Aufnahme der Wirkstoffe durch den Körper unmittelbar vor sich gehen kann, weil die gelöste Masse direkt mit der wässrigen Schleimhaut, die von keinerlei Fettstoffen bedeckt ist, in Berührung kommt. Ihre Nachteile beschränken aber gewöhnlich deren Verwendung, und nur in Spezialfällen wird sie zur Bereitung von Suppositorien herangezogen, denn Glycerin-Gelatine verdirbt ziemlich leicht durch Bakterien und Pilzbefall, trocknet aus, ist nicht indifferent gegenüber der Darmschleimhaut und ist mit einzelnen Arzneistoffen unverträglich. Salze und Säuren sollen die Grundmasse verflüssigen, sodaß die Zäpfchen erweichen, während Gerbsäure, Alaun, Kreosot unlösliche Verbindungen bilden. Seife ist als Grundmasse infolge des Auslösens von Reizerscheinungen nur bedingt verwendungsfähig und bildet zudem mit Metallsalzen unlösliche Metallseifen. Für laxierende Glycerinzäpfchen sind jedoch beide Stoffe geeignet. Mit Agar-Agar und Karragen wurden ebenfalls Versuche unternommen, scheinbar aber mit schlechtem Erfolg.

Wasserlösliche Grundmassen im eigentlichen Sinne stammen aus der neuesten Zeit. Nach einem holländischen Patent²⁸ werden feste, in Wasser lösliche, physiologisch indifferente Kohlenhydrate, z. B. Rohrzucker, Milchzucker, in trockenem Zustand mit Arzneimitteln gemischt, die Mischung mit wenig geschmolzenem Fett granuliert und zu Suppositorien verpreßt. Unsere Versuche mit diesem Verfahren ergaben recht brauchbare Resultate. Diese Vorschrift eignet sich übrigens außerordentlich gut als Ersatz- oder Streckmittel für Kakaobutter, da dadurch bis über 80% ersetzt werden können. Vollständig wasserlöslich wird aber die Grundlage erst, wenn zur Granulierung kein Fett verwendet wird. Es wäre denkbar, die Arzneisubstanz mit indifferenten Bindemitteln und Füllmitteln direkt zu granulieren, nach Art der Tablettenfabrikation, und in geeignete Formen zu pressen. Die Größe und Form der Suppositorien könnte beträchtlich verkleinert werden, jedoch weder zu Ungunsten des Aussehens dieser Arzneiform, noch der Resorption der Arzneistoffe. A. Bird²⁹ brachte unter dem Namen *Monolene* eine wachsartige Masse, Monostearinsäurepropylenglykolester, als Zäpfchengrundlage in Vorschlag. Er erhielt diese Substanz durch Veresterung von α -Propylenglykol mit Stearinsäure. Sie soll bei 33—35° schmelzen, in Wasser stark aufquellen, reizlos und lagerbeständig sein und sich leicht in Formen ausgießen lassen. Eine weitere Grundmasse wurde unter dem Namen *Lipositoria* in den Handel gebracht²⁵. Diese ist aus Cholesterinen, Kohlenhydraten und Wasser hergestellt, und soll im Darmsaft löslich, vollständig resorbierbar, unbegrenzt haltbar und tropfenfest sein. Die von H. Bernhard und K. Schulze³⁰ unternommenen Versuche sollen eine bedeutende Ueberlegenheit solcher Zäpfchen hinsichtlich der Resorption ergeben haben.

Der bedeutendste Stoff, der als wasserlösliche Grundmasse für Suppositorien hergestellt wird, ist das *Postonal*. Es ist ein Polymerisationsprodukt des Aethylenoxydes, schmilzt bei etwa 60°, und ist deshalb wärme- und formbeständig im Sommer, erstarrt bei etwa 54°. Gegen äußere Einflüsse ist *Postonal* sehr widerstandsfähig und daher unbeschränkt haltbar, selbst aber indifferent gegen Arzneimittel und gegen die Darmschleimhaut, was aus zahlreichen Versuchen hervorging. Die wachsähnliche Masse löst sich in etwa 10 Teilen Wasser, weshalb günstige Resorptionsverhältnisse erwartet und bei praktischer Erprobung gefunden werden konnten. H. Kaiser und A. Dräxl³¹, wie auch R. Freudweiler³² u. a. prüften diese Substanz auf ihre Eignung zur Herstellung der verschiedensten Suppositorien und gelangten, bei

Innehaltung der genau festgelegten Herstellungsvorschriften, durchwegs zu günstigen Ergebnissen. Daß die Resorption von Arzneisubstanzen aus Postonal diejenige aus Kakaobutter übertreffen soll, wird von L. Mittendorf³³ berichtet. Nach J. Breulich³⁴ sowie nach K. Schulze³⁵ weist Postonal derartige Eigenschaften und Vorzüge gegenüber Kakaobutter auf, daß dafür die Bezeichnung Ersatz nicht zutrifft, und daß die Einführung dieser Grundlage einen Fortschritt bedeutet. Ein Nachteil besteht allerdings darin, daß Postonal für Düsenpressen ungeeignet ist, weil die Masse durch das Pressen weich und formunbeständig wird, und daß zur Zäpfchenherstellung bestimmte Vorschriften benötigt werden. Es muß ebenfalls als recht unerwünschte Eigenschaft gewertet werden, daß bei der Anwendung von Postonalzäpfchen besondere Maßnahmen zu beachten sind, (Eintauchen in Wasser), deren Unterlassung nachteilige Folgen haben kann. Aus diesem Grunde³⁶, und ferner, weil bei Postonal gelegentlich heftiges Brennen im Mastdarm beobachtet wurde³⁷, hat diese Grundmasse nicht durchwegs eine günstige Beurteilung erfahren.

B. Wasserunlösliche Grundmassen.

Die weitaus bedeutendste fetthaltige Grundmasse ist die Kakaobutter, die von den meisten Arzneibüchern zur Suppositorienherstellung vorgeschrieben wird. Ihre Eignung als Zäpfchengrundmasse verdankt sie der besondern Zusammensetzung der Fettsäureglyzeride, die nach H. Fincke³⁸ von derjenigen fast sämtlicher Fette abweicht, sich aber weniger auf das chemische, als auf das physikalische Verhalten der Kakaobutter auswirkt. Die chemische Zusammensetzung ist vom gleichen Autor³⁹ nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse folgendermaßen angegeben worden:

a. Zusammensetzung der Fettsäuren:

Stearinsäure	32—35%, im Mittel 33,5%
Palmitinsäure	22—29%, im Mittel 25%
Oelsäure	32—37%, im Mittel 34%
Linolsäure	2—4,5%, im Mittel 3%
Gesamtfettsäuren	95,5%

Der auf 100% fehlende Betrag besteht aus Glycerinrest und Unverseifbarem.

b. Zusammensetzung der Glyceride:

Dipalmitostearin	2,5 %	} Vollgesättigte, gemischte Triglyceride	2,5 %
Oleodipalmitin	7 %		
Oleopalmitostearin	53 %	} Summe der einfach ungesättigten Triglyceride	78,5 %
Oleodistearin	18,5 %		
Dioleopalmitin	8,5 %	} Summe der einfach ungesättigten Triglyceride	17,5 %
Dioleostearin	9 %		

c. Sonstige Bestandteile:

0,3—0,4% Unverseifbares, vorwiegend aus Sterinen, nebst aus weniger als 0,1% Kohlenwasserstoffen bestehend.

Gelber Farbstoff und schwerflüchtige Aromastoffe (unter 0,1%) Spuren von Phosphatiden, Mineralstoffen und Wasser (meist unter 0,03%).

Ein geringer Anteil an Fettsäuren ist in freier Form vorhanden, meist zwischen 0,6—1,6%.

Kakaobutter ist bei gewöhnlicher Temperatur hart und spröde, und wird erst kurz vor dem Erreichen des Schmelzpunktes, der bei 32°—34° liegt, weich und flüssig. Beim Erstarren der flüssigen, nicht überhitzten Kakaobutter, das bei 26°—28° vor sich geht, zieht sich die Masse stark zusammen, sodaß die Suppositorien leicht aus den Formen herausgenommen werden können. Diese Grundmasse eignet sich außer für das Gießverfahren vor allem auch zum Pressen mit Hand- und Düsenpressen.

Kakaobutter, die aus kernreichen Schalenabfällen, Kakao- und kernhaltigen Kakaokeimabfällen durch Extraktion mit Lösungsmitteln gewonnen wurde, ist zufolge der längern Erstarrungszeit, der größern Weichheit und Empfindlichkeit gegen Berührung mit der Hand für Suppositorien nicht zu empfehlen⁴⁰. Die Ph.Helv.V. läßt denn auch nur gepreßte Kakaobutter zu.

Nachteilige Eigenschaften weist Kakaobutter als Fettgrundmasse kaum auf, doch können solche bei unsachgemäßer Behandlung leicht entstehen, vor allem, wenn zur Bereitung der Zäpfchen die Gießmethode gewählt wird. Durch Ueberhitzen (Erwärmen über 36°) ändert Kakaobutter ihre stabile Zustandsform und geht in eine instabile über, was weitgehende Folgen auf das Erstarren, den Schmelzpunkt, die Festigkeit und das Aussehen der hergestellten Zäpfchen mit sich bringt.

Mehrere Praktiker weisen ausdrücklich darauf hin, daß Kakaobutter sehr vorsichtig und nur so hoch als notwendig erwärmt werden soll, wenn die zubereiteten Suppositorien keine Enttäuschungen bereiten sollen. Eine zweite Schwierigkeit kann bei der Verarbeitung von fettlöslichen Arzneistoffen eintreten, welche, wie Chloralhydrat, Kampfer, Phenol etc., den Schmelzpunkt und den Erstarrungspunkt der Kakaobutter herabsetzen, sodaß die Zäpfchen nur schwerlich fest werden und bei höheren Zimmertemperaturen leicht wieder erweichen. Diese Erscheinungen werden später eingehend behandelt (S. 69).

Eine weitere Fettgrundmasse stellt das von H. Gfeller⁴¹ in Vorschlag gebrachte, gehärtete Erdnußöl, *Oleum Arachidis hydrogenatum ad suppositoria*, dar. Der Schmelzpunkt liegt bei 34°—35°, der Erstarrungspunkt bei 26°. Es ist geruchlos, weiß und reizlos. Die Analyse des ungehärteten Erdnußöles ergab⁴²:

Palmitinsäure	4 — 8,5%
Stearinsäure	4,5 — 6,2%
Arachinsäure	2,3 — 4,9%
Lignocerinsäure	1,9 — 3,1%
Hexacosansäure	0,04— 0,2%
Oelsäure	51,6 — 79,9%
Linolsäure	7,4 — 26 %
Unverseifbares	0,3 — 1 %

Im gehärteten Erdnußöl ist der Anteil der ungesättigten Glyceride je nach dem Grad der Härtung zugunsten der gesättigten verändert worden, was sich durch die Bestimmung der Jodzahl feststellen läßt. Letztere beträgt für das speziell für den Gebrauch als Suppositoriengrundmasse gehärtete Arachisfett 67. Unsere Versuche über die Haltbarkeit ergaben, daß das gehärtete Erdnußöl unter Lichtabschluß sehr gut haltbar ist und der Kakaobutter diesbezüglich nicht nachsteht. Die Härte erreicht aber nicht ganz den Grad von Kakaobutter, und das Festwerden nimmt etwas mehr Zeit in Anspruch, als bei nicht überhitztem Kakaofett. Eine instabile Zustandsform, welche, wie bei Kakaobutter, nachteilig bei der Zäpfchenbereitung in Erscheinung treten kann, dürfte diese Grundmasse nicht besitzen. Aus diesem Grunde scheint die Verarbeitung von Arzneisubstanzen, wie Chloralhydrat oder Phenol, viel weniger Schwierigkeiten zu bereiten. H. Lehmann⁴³ berichtet in der Tat über die Herstellung von Chloralhydratzäpfchen in Dosen von 0,05—1,0 g mit dieser Grundmasse, wozu er ohne Zusatz von Erhärtungsmitteln durchwegs gün-

stige Ergebnisse erhielt. Nach H. Gfeller⁴¹ erweist sich das für die Suppositorienfabrikation gehärtete Arachisfett als sehr brauchbare Grundmasse, kann aber weder für Hand- noch für Düsenpressen verwendet werden.

Es ist bereits erwähnt worden, daß Fettgrundlagen die Resorption, wie man annimmt, verzögern. Diesem Nachteil wollte man dadurch begegnen, daß der Kakaobutter ein Emulgator (Lezithin) zugesetzt wurde, der die Bildung einer Oel/Wasser-Emulsion im Dickdarm begünstigt. Es war beabsichtigt, mit diesem Kunstgriff den oben angeführten Nachteil dadurch zu beseitigen, daß die Fettröpfchen der Kakaobutter durch die Wirkung des Emulgators vom Wasser umschlossen werden, wodurch die im Wasser gelösten Arzneistoffe direkt an die wässerige Schleimhaut des Darmes gelangen und so unmittelbar resorbiert werden können. Ein solches Präparat dient unter dem Namen *Assorptol* als Grundlage für Suppositorien, deren Wirkstoffe möglichst rasch an das Erfolgsorgan gelangen sollen. *Dissorptol* ist Kakaobutter, die Cholesterin als Emulgator zugesetzt erhielt, um als Wasser/Oel-Emulsionssystem die Resorption absichtlich zu verzögern (z. B. bei Glyzerinzäpfchen). Nach H. Eschenbrenner⁴⁴ lassen sich mit diesen präparierten Kakaobuttermassen gute Ergebnisse erzielen. Auch *Suppositol* ist eine besonders hergerichtete Grundmasse (Kokosfett, dem die niedern Fettsäureglyzeride entzogen worden sind, sodaß der Schmelzpunkt auf 35° erhöht wurde). Sie eignet sich für das Preß- und Giessverfahren, soll rascher erstarren als Kakaobutter und nicht ranzig werden. H. Müller⁴⁵ und E. Mees⁴⁶ berichten über sehr befriedigende Resultate, die sie mit dieser Masse erreichten.

C. Ersatzgrundmassen.

Der Mangel an Kakaobutter in Kriegszeiten veranlaßte manchen Apotheker, Ersatzvorschriften für diese Suppositoriengrundmasse auszuarbeiten. Eine Zusammenstellung solcher Vorschläge haben J. Büchi und P. Oesch⁴⁷ vor kurzem veröffentlicht. Die meisten Vorschriften ersetzen Kakaobutter teilweise oder ganz durch andere Fette, Wachse oder Oele. Die Versuche zur Gewinnung von Ersatzvorschriften lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen:

- a. Teilweiser Ersatz durch andere Fettgrundmassen.
- b. Vollständiger Ersatz durch andere Fettgrundmassen.
- c. Vollständiger Ersatz durch fettfreie Grundmassen.

a. Teilweiser Ersatz durch andere Fettgrundlagen. Als Streckmittel für Kakaobutter gelangen Wachs,

Walrat, Wollfett, gehärtetes und ungehärtetes Erdnußöl, Olivenöl, Mohnöl, Zeresin, Paraffin usw. zur Verwendung. Voraussetzung für die Brauchbarkeit ist deren physikalisches Verhalten, welches sich im Schmelz- und Erstarrungspunkt und in der Konsistenz äußert. Der Schmelzpunkt soll nicht über der Körpertemperatur liegen, um ein Erweichen im Darm zu ermöglichen. Der Erstarrungspunkt darf nicht zu tief liegen, damit die ausgegossenen Zäpfchen keine zu lange Erstarrungszeiten fordern und die Konsistenz bei Zimmertemperatur noch hart genug ist. Viele dieser Mischungen weisen bestimmte Vorteile auf, die aber meist durch große Nachteile wieder aufgehoben werden. Aus einer umfangreichen Auswahl führen wir deshalb nur zwei Vorschläge an. C. Klein⁴⁸ ersetzte sehr weitgehend Kakaobutter durch Wollfett, festes und flüssiges Paraffin, und gelangte zu folgender Vorschrift:

Rp. Olei Cacao	18,0
Adipis Lanae	40,0
Paraffini solidi	45,0
Paraffini liquidi	45,0

Der Schmelzpunkt des Gemisches liegt bei etwa 39°, also bereits über der Körpertemperatur, sodaß die Resorption der Arzneistoffe etwas beeinträchtigt sein dürfte. Obwohl die physikalischen Eigenschaften recht gut sind, möchten wir daher diese Grundmasse nicht empfehlen.

L. Behrbalk⁴⁹ sparte Kakaobutter bis zu 50% ein, indem er sie mit Olivenöl und Walrat streckte. Seine Vorschrift lautet:

Rp. Cetacei	1,0
Olei Olivae	3,0
Olei Cacao	4,0

Die Kontrolle des Schmelzpunktes ergab 33°, doch ist die Masse etwas zu weich und für Suppositorien wenig geeignet.

b. Vollständiger Ersatz durch andere Fettgrundlagen. Diese Grundmassen sind aus den bereits angeführten Substanzen zusammengesetzt, der Ersatz der Kakaobutter aber vollständig durchgeführt. Die meisten Vorschläge dieser Art sind weniger empfehlenswert, da die damit hergestellten Zäpfchen entweder einen zu hohen Schmelzpunkt aufweisen oder dann keine brauchbare Konsistenz erreichen. Wohl die beste Vorschrift veröffentlichte C. Bedall⁵⁰, welche in der Tat ganz befriedigende Resultate liefert:

Rp. Cerae flavae	2,5
Paraffini solidi	5,0
Adipis Lanae	5,0
Cetacei	35,0
Paraffini liquidi	ad 100,0

Diese Vorschrift ist allerdings nur von beschränktem praktischem Wert, da in Mangelzeiten sämtliche der vorgeschlagenen Ersatzstoffe ebenfalls sehr knapp sind. Als Ersatzmasse sei hier auch noch das bereits besprochene gehärtete Arachisfett genannt.

c. Vollständiger Ersatz durch fettfreie Grundmassen. Glycerin-Gelatine, Postonal, sowie andere Spezialpräparate können bei Mangel an Kakaobutter sehr gute Dienste leisten. Diese finden sich in einem andern Zusammenhang bereits besprochen (S. 22).

Weitere fettfreie Ersatz-Grundmassen oder neue Vorschriften zur Herstellung von Suppositorien stützen sich meist auf patentierte Verfahren und kommen für Apothekenbetriebe weniger in Frage.

5. ART DER VERARBEITUNG DER ARZNEISTOFFE.

A. Physikalisch-chemische Zustandsformen.

Je nach der Art der Verarbeitung der Arzneistoffe und nach dem Verhalten derselben gegenüber der Suppositoriengrundlage entsteht bei der Herstellung der Suppositorien

- a. eine feste Lösung;
- b. ein festes Emulsionssystem;
- c. eine Suspension.

Bei Verwendung von Kakaobutter als Grundmasse ergibt sich für jedes der möglichen Systeme Folgen, die bei der Zubereitung von Stuhlzäpfchen beachtet werden müssen. Sind die Wirksubstanzen fettlöslich, so verändert sich der Schmelzpunkt und der Erstarrungspunkt der Kakaobutter bisweilen so stark, daß Erhärtungszusätze nötig werden. Sind die Arzneistoffe in der Fettgrundlage unlöslich, dann erhalten wir bei direkter Verarbeitung eine Suspension, bei Auflösung in einem Lösungsmittel (meist Wasser) eine Quasi-Emulsion oder bei Verwendung eines Emulgators eine echte Emulsion. In diesen Fällen wird der Schmelzpunkt der Grundmasse nicht beeinflusst, dagegen können sich die Konsistenz und die

Bruchfestigkeit verschlechtern, allerdings nur dann, wenn die Menge der pulverförmigen Substanzen oder der Flüssigkeiten sehr groß ist. Liegt das System einer Suspension vor, so ist zudem darauf zu achten, daß die Arzneistoffe in den Zäpfchen gleichmäßig verteilt bleiben und nicht sedimentieren. Bei Verarbeitung von Flüssigkeiten (wässrige Lösungen, Tinkturen, Glycerin) in Form einer Quasi-Emulsion oder einer echten Emulsion muß berücksichtigt werden, daß eine bestimmte Grenze der Aufnahmefähigkeit für die flüssige Phase besteht, und diese nicht überschritten werden kann. Unsere Versuche ergaben, daß die Zugabe eines Emulgators kaum eine Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme bewirkt, daß diese aber durch Zusatz von Wachs ganz beträchtlich erhöht werden kann. Der Grund liegt in der Beeinflussung der Viskosität der Kakaobutter.

B. Die Resorptionsverhältnisse in ihrer Abhängigkeit von der Verarbeitung der Arzneistoffe.

Die maßgebende und wichtigste Forderung für Suppositorien befaßt sich mit der Aufnahme der inkorporierten Arzneistoffe. Je feiner der Zerkleinerungsgrad und je gleichmäßiger die Verteilung des verarbeiteten Arzneimittels ist, desto rascher und vollkommener kann die Resorption desselben im Körper vor sich gehen. Ungelöste Substanzen werden nach Maßgabe ihrer Löslichkeit im Darmsaft entsprechend ihrer Diffusionsgeschwindigkeit aufgenommen. Daher ist sehr zu beachten, daß ungelöste, in Suppositorien zu verabreichende Arzneistoffe fein pulverisiert werden, damit diese nach Einführung der Zäpfchen in den Mastdarm möglichst rasch in Lösung gehen. Gelöste, in Suppositorien verarbeitete Stoffe, die durch das Auflösen in einen molekularen oder doch kolloidalen Verteilungszustand überführt wurden, werden stets die besten Resorptionsbedingungen aufweisen. Wird die Verarbeitung als Quasi-Emulsion vorgenommen, so sind die Flüssigkeitströpfchen in der festen Fettmasse eingebettet und bleiben bei der Anwendung der Suppositorien vom Fett umschlossen. Soll der wässrige Darmsaft die gelösten Arzneistoffe resorbieren, dann müssen letztere aus der Grundmasse herausgelöst werden. Diese, die Resorption verzögernde Arbeit soll dem Darm dadurch erspart werden, daß durch den Zusatz eines Emulgators die Bildung einer Oel/Wasser-Emulsion bewirkt wird. In diesem System ist die Oelphase dispers verteilt und vom Wasser umgeben, sodaß bei Suppositorien die wässrigen Arzneistofflösungen in direkte Berührung mit

der Darmschleimhaut kommen und daher dem Körper unmittelbar zugeführt werden können. Es ist allerdings sehr zweifelhaft, ob bei Anwendung eines Oel/Wasser-Emulgators dieses System in den festgewordenen Zäpfchen vorliegt, denn solche Suppositorien würden die entsprechende Konsistenz kaum aufweisen. Die Zugabe eines Emulgators kann trotzdem wichtig sein, da nach E. Schroff⁵¹ die Bildung einer Oel/Wasser-Emulsion, wenn nicht bei der Herstellung, so doch bei der Anwendung im Darm zustande kommen soll.

Bei der Zubereitung von Suppositorien unter Verwendung eines Emulgators muß dessen Einfluß auf das entstehende Emulsionssystem bekannt sein und soll diesbezüglich berücksichtigt werden. Nach den allgemeinen Erkenntnissen der Emulsionslehre⁵² werden Oel/Wasser-Emulsionen gebildet durch Alkalseifen, Lezithin, Sapamine, Triäthanolaminseifen, während mehrwertige Metallseifen, Cholesterin (Wollfett), Zetylalkohol ein Wasser/Oel-System erzeugen. In der Literatur finden sich mehrere Vorschriften, die bei der Zäpfchenbereitung Emulgatoren gebrauchen, aber fast ausschließlich mit dem Zweck, eine bestimmte Menge wässriger Flüssigkeit in Suppositorien verarbeiten zu können. Lanolin oder Wollfett sind mehrfach erwähnt, auch Cholesterin, Kalziumoleat und Zetylalkohol kamen in Vorschlag. Die Verarbeitung von wässrigen Lösungen in Kakaobutter soll mit Hilfe dieser Emulgatoren erleichtert werden, doch bilden alle ein Oel/Wasser-System, welches, wenigstens nach den theoretischen Anschauungen die Aufnahme der Wirkstoffe durch den Dickdarm verzögern und folglich nicht für Resorptionssuppositorien geeignet sein soll. Weiter finden sich Angaben über die Verwendung von Lezithin, Sapaminen, Triäthanolaminseifen, Natriumstearat. Diesen Emulgatoren wird die Bildung eines Oel/Wasser-Systems zugeschrieben, und sind folglich für Suppositorien zu empfehlen, deren Inhaltsstoffe resorbiert werden sollen.

Aus unseren Untersuchungen, die wir zur Abklärung dieser Frage unternommen haben, gewannen wir jedoch die Ansicht, daß die theoretischen Ueberlegungen mit den in der Praxis erhaltenen Resultaten oft nur schlecht übereinstimmen. Lezithin gibt nicht immer eine einheitliche Phasenverteilung. Oft treten beide Systeme nebeneinander auf als Mischemulsion, manchmal auch das nicht erwartete Wasser/Oel-System allein, wie mikroskopische Beobachtungen erkennen ließen. Bei Cholesterin fand schon E. Schroff⁵¹, daß dieser Stoff die Resorption nicht behindert, und unsere Versuche legten in eindeutiger Weise dar, daß dieser Emulgator, obwohl er die Bildung eines Wasser/Oel-Systems hervorrufen soll, die Resorp-

tion trotzdem beschleunigt. Als sichere Tatsache hingegen kann die Feststellung gelten, daß die Art der Verarbeitung der Arzneistoffe die Resorption in bestimmter Weise beeinflusst, und daß der Zusatz von Emulgatoren sich vorteilhaft auf die Resorptionsgeschwindigkeit auswirkt. Arzneistoffe in Suppositorien benötigen zur Resorption, falls diese lediglich in Form einer Anreibung, d. h. einer Suspension, vorliegen, die größte Zeitspanne. Das Lösen der Arzneistoffe in einem Lösungsmittel (Wasser) mit nachfolgender Bereitung einer Quasi-Emulsion vermag kaum bessere oder nur unbedeutend beschleunigte Resorptionsverhältnisse schaffen. Die Heranziehung eines Emulgators dagegen und die dadurch bedingte Bildung einer echten Emulsion zeigt eine wesentlich raschere Resorption. Die Zugabe eines Emulgators, vor allem Lezithin, ist daher dort angezeigt, wo besonderes Gewicht auf eine möglichst rasche Resorption der Arzneistoffe gelegt wird.

C. Technik der Herstellung.

Die Zubereitung von Suppositorien hat sich von der ursprünglichen Art, dem Formen mit der Hand, über das Gießen in Holz-, Papier- oder Metallformen zum Pressen mit anfänglich einfachen Vorrichtungen, heute aber sehr leistungsfähigen Preßmaschinen entwickelt. Praktische Bedeutung haben für die Rezeptur wie auch für die Großfabrikation jedoch nur noch das Gießen und das Pressen.

a. Die Zubereitung von Hand. Die älteste Herstellungsweise ist die Darstellung von Hand, die sich stellenweise, allerdings in sehr primitiven Betrieben, bis heute erhalten konnte. Früher stellte man durch Formen der Masse mit den Fingern die Zäpfchen her, während jetzt die Pillenmaschine zu Hilfe genommen wird, wobei der Gang der Herstellung dem der Pillenzubereitung sehr nahe kommt. Anstelle des Ausrollens werden die zylindrischen Teilstücke des unterteilten Stranges mit dem Walzbrett einseitig zugespitzt. In Amerika scheint diese Arbeitsweise noch recht verbreitet zu sein. Die von M. Andrew⁵³, wie auch von A. Jermstad und B. Fretheim⁵⁴ durchschnittlich damit erreichten Resultate hinsichtlich der Dosierungsgenauigkeit und der Größe sind aber im Vergleich zu den andern Herstellungsverfahren weit aus die schlechtesten, sodaß die Zubereitung von Hand als unvorteilhafte, ungenaue und überholte Methode zu bewerten ist.

b. Das Preßverfahren. Das Pressen von Suppositorien kam mit der Einführung von Preßvorrichtungen im letzten Jahrhd. in Gebrauch. Einer der ersten, wirklich brauchbaren

Preßapparate stammt von Kummer (Abb. 3), der allerdings die Herstellung von nur einem Zäpfchen auf einmal gestattet. Er findet sich heute noch in vielen Apotheken. Verbesserungen brachten die Formen von Jenny und die Quickpresse, die in einem Arbeitsgang mehrere Zäpfchen herstellen lassen. Das Vorgehen ist kurz folgendes: In einem Mörser werden die Arzneistoffe fein verrieben, mit geraspelter Kakaobutter gleichmäßig gemischt, in gleiche Dosen abgewogen und mit der Presse verpreßt. Durch Einstäuben der Form mit Talk, Seifengeist oder Paraffinöl sorgt man für glattes Loslösen der Zäpfchen. Sind die Arzneistoffe flüssig, so können Schwierigkeiten auftreten, und bei größeren Flüssigkeitsmengen muß eine andere Arbeitsmethode gewählt werden. Unsere Versuche hinsichtlich der Dosierungsgenauigkeit ergaben brauchbare Werte, wenn die einzelnen Dosen abgewogen wurden. Wird hingegen die Arzneistoff-Kakaobuttermischung nach dem Augenmaß von Hand ausgeworfen, dann lassen sich größere Abweichungen in der Dosierungsgenauigkeit nicht vermeiden. Die geforderte Gleichheit im Aussehen, in der Form und in der Größe fällt aber bei dieser Zubereitungsart oft unbefriedigend aus.

Die Einführung der Düsenpressen zur Herstellung von Suppositorien bedeutet einen weiteren Fortschritt (Abb. 4). Die in gleicher Weise oder durch Anstoßen und Durchkneten zubereitete Mischung von Arzneistoff und geraspelter Kakaobutter wird nach dem Einfüllen in den Hohlzylinder der Maschine auf einfache, saubere und sehr rasche Art zu Zäpfchen verpreßt. Das zeitraubende Abteilen in Einzeldosen und das Einstäuben der Form mit Talk fällt weg. Die Suppositorien werden durch den Apparat selbst ausgestoßen. Zudem steht der Verarbeitung kleinerer Mengen von Flüssigkeiten nichts im Wege, nur wird der Arbeitsgang dadurch verlängert. Die flüssigen Wirkstoffe werden auf dem Wasserbad mit der Kakaobutter bis zum Schmelzen der letzteren erwärmt, darauf rührt man die Schmelze kalt, um das Ausscheiden der Flüssigkeit zu verhindern, und verpreßt anschließend die festgewordene Masse. Es ist dies überhaupt eine Methode, die auch für feste Zusätze sehr vorteilhaft angewendet werden kann, da auf diese Weise die gleichmäßige Verteilung und die Dosierungsgenauigkeit unlöslicher Arzneistoffe einen maximalen Grad erreicht. Dieses letzt genannte Verfahren lieferte nach unsern Versuchen betreffend Dosierungsgenauigkeit und Verteilungsgrad in der Tat Resultate, die von keiner andern Methode erreicht wurden. Für die pharmazeutische Industrie wurden Preßmaschinen gebaut, die bis zu 30 000 Zäpfchen im Tag herzustellen imstande sind (Abb. 5). Nach-

teilig erweist sich einzig die Tatsache, daß außer Kakao-
butter kaum eine andere Grundmasse für die Düsenapparate
geeignet ist, und weiter, daß die zweckmäßigste Form für
Suppositorien, die Torpedoform, nicht herstellbar ist.



Abbildung 3

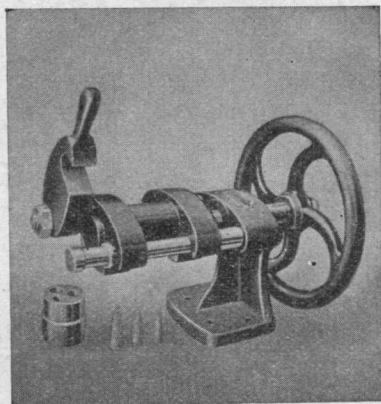


Abbildung 4

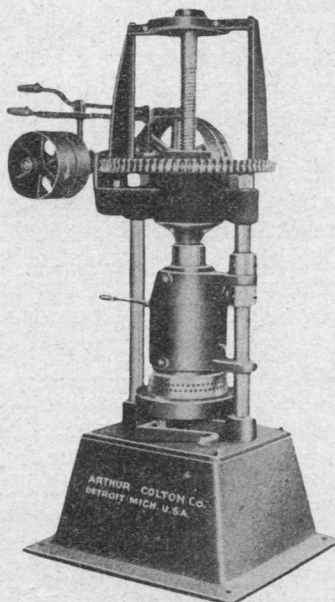


Abbildung 5

Für die bereitwillige Ueberlassung der Clichés sei auch an dieser Stelle der
Firma Müller und Krempel & Co., Zürich, der beste Dank ausgesprochen.

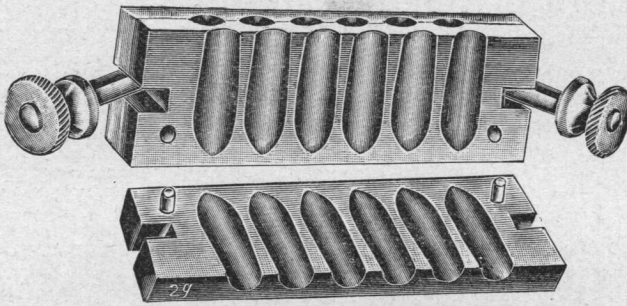


Abbildung 6

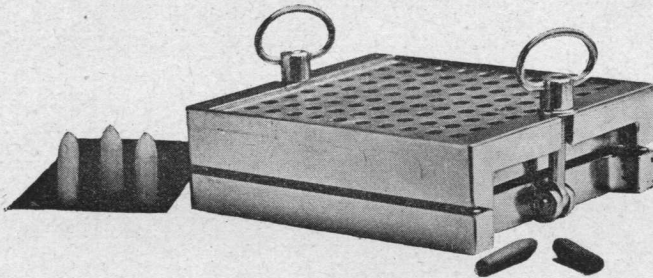


Abbildung 7

c. Das Gießen. Das Herstellen von Suppositorien durch Gießen wurde mit dem Auffinden der Kakaobutter im 18. Jahrhundert eingeführt. Die ersten Formen bestanden aus Holz, Blech oder Metall, ferner aus Papier. Heute gestatten die neuzeitlichen Metallformen sehr gleichmäßige, glänzend schöne und elegante Zäpfchen zu gießen (Abb. 6 und 7). Diese Methode setzt aber Erfahrung und die richtige Kenntnis der Technik voraus, denn bei keiner andern Zubereitungsart können solch große Unterschiede in der Güte und Brauchbarkeit der fertigen Zäpfchen auftreten, wie beim Gießen. Ausschlaggebend für das gute Gelingen ist das vorsichtige Erwärmen der Kakaobutter bis höchstens 36° , d. h. Kakaobutter soll, wenn nicht notwendig, nicht völlig klar geschmolzen werden. Muß aus einem Grunde diese Temperatur überschritten werden, so soll nicht die gesamte Menge an Kakaobutter der Ueberhitzung unterworfen werden. Ein kleiner Teil davon, es genügen 5%, wird bei Seite gelegt und der übrigen Schmelze in festem Zustand erst zugegeben, nachdem deren Temperatur wieder unter 36° gesunken ist. Durch diese Maßnahme erstarrt Kakaobutter in einer einheitlichen und stabilen Form.

Wird Kakaobutter überhitzt, so ändert sich deren Zustandsform und weist dann sehr nachteilige Eigenschaften auf. Das Erstarren geht unregelmäßig und bedeutend langsamer vor sich, wodurch die Sedimentierung begünstigt, und die Härte der Zäpfchen verschlechtert wird. Der dadurch bedingte Zeitverlust kann beträchtliche Ausmaße annehmen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß zahlreiche Angaben und Hinweise veröffentlicht wurden, welche auf die Mängel hinweisen, die beim Gießverfahren entstehen können. Eine gute und sichere Zubereitungsart gibt C. Ravaud⁵⁵, der die fein pulverisierten Arzneistoffe mit einem Drittel der Kakaobuttermenge gleichmäßig vermischt, den Rest der Grundlage auf dem Wasserbad schmilzt, ohne 40° zu überschreiten. Die Schmelze gibt er zur Arzneistoffmischung hinzu und rührt mit einem Thermometer die Masse zu einem gleichmäßigen Brei. Die Temperatur fällt sofort auf etwa 28°. Die Masse wird bei etwa 25° ausgegossen, worauf die Erstarrung sehr rasch eintritt. Auf diese Weise wird verhütet, daß die gesamte Kakaobutter überhitzt und die Arzneisubstanzen länger als notwendig der Wärme ausgesetzt werden. Andere Autoren nehmen das Mischen der Substanzen mit der Kakaobutter und das Schmelzen in Weithalsflaschen vor, worauf die Masse kräftig geschüttelt und kurz vor dem Festwerden ausgegossen wird. Dabei ist aber mit größeren Verlusten zu rechnen. Eine weitere Zubereitungsart arbeitet mit zwei Schalen. In die eine werden die fein pulverisierten Arzneistoffe gegeben, in der andern wird die Kakaobutter vorsichtig verflüssigt und darauf in die erste Schale gebracht, umgerührt und zu Beginn des Festwerdens in die Form gegossen. Diese beiden Zubereitungsarten verhüten jedoch das Ueberhitzen der Kakaobutter nicht, sind folglich auch nicht sehr sicher und zuverlässig. Für unsere Untersuchungen erwärmten wir die geraspelte Kakaobutter stets nur soweit, bis die Masse flüssig und gießbar wurde und sich gleichmäßig mischen ließ. Die Temperatur lag bei 32—33°. Ließ sich ein Ueberhitzen nicht umgehen, so fügten wir der Schmelze, nachdem die Temperatur wieder unter 36° gesunken war, 5—10% feste Kakaobutter hinzu, rührten gleichmäßig durch und gossen beim Eintreten des Zähwerdens die Masse in die Form. Dieses Vorgehen ist durchwegs vorteilhaft und empfehlenswert.

Beim Gießverfahren sind eine Reihe weiterer Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Bekanntlich werden bei diesem Verfahren die Suppositorien nach dem Volumen dosiert. Um nun eine genaue Dosierung zu erzielen und größere Verluste zu vermeiden, ist es notwendig, das Fassungsvermögen der Gießform für die Grundmasse zu kennen. Ferner muß das

entsprechende Verdrängungsvolumen der verordneten Arzneistoffe in Bezug auf die Grundmasse bekannt sein. Sind diese Voraussetzungen gegeben, so läßt sich die nötige Menge Grundmasse nach J. Büchi⁵⁶ berechnen nach der Formel:

$$M = F - (f \cdot S)$$

$$\text{oder } M = F - (f_1 \cdot S_1 + f_2 \cdot S_2 + \dots + f_n \cdot S_n)$$

wenn mehrere Arzneistoffe zur Verarbeitung gelangen.

M = erforderliche Menge an Grundmasse

F = Fassungsvermögen der Gießform

f = Verdrängungsfaktor des Arzneistoffes

S = Arzneistoffmenge in g

Beispiel: Rp. Zinci oxydati	0,25	
Bismuti subnitrici	0,10	
Olei Cacao ad	2,0	
M.f.supp. D.t.dos.		Nr.X

Das Fassungsvermögen der Form ist durchschnittlich 2,12 g.

$$F = 10 \cdot 2,12 = 21,2 \text{ g}$$

$$S_1 = 10 \cdot 0,25 = 2,5$$

$$S_2 = 10 \cdot 0,1 = 1,0$$

$$f_1 = 0,23$$

$$f_2 = 0,33$$

$$M = 21,2 - (0,23 \cdot 2,5 + 0,33 \cdot 1,0) = 21,2 - 0,9 = 20,3 \text{ g}$$

Kakaobutter

Ist die Menge der zu verarbeitenden Stoffe gering (unter 0,05 g), kann die Verdrängung vernachlässigt werden. In der Literatur finden sich Tabellen, die den Verdrängungswert für einzelne Substanzen in Bezug auf Kakaobutter angeben. Diese Werte stimmen aber nicht immer überein, wie aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich ist. Deren Ursache ist auf einen nicht immer gleichen Feinheitsgrad der geprüften Substanzen zurückzuführen. Die Zahlen geben das Volumen an Kakaobutter an, das dem Volumen von 1 g Arzneistoff entspricht. Die Werte, die nur für das Gießverfahren und für Kakaobutter Gültigkeit haben, lassen sich aus der Bestimmung der Gewichts-differenz von Zäpfchen aus reiner Kakaobutter und solchen, die mit einem bestimmten Anteil an Arzneistoff, z. B. Barbitol, hergestellt wurden, wie folgt berechnen:

3 Zäpfchen mit 25% Barbitol wiegen 6,3314 g, welche

$$\frac{6,3314}{4} = 1,5829 \text{ g Barbitol und } 6,3314 - 1,5829 = 4,7485 \text{ g}$$

Kakaobutter enthalten.

1,5829 g Barbitol verdrängen daher $6,0295 - 4,7485 = 1,2810$ g

Kakaobutter. 1 g Barbitol verdrängt $\frac{1,2810}{1,5829} = 0,81$

Verdrängungsfaktor f für Barbitol = 0,81.

Tabelle 1.

Verdrängungsfaktoren von Arzneistoffen in Bezug auf Kakaobutter.

Arzneistoff	Autoren					
	(56)	(57)	(58)	(59)	(60)	(61)
Acidum benzoicum	0,67			0,66		
Acidum boricum	0,67	0,81	0,63	0,65	0,66	0,69
Acidum gallicum	0,68	0,24		0,5	0,77	0,69
Acidum salicylicum	0,71			0,73		
Alumen	0,57		0,55	0,57		
Argentum proteinicum	0,61		0,71			
Balsamum peruvianum	0,83			0,87		
Barbitalum	0,81					
Bismutum oxyjodogallicum	0,25					
Bismutum subcarbonicum	0,40					
Bismutum subgallicum	0,37	0,44	0,39			
Bismutum subnitricum	0,33			0,17		0,28
Bismutum subsalicylicum	0,29					
Cera alba seu flava	1,0			1,1		
Cetaceum	1,0					
Chininum hydrochloricum	0,83		0,83	0,82		0,83
Chloralum hydratum	0,67	0,93	0,66	0,76	0,77	
Cocainum hydrochloricum	0,76		0,76			
Dimethylaminoantipyrinum	0,78					
Extractum Belladonnae		0,75		0,75	0,77	0,85
Euphyllinum	0,88					
Ferrum reductum	0,08					
Folium Digitalis	0,61					
Gallae pulvis	0,74	0,75		0,56	0,57	0,74
Glycerinum	0,78					
Glycerinum concentratum	0,77					
Ichthyolum	0,91			0,90		0,91
Jodoformium	0,28	0,28	0,28	0,25	0,25	
Morphinum hydrochloricum	0,85		0,77	0,61		0,85
Natrium bromatum				0,44		
Opium pulvis	0,77		0,71	0,69		0,77
Paraffinum solidum	1,0					
Peptonum	0,71		0,71			
Phenobarbitalum	0,84					
Phenolum			0,9	1,1		
Plumbum aceticum	0,46		0,36	0,40		0,46
Plumbum jodatum	0,20	0,19	0,22	0,22	0,10	
Procaïnium	0,80					
Resorcinum	0,71		0,77			
Salolum	0,71		0,71	0,92		
Sulfonalum	0,64					
Theocinum	0,60					
Unguentum hydrargyri cinereum	0,71	0,90	0,71			
Zincum oxydatum	0,15 - 0,23	0,22	0,21	0,25	0,25	0,23
Zincum sulfuricum	0,5		0,5	0,36		
Massa ad suppositoria antihämorrhoidalia Ph. V.	0,42					

Eine Vorbehandlung der Gießform kann vorgenommen werden, ist aber nicht notwendig. Manche Hinweise der Literatur empfehlen dennoch das Ausstreichen der Form mit einem Schmiermittel, wie Seifengeist, Paraffinöl, Mandel-, Oliven- oder Rizinusöl, oder mit einer Mischung aus Wasser, Alkohol und Glycerin. Bei tadelloser sauberem Zustand der Gießform kann jedoch von einer Einfettung der Hohlräume abgesehen werden. Voraussetzung dabei ist allerdings, daß die Kakao-butter in einheitlicher Form zum Erstarren gebracht wird, andernfalls es leicht vorkommt, daß beim Öffnen der Form nur der Kern herausgenommen werden kann, eine dünne Schicht aber zurückbleibt, wodurch die Zäpfchen eine matte Oberfläche und ein unschönes Aussehen erhalten. Für besondere Vorschriften mag ein hauchdünnes Ausstreichen der Form angebracht sein (für Glycerin, Flüssigkeiten). Dazu soll eher dünnflüssiges Paraffin als Seifengeist benützt werden, weil letzterer bisweilen schwach alkalisch reagiert und zu Inkompatibilitäten führen kann. Das oft angeratene Vorkühlen der Gießform oder Ausgießen in eine eiskalte Form wirkt sich in den allermeisten Fällen nachteilig aus. Die Zäpfchen kleben in der Folge bedeutend zäher und häufiger an der Form und bieten beim Entnehmen oft Schwierigkeiten. Soll gekühlt werden, so ist die Gießform mit der eingefüllten Suppositorienmasse abzukühlen.

Vorteile des Gießverfahrens können in zweifacher Hinsicht erwartet werden. Der Grad der Verteilung der Arzneistoffe ist zweifellos besser als beim Pressen, weil durch das Schmelzen die verhältnismäßig groben Teile der geraspelten Kakao-butter verschwinden. Andererseits besteht aber auch die Möglichkeit, daß die suspendierten Arzneistoffe zur Spitze sedimentieren und in der Folge die gleichmäßige Verteilung zum Teil wieder aufheben. Unsere Versuche ergaben, daß die Sedimentierung durch genaues Arbeiten weitgehend vermieden werden kann, und daß das Absinken in erster Linie vom Feinheitsgrad der Arzneistoffe abhängig ist. Gegossene Zäpfchen dürften ferner besser haltbar sein, da beim Preß-Verfahren Luft in die Suppositorienmasse eingepreßt wird, welche die Zersetzung, hauptsächlich der Grundmasse, begünstigen kann. Der Unterschied in der Haltbarkeit von gegossenen oder gepreßten Suppositorien war allerdings in den von uns unternommenen Versuchen nur gering.

Im Vergleich zum Pressen sind beim Gießverfahren manche Gesichtspunkte zu beachten, die bei ersterem keine Rolle spielen. Die Zubereitung durch Gießen verlangt nebst sorgfältigem Arbeiten auch die Kenntnis des richtigen Arbeitsganges. Bei Voraussetzung dieser zwei Forderungen lassen sich aber

fadellose Suppositorien herstellen, die vor allem durch ihr vollkommenes Aussehen gefallen, und dies ist auch der Grund, weshalb die Gießmethode von so vielen Rezeptarten geschätzt wird. Ein großer Vorteil weist diese Zubereitungsart gegenüber dem Pressen auch insofern auf, als sämtliche Suppositorien-Vorschriften mit diesem Verfahren herstellbar sind.

d. Das Füllen von Hohl-suppositorien. Hohl-suppositorien waren früher häufiger im Gebrauch (Abb. 1). Zur Füllung werden die Arzneisubstanzen für sich oder nach dem Anstoßen mit geeigneten Hilfsmitteln in die hohlen Zäpfchen eingefüllt. Letztere versieht man hierauf mit dem entsprechenden Deckel, der mit einer warmen Messerklinge angeschmolzen wird. Trotz mancher praktischer Vorteile muß dieses Verfahren abgelehnt werden, weil durch die Konzentration der Substanzen im Innern die Wirkung verzögert wird und eine Reizung des Darmes infolge großer Arzneistoffkonzentration eintreten kann. Auch mag die Dosiergenauigkeit manche Wünsche offen lassen. Heute ist die Verwendung von Hohl-suppositorien, wenn nicht ausdrücklich verordnet, von den Arzneibuch-Vorschriften untersagt. An Stelle der Hohl-suppositorien wurden auch Gelatine-kapseln auf ihre Eignung als Suppositorien geprüft. Sie wiesen die gleichen Nachteile auf und blieben bedeutungslos.

Soll einer Herstellungsmethode der Vorzug gegeben werden, dann setzen wir das Düsenpreß-Verfahren, das mit geschmolzener und wieder erstarrter Masse arbeitet, an erster Stelle, lassen die Gießmethode folgen und zuletzt die Preß-Verfahren mit geraspelter Kakaobutter. Die Zubereitung der Suppositorien von Hand lehnen wir als ungenau und untauglich ab.

6. INKOMPATIBILITÄTEN UND REZEPTUR-SCHWIERIGKEITEN.

Inkomptabilitäten und Rezepturschwierigkeiten bei Suppositorien sind fast ausschließlich auf Unverträglichkeiten zurückzuführen, die durch sich gegensätzlich verhaltende physikalische Eigenschaften der zu verarbeitenden Stoffe bedingt sind (physikalische Inkompatibilitäten), oder die einer chemischen Reaktion zwischen dem Arzneimittel und der Grundmasse oder mehrerer Arzneimittel unter sich zuzuschreiben sind (chemische Inkompatibilitäten). Während solche Unverträglichkeiten beim Herstellen von Zäpfchen sofort in Erscheinung treten, ist zum größten Teil die weitere Gruppe der therapeutischen Inkompatibilitäten für den Pharmazeuten

hitzt, und wird während des Erkaltens die Masse nicht gerührt, dann kann der Fall eintreten, daß die Zäpfchen vor allem im Sommer, nach einer halben oder gar ganzen Stunde noch nicht fest sind. Gehen wir beim Schmelzen der Kakaobutter nur soweit, bis diese flüssig, aber nicht klar durchsichtig wird, erstarrt die ausgegossene Suppositorienmasse in wenigen Minuten.

b. Größere Aufmerksamkeit verlangt das Verarbeiten von mit Kakaobutter nicht mischbaren Flüssigkeiten. Dabei ist die Art des flüssigen Stoffes von geringer Bedeutung. Die Schwierigkeit bleibt sich gleich, ob eine wässrige oder weingeistige Lösung oder Glycerin inkorporiert werden sollen. Die gebräuchlichen Emulgatoren erweisen sich als wenig wirksam. Durch Zusatz von Wollfett (5%), oder viel vorteilhafter von Wachs (5%) lassen sich jedoch Flüssigkeitsmengen verarbeiten, die jeder Rezepturvorschrift gerecht werden dürften.

Beispiel: Rp. Glycerini concentrati 1,0
Olei Cacao ad 2,0

Werden die Zäpfchen genau nach der Vorschrift zubereitet, so läßt sich nicht vermeiden, daß Flüssigkeitströpfchen beim Erstarren der Masse ausgepreßt werden, auch wenn mit dem Ausgießen bis zum letzten Augenblick gewartet wird. Ein Zusatz nun von 5% Wachs ermöglicht das Gießen von tadellosen Glycerinsuppositorien.

c. Die größten Schwierigkeiten bieten fettlösliche Stoffe, wie Phenol, Kampfer, Trichlorisobutylalkohol, vor allem aber Chloralhydrat, wenn letzteres in größeren Dosen verschrieben wird. Durch das Auflösen der Arzneistoffe in flüssiger Kakaobutter kann der Erstarrungs- und der Schmelzpunkt der Suppositorienmasse so tief herabgesetzt werden, daß die Zäpfchen nur unter Anwendung einer Kühlvorrichtung fest werden. Zudem liegt der Schmelzpunkt solcher Suppositorien, je nach der Menge des gelösten Arzneistoffes, so weit unter dem normalen Schmelzpunkt, daß die Zäpfchen nicht selten nach dem Herausnehmen aus der Form wieder erweichen und unbrauchbar werden. Die gebräuchliche Methode der Herstellung dieser Suppositorien sieht allgemein das Auflösen dieser Stoffe in der flüssigen Kakaobutter und das nachfolgende Ausgießen vor. Zahlreiche Vorschläge zur Behebung dieses Mangels erschienen in der Literatur. Teils verwendeten sie Erhärtungsmittel und Zusätze wie Wachs, Walrat, Stearin, Zetylalkohol, Milchzucker, teils Lösungs-

mittel (Glyzerin für Phenol, Wasser für Chloralhydrat) die mit der geschmolzenen Kakaobutter als Emulsion verarbeitet wurden. Auf Grund unserer Versuche kamen wir zur Ansicht, daß Erhaltungszusätze gewöhnlich keinen Vorteil und keine Behebung der Schwierigkeit bewirken, daß vielmehr die brauchbarsten Resultate mit Kakaobutter, die nicht durchwegs überhitzt wurde, erreicht werden. Nur bei sommerlichen Zimmertemperaturen soll ein Erhärtungsmittel beigegeben werden, wobei sich die doppelte Menge Walrat, bezogen auf den Arzneistoff, höchstens aber 50%, als günstigster Zusatz erweist. Wachs und Paraffin sind nicht so zuverlässig, Zetylalkohol ist unbrauchbar. Kampfer bewirkt in weit geringerem Maße solche nachteiligen Erscheinungen, ebenso Menthol und Phenol, weil die gebräuchlichen Dosen der letzteren genannten Arzneistoffe nur klein sind.

Beispiel: Rp. Chlorali hydrati 1,0
 Olei Cacao ad 3,0

Wird der Wirkstoff auf dem Wasserbad in der flüssigen Kakaobutter gelöst, die Lösung erkalten gelassen und ausgegossen, so erstarrt die Masse nur unter starker Kühlwirkung von außen. Beim Herausnehmen aus der Form muß befürchtet werden, daß die Zäpfchen wieder weich oder halbflüssig werden. Löst man hingegen den Arzneistoff in höchstens 90% der Grundmasse und fügt den Rest der erkalteten, noch flüssigen Schmelze bei etwa 20° hinzu, rührt um bis zum Beginn des Zähwerdens und gießt in die Form, so erhalten wir in viel kürzerer Zeit feste und stabile Zäpfchen. Auf diese Weise kann auch z. B. Kampfer bis über 30% mühelos verarbeitet werden.

d. Als sehr unangenehm ist schon sehr lange die Hygroskopizität der Glyzerinsuppositorien empfunden worden, die sich dadurch äußert, daß die Oberfläche der Zäpfchen sehr bald sich mit Feuchtigkeit beschlägt. Verschiedene Maßnahmen wurden zur Beseitigung dieses Nachteils ausprobiert: Einwickeln in Zinnfolien, Ueberziehen der Zäpfchen mit einer dünnen Schicht aus Kakaobutter oder Paraffin, aber nur mit vorübergehendem Erfolg. Glyzerinzäpfchen mit Kakaobutter als Grundlage sind weniger hygroskopisch als Stearin-Glyzerinzäpfchen, weil der Gehalt an Glyzerin bei den erstern auch bedeutend geringer ist. Bei Verwendung von gewöhnlichem Glyzerin tritt das Feuchtwerden der Oberfläche weniger in Erscheinung, als bei der Verarbeitung von konzentriertem Glyzerin. Um diese nachteilige Eigenschaft der Glyzerin-

suppositorien am ehesten fernhalten zu können, geben H. Lehmann und F. Hediger⁶² folgendes Vorgehen an: Die sofort nach der Herstellung in Stanniol eingewickelten Zäpfchen taucht man in geschmolzenes Paraffin. Das Paraffin erhärtet sofort an der Luft und bildet einen gut schützenden Ueberzug, der überdies den Vorzug aufweist, mit dem Stanniol vor dem Einführen des Zäpfchens leicht entfernt werden zu können. Nach H. Eschenbrenner⁶³ soll durch Auflösen von Cholesterin (3%) in Kakaobutter und nachherigem Emulgieren des Glycerins das Beschlagen der Oberfläche mit Feuchtigkeit behoben werden können, weil das Glycerin als disperse Phase vom Fett umschlossen wird und auf diese Weise der Einwirkung der Luftfeuchtigkeit entzogen ist.

Auf eine physikalische Ursache dürfte ferner das Zusammenbacken von einzelnen Arzneistoffen in flüssiger Kakaobutter beruhen, das bei Borsäure, Gerbsäure, Gallapfelpulver, Jodoform, Perubalsam, u. a. beobachtet wurde. Durch möglichst geringes und kurzes Erwärmen der Kakaobutter kann dieser Erscheinung vorgebeugt werden.

C. Chemische Inkompatibilitäten.

Chemische Inkompatibilitäten sind bei Suppositorien weniger bekannt geworden, als bei den meisten andern Arzneiformen, weil zum Ablauf einer chemischen Reaktion infolge der fetthaltigen Grundmasse nicht die geeignete Grundlage vorhanden ist, und weil viele der möglichen und zufällig sich abspielenden Reaktionen in der festen Masse unsichtbar und daher unerkannt bleiben. Eine eigenartige Rezepturschwierigkeit, die durch eine chemische Reaktion bedingt ist, beobachteten wir bei folgendem Rezept:

Rp. Phenobarbitali	0,15
Dimethylaminoantipyridini	0,10
Olei Cacao	ad. 1,0
M.f.supp. D.t.dos. Nr. X.	

Erwärmt man das fein gepulverte Gemisch der Arzneisubstanzen mit Kakaobutter, so schmilzt letztere, wird aber nach sehr kurzer Zeit wieder dickflüssig, und je mehr Wärme zugeführt wird, umso zäher wird die Masse. Eine Möglichkeit des Ausgießens ist vollkommen ausgeschlossen. Die beiden Substanzen reagieren miteinander unter Bildung der Additionsverbindung von phenyläthylbarbitursäurem Dimethylaminoantipyrin. Erwärmt man man Phenobarbital oder Dimethylaminoantipyrin einzeln mit Kakaobutter, so tritt kein Zäh-

werden der Masse ein. Solche Zäpfchen (auch mit Barbital) lassen sich auf dem Gießwege am besten wie folgt darstellen: Die beiden Arzneistoffe werden einzelnen feinst pulverisiert, die eine der beiden Substanzen mit der Grundmasse gemischt und vorsichtig erwärmt, bis die Kakaobutter halbflüssig geworden ist. Hierauf fügt man die zweite Substanz hinzu, rührt kurz bis zur gleichmäßigen Verteilung um und gießt aus.

Eine bekannte Unverträglichkeit chemischer Natur tritt auch bei der Herstellung von Tannin-Gelatinekugeln auf.

Beispiel: Rp. Acidi tannici	0,3
Massae Gelatinae ad	5,0

Die Gerbsäure bildet mit der Gelatine eine unlösliche Tannin-Gelatine-Verbindung. Die nach obiger Vorschrift hergestellten Vaginalkugeln werden weißgrau und undurchsichtig, Glycerin tritt aus, und der therapeutische Wert geht infolge der Unlöslichkeit der Arzneiform verloren. Da die Verordnung dieser Kombination nicht selten vorkommt, wurde durch Zusatz von Säuren dieser Nachteil zu beheben versucht. Weder Zitronensäure noch Wein- oder Phosphorsäure führten nach A. Mirimanoff und M. Mori⁶⁴ zum Ziel, wohl aber der Zusatz von Borax. In Verbindung mit dem Glycerin der Grundmasse entsteht die saure Verbindung einer Glycerin-Borsäure, welche durchsichtige und leicht lösliche Tannin-Gelatinekugeln herzustellen gestattet. Das Mengenverhältnis der verschiedenen Substanzen ist genau einzuhalten und die Zubereitung unter ganz bestimmten Umständen vorzunehmen. Außerdem ist die Qualität der Gelatine wahrscheinlich von etwelcher Bedeutung. Folgendes Vorgehen hat sich bewährt⁵⁶: Die Gelatine-Grundmasse wird hergestellt aus 2 Teilen destilliertem Wasser, 4 Teilen Gelatine und 5 Teilen Glycerin. Die Gerbsäure und der Zusatz von Borax (4–6% bezogen auf die Grundmasse) werden in möglichst wenig Glycerin gelöst. Zu dieser Lösung setzt man die bei möglichst niedriger Temperatur verflüssigte Grundmasse hinzu, mischt durch und gießt aus. Das Festwerden soll bei gewöhnlicher Temperatur erfolgen, nicht auf Eis.

D. Spezialvorschriften.

Einige Hinweise zur Verarbeitung verschiedener Arzneistoffe, die unter die Inkomptabilitäten nicht eingereicht wurden, sind hier aufgeführt.

Argentum colloidal und **Argentum proteini-**
cum: Da die Wirkung dieser Substanzen größer ist, wenn sie in kolloidal gelöster Form in den Suppositorien vorliegen,

wird kolloidales Silber mit der gleichen Menge Wasser angeschlämmt, Silberproteinat in gleichviel Glycerin-Wasser gelöst und diese Lösungen in Form einer Emulsion in die Suppositorien verarbeitet. Ein Emulgator-Zusatz ist nicht nötig.

Argentum nitricum: Soll in festem Zustand feinst verrieben verarbeitet werden, weil die wässrige Lösung infolge der Gegenwart organischer Substanz (Kakaobutter) rasch zu Silber reduziert wird.

Balsamum peruvianum: In noch warmer Kakaobutter scheidet Perubalsam Harze ab. Eine homogene Mischung läßt sich dann nicht mehr erzielen. Das Anreiben des Perubalsams mit fast erkaltetem Kakaoöl ist vorteilhaft. Noch bessere Resultate erreicht man durch vorgängiges Mischen des Perubalsams mit der gleichen Menge Rizinusöl.

Extracta sicca: Trockenextrakte sollen in Wasser oder Glycerin oder mit einem Zusatz von Alkohol gelöst und mit Kakaobutter, wenn nötig mit 5% Wachszugabe, emulgiert werden.

Glycerinum: Mit Kakaobutter als Grundmasse lassen sich Glycerinsuppositorien nur bis zu einem Gehalt von etwa 50% bereiten. Bei höherem Gehalt muß zu Gelatine oder Natriumstearat gegriffen werden. Ein sehr brauchbares Präparat soll sich nach der Vorschrift der F. Ital. VI. oder der U.S.P. XI. ergeben⁶². Darnach löst man auf dem Wasserbad in 85 Teilen (resp. 92 Teilen) Glycerin 15 Teile (resp. 8 Teile) Natriumstearat, und gießt die heiße Masse in die Form. Ein Nachteil dieser Zäpfchen ist die starke Hygroskopizität. Die Vorschrift der Ph. Helv. V. mit Kakaobutter als Grundmasse gibt dann gute Suppositorien, wenn mit dem Ausgießen der Emulsion auch wirklich so lange unter stetigem Rühren zugewartet wird, bis die Masse fest zu werden anfängt. Ein Zusatz von 5% Wachs begünstigt die Herstellung außerordentlich. Solche Suppositorien haben neben der geringeren Hygroskopizität noch den Vorteil, daß sie bei Körpertemperatur schmelzen, und nicht erst gelöst zu werden brauchen, wie Stearin-Glycerinsuppositorien.

Ichthyolum: Gibt nur im Gießverfahren gute Resultate. Das Ichthyol muß mit etwas Glycerin oder Wasser angerieben und mit flüssiger Kakaobutter emulgiert werden, wobei ein unnötiges Erwärmen des Ichthyols vermieden werden soll. Auch die Gelatine-Grundmasse ist brauchbar. Im letztern Falle wird das Glycerin zum Mischen mit dem Ichthyol verwendet.

Salze: Leicht wasserlösliche Stoffe können in wenig Wasser gelöst und in der flüssigen Kakaobutter emulgiert werden. Sind die Lösungen der Salze mit der Grundmasse unver-

träglich, so müssen sie in festem, fein gepulvertem Zustand zur Verarbeitung gelangen.

Unguentum Hydrargyri cinereum: Quecksilbersalbe läßt sich bis zu 10% der Grundmasse leicht durch Schmelzen verarbeiten. Bei größern Mengen ist ein Zusatz von Wachs (bis 15%) angebracht. Die Formen sind mit Paraffinöl sorgfältig auszustreichen. Um den Dispersitätsgrad des Quecksilbers nicht zu verschlechtern, muß bei möglichst niedriger Temperatur (maximal 35°) gearbeitet werden.

Ein interessantes Kapitel stellen schließlich die Digitalissuppositorien dar. Den Digitaliszäpfchen aus Digitalisblattpulver und Kakaobutter blieb der Vorwurf nicht erspart, daß sie wohl die Gesamtwirkstoffe der Digitalisblätter enthalten, aber in einer Form, welche der Resorption der Glukoside sehr hinderlich ist. Es wird der Darmschleimhaut die ganze Arbeit der Freilegung des Digitalispulvers aus der Grundmasse und der Extraktion der Wirkstoffe aus dem Blattpulver überlassen. Für die Lösung der Wirkstoffe steht zudem im Rektum nur wenig Flüssigkeit zur Verfügung. Nach H. Eschenbrenner⁶³ ist ein derartiges Präparat unbedingt abzulehnen. Um die Resorption der Glukoside weitgehend zu verbessern, schlägt er vor, das Digitalispulver vorerst mit heißem Wasser zu infundieren, und das Infus mit dem gesamten Rückstand in Kakaobutter, die 1% Lezithin zugesetzt erhielt, zu emulgieren. Ein solches Präparat weist jedoch eine schlechte Konsistenz auf, ist nicht lange haltbar, und außerdem muß ein enzymatischer Abbau der Glukoside in Betracht gezogen werden. Einen Fortschritt scheint der Vorschlag von W. Awe⁶⁵ zu bedeuten, der Digitalissuppositorien mit Digitalisblattpulver zubereitet, welches er zuvor ‚aufgeschlossen‘ hat. Den Aufschluß erreicht er durch Extraktion des Blattpulvers mit Wasser und anschließend mit 90%igem Alkohol, worauf die beiden Extrakte gemeinsam mit dem extrahierten Blattpulver im Vacuum bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur zur Trockene eingedampft werden. Die Inhaltsstoffe des in dieser Weise aufgeschlossenen Pulvers haften der Blattdroge oberflächlich an, und können daher im Rektum schneller gelöst werden und daher rascher zur Wirkung kommen. Ein solches Präparat dürfte eine konstantere Wirkung zeigen, zufolge der Abwesenheit von Wasser eine günstigere physikalische Konsistenz und eine bessere Haltbarkeit aufweisen und hinsichtlich der Resorption stark verbesserte Bedingungen erreichen.

SPEZIELLER TEIL.

1. ARBEITSPLAN.

Es gibt wenige Arzneiformen, die hinsichtlich der Verwendung von verschiedenen Grundmassen und Hilfsstoffen, hinsichtlich der Zubereitungsart und in Bezug auf die äußere Form derart zahlreiche Möglichkeiten aufweisen, wie die Suppositorien. Welche Herstellungsweise und welche Hilfsstoffe die zweckmäßigsten sind, um zu einwandfrei beschaffenen und gut wirkenden Suppositorien zu gelangen, wurde bis heute nicht eindeutig klargelegt. Sowohl das Gießen als auch das Pressen (andere Verfahren kommen kaum mehr in Betracht) weisen bestimmte Vorzüge auf. Je nach der herrschenden Auffassung wird die eine Methode als leistungsfähiger betrachtet und der andern vorgezogen. Wir beabsichtigten daher, jene Gesichtspunkte zu untersuchen, deren Abklärung für die Herstellung von Suppositorien als Arzneiform eine Verbesserung bedeuten sollte. Als solche Faktoren betrachteten wir die Bestimmung der Löslichkeit von Arzneistoffen in Kakaobutter, die Abklärung der Vorgänge beim Schmelzen und Erstarren von Kakaobutter, die Kenntnis des Einflusses von Arzneisubstanzen und Hilfsstoffen auf Kakaobutter und die Aufnahmefähigkeit von Flüssigkeiten durch Kakaobutter. Im weitern suchten wir die beiden wichtigsten Herstellungsmethoden, das Gießen und Pressen, miteinander zu vergleichen hinsichtlich der Dosierungsgenauigkeit, des Verteilungsgrades der inkorporierten Arzneistoffe, des Aussehens, des Zeitbedarfs zur Herstellung und der Haltbarkeit. Die Untersuchung der Resorptionsverhältnisse, die sich auf die entsprechende Zubereitungsart bezogen, sollte uns gestatten, ein abschließendes Urteil über die Leistungsfähigkeit des Gießens und Pressens zu bilden. Schließlich beabsichtigten wir noch, die Haltbarkeit von Kakaobutter unter bestimmten Aufbewahrungsmöglichkeiten abzuklären.

2. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE LÖSLICHKEIT ORGANISCHER ARZNEISTOFFE IN KAKAOBUTTER.

Die möglichst weitgehende Verteilung eines Arzneistoffes in der Grundmasse einer Arzneiform ist eine grundsätzliche Forderung, welcher eine einwandfrei hergestellte Zubereitung genügen muß. Es darf auf Grund exakter Untersuchungen angenommen werden, daß die Resorption der Arzneistoffe durch den Körper umso rascher erfolgt, je feiner verteilt er verabreicht wird. Die größtmögliche und zwar molekular-disperse Verteilung eines Stoffes erzielen wir durch Lösen in der Grundmasse oder in einem Lösungsmittel, das wir als Hilfsstoff in einer Arzneiform verarbeiten können. Daß an Suppositorien die gleiche Forderung gestellt werden muß, ergibt sich aus der Tatsache, daß diese Arzneiform mehr und mehr für Arzneistoffe gewählt wird, die nicht lokal auf die Darmschleimhaut wirken sollen, sondern die resorbiert und durch die Blutbahn zu irgendeinem Organ transportiert werden müssen, um dort eine bestimmte Wirkung zu erzeugen. Bei der Herstellung von Suppositorien wäre demnach dem Inlösungsbringen des Arzneistoffes stets der Vorzug zu geben. Kakaobutter kommt als Lösungsmittel jedoch nur für fettlösliche Arzneistoffe in Frage. Ueber deren Lösungsvermögen für Arzneistoffe finden sich aber kaum Angaben in der Literatur. Die Annahme, daß die Löslichkeitsverhältnisse mit jenen anderer fester pflanzlicher Fette ungefähr übereinstimmen, dürfte als Wegleitung brauchbar sein. Doch ist es nicht unwichtig, die Grenze der Löslichkeit für oft verwendete Arzneistoffe zu kennen, denn es kann vorkommen, daß beim Ueberschreiten der Löslichkeit bei Zimmertemperatur infolge Anwendung von Wärme bei der Herstellung der Arzneistofflösung der Arzneistoff nach einiger Zeit aus der festen Kakaobutter auszukristallisieren beginnt. Die Kristallbildung kann nach unsern Beobachtungen Dimensionen annehmen, die von Auge sichtbar werden. Bei flüchtigen Stoffen, wie Menthol, Resorzin, etc. können sich außerdem an der Oberfläche der Suppositorien feine Nadeln von mehreren Millimeter Länge herausbilden. Auf diese Weise befindet sich in der Suppositoriengrundmasse der Arzneistoff bedeutend weniger fein verteilt, als wenn die Suppositorien einfach durch Anreibung und Suspension des festen Arzneistoffes in der Grundmasse hergestellt werden. Diese Erscheinung ist nicht nur unerwünscht, weil bei der Anwendung von solchen Zäpfchen die Arzneistoffkristalle eine Reizwirkung auf die Darmschleimhäute erzeugen können, sondern weil auch der Verteilungsgrad des Arzneistoffes sehr

Tabelle 2.

Löslichkeit einiger Arzneistoffe in Kakaobutter.

Arzneistoff	Konzentration	Kristallbildung nach		
		1 Woche	3 Monat.	6 Monat.
Aethylum paraminobenzoicum	5 %	+	+	+
	3	+	+	+
	1	+	+	+
	0,5	—	—	—
	0,25	—	—	—
Barbitalum	1 %	+	+	+
	0,5	+	+	+
	0,1	+	+	+
Camphora	15 %	+	+	+
	10	+	+	+
	8	—	—	+
	6	—	—	(—)
	5	—	—	—
Chloralum hydratum	15 %	+	+	+
	10	+	+	+
	8	—	+	+
	6	—	(—)	(—)
	5	—	—	—
Dimethylamino- antipyrinum	1 %	+	+	+
	0,5	—	—	+
	0,25	—	—	—
Mentholum	15 %	+	+	+
	10	—	+	+
	8	—	(—)	(—)
	6	—	—	—
Phenobarbitalum	1 %	+	+	+
	0,5	+	+	+
	0,1	—	—	—
Phenolum	15 %	+	+	+
	10	+	+	+
	8	+	+	+
	6	(+)	+	+
	5	(+)	+	+
	4	(+)	+	+
	3	(—)	+	+
	2	—	(+)	(+)
	1	—	—	—
Procainum	5 %	+	+	+
	3	+	+	+
	2	—	+	+
	1	—	—	—

+ = Kristallbildung — = Lösung () = Mischkristallbildung

zu Ungunsten einer beschleunigten Resorption verändert wird. In solchen Fällen darf daher das Lösen des Arzneistoffes in der Grundmasse nicht vorgenommen werden. Richtiger ist es, den Arzneistoff möglichst fein zu verreiben und als Suspension zu verarbeiten.

Um Aufschluß zu erhalten über die Löslichkeit einzelner Arzneistoffe, die in Suppositorien oft verwendet werden, haben wir damit Lösungen in flüssiger Kakaobutter von 50° bis 70° in abgestuften Konzentrationen hergestellt und die erstarrte Masse nach bestimmten Zeitabständen in dünner Schicht unter dem Mikroskop auf Kristallbildung geprüft. Die wichtigsten Resultate dieser Ueberprüfung haben wir in Tabelle 2 zusammengestellt. Bei der Feststellung von ausgeschiedenen Arzneistoffkristallen traten in einigen Fällen insofern Schwierigkeiten auf, als Kakaobutter mit mehreren Stoffen Mischkristalle bildete. In diesen Fällen konnte die Grenze der Löslichkeit nur annähernd bestimmt werden. Auch ist die Löslichkeit von der Raumtemperatur abhängig. Dies mag ein Grund für auftretende geringe Schwankungen sein.

Die Resultate der Tabelle 2 lassen erkennen, daß Kakaobutter ein schlechteres Lösungsvermögen besitzt, als flüssige, fette Oele, wie z. B. Olivenöl oder Mandelöl. Mit Ausnahme der leicht fettlöslichen Substanzen (Kampfer, Menthol, Chloralhydrat) sind die meisten der untersuchten Arzneimittel nur in geringeren als den therapeutischen Dosen löslich. Um eine Lösung des Arzneistoffes dennoch zu erreichen, könnte wohl ein Lösungsmittel zu Hilfe genommen werden, wie es die Ph. Helv. V. empfiehlt. In diesen Fällen muß aber beachtet werden, daß das Lösungsmittel verdunsten kann und daß in der Folge trotzdem Kristalle entstehen, welche die Kristalle eines fein verriebenen Pulvers an Größe bei weitem übertreffen. Bei der Herstellung von Suppositorien würde das Lösen solcher Arzneistoffe keine Vorteile bieten.

Zusammenfassung der Resultate: Die durchgeführte Untersuchung über die Löslichkeit fettlöslicher Arzneistoffe in Kakaobutter zeigt, daß sich lediglich Kampfer (bis 6% der Grundmasse), Menthol (bis 6% der Grundmasse) und Chloralhydrat (bis 5% der Grundmasse) dazu eignen, in Kakaobutter gelöst in Suppositorien verarbeitet zu werden. Bei den übrigen untersuchten Arzneistoffen besteht die Gefahr des Auskristallisierens und damit die Möglichkeit einer Reizwirkung. Auf alle Fälle sind die Resorptionsverhältnisse in derart hergestellten Suppositorien infolge Verkleinerung der Oberfläche der Wirksubstanz wesentlich verschlechtert. Es

empfiehlt sich daher, um diese Nachteile auszuschließen, Suppositorien mit

Aethylum paraminobenzoicum
Barbitalum
Dimethylaminoantipyrinum
Phenobarbitalum
Procainum

durch feines Verreiben und Suspendieren der festen Stoffe in der Suppositoriengrundmasse herzustellen. Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel ist für alle in Frage stehenden Arzneistoffe unmöglich, da ihre Löslichkeit in Wasser zu gering ist. Es müßten derart große Wassermengen in Gebrauch genommen werden, daß diese nicht in der Suppositoriengrundmasse emulgiert werden könnten. Bei Phenolum, falls dessen Anteil 1% übersteigt, geht unser Vorschlag dahin, Phenolum liquefactum in entsprechender Menge als Emulsion zu verarbeiten.

3. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS ERSTARREN UND SCHMELZEN VON KAKAOBUTTER UND VON SUPPOSITORIEN.

Verschiedene Beobachtungen der pharmazeutischen Praxis haben schon seit langem die Aufmerksamkeit auf die Frage nach den Ursachen der Beeinflussung der Erstarrungsdauer, des Erstarrungspunktes und des Schmelzpunktes von Suppositorienmassen gelenkt. Je nach der Schmelztemperatur der Kakaobutter und der Verarbeitungsweise der Suppositorienmassen zu Suppositorien ist die Herstellung von Stuhlzäpfchen von mehr oder weniger Erfolg begleitet. Im folgenden haben wir es unternommen, den verschiedenen Ursachen nachzugehen und diese wenn möglich abzuklären.

Der Schmelzpunkt von Kakaobutter war schon mehrfach Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, denn bereits seit längerer Zeit wurde beobachtet, daß derselbe, je nach der Behandlung der Kakaobutter größeren Schwankungen unterliegen kann. Die Tatsache, daß ein geschmolzenes und wieder erstarrtes Fett oft nicht mehr den ursprünglichen Schmelzpunkt, sondern vorerst meist einen tiefern zeigt, war die Ursache, daß bestimmte Vorschriften für die Vorbehandlung des Fettes für die Schmelzpunktsbestimmung erlassen wurden. Was Kakaobutter anbelangt, wies P. Bohrisch⁶⁵ bereits 1914 daraufhin, daß das vom D.A.B. IV vorgeschriebene Liegenlassen der mit dem geschmolzenen Fett beschick-

ten Kapillare auf Eis während 2 Stunden oder bei 10° während 24 Stunden nicht genügt zur vollkommenen Wiedererstarrung und zur Erlangung des richtigen Schmelzpunktes, sondern daß Kakaobutter zu diesem Zwecke 4 Tage bei 10° aufbewahrt werden müsse. Nach J. Herzog⁶⁷ ist Kakaobutter auch nach 4 Tagen noch keineswegs erstarrt, und nach P. Welmans⁶⁸ kann dies 8 Tage fordern. H. Fincke⁶⁹ beobachtete mehrmals, daß das meist vorgeschriebene mehrtägige Verweilen der mit geschmolzener Kakaobutter beschickten Kapillare auf Eis nicht genügte und der endgültige Schmelzpunkt erst nach mehreren Wochen Wartezeit erreicht wurde. Es ist daher nicht erstaunlich und teilweise durch diese Beobachtungen zu erklären, daß die Angaben über den Schmelzpunkt von Kakaobutter in der Literatur und die Schmelzpunktsforderungen in den Arzneibüchern vielfach Unterschiede aufweisen, die zwischen 26°⁷⁰ und 36°⁷¹ liegen.

Ueber verschiedene Schmelzpunkte des gleichen Stoffes, und dies in hohem Maße bei Fetten, findet man bei mehreren Forschern aufschlußreiche Angaben. W. Grüntzig⁷² hat über reine Triglyzeride eingehende Untersuchungen angestellt, aus denen hervorgeht, daß die Unterschiede beim Schmelzpunkt des gleichen Glycerides dessen verschiedenen Modifikationen zuzuschreiben sind, daß man mit einer viel größern Anzahl von Modifikationen verschieden großer Beständigkeit zu rechnen hat, und daß diese Modifikationen fast alle beim Abkühlen einer Schmelze und beim Wiedererwärmen entstehen können. Von Tristearin, Tripalmitin, Trimyristin und Trilaurin stellte er je 7 verschieden hoch schmelzende, polymorphe Formen her und klärte damit die Widersprüche bei den Schmelzpunktsangaben der Literatur in dem betreffenden Gebiete der Fettchemie auf. Diese 7 Formen gehören drei verschiedenen Gruppen an, einer stabilen mit 3 Formen mit den Schmelzpunkten 71,0°, 70,5°, 69,5°, einer instabilen mit 3 Formen mit den Schmelzpunkten 65,5°, 65,0°, und 64,0°, und einer instabilen Gruppe mit einer Form mit dem Schmelzpunkt 55,0°. Da die Fette Mischungen von Glyceriden sind, welche ursprünglich verschiedene Säuregruppen im gleichen Molekül haben, und da einzelne dieser Triglyzeride ferner ungesättigte Fettsäuren enthalten, kann die Polymorphie der Fette leicht von einer noch komplizierteren Natur sein⁷³.

Nach K. Hofgaard⁷³ haben Kakaobutter und Illipéfett eine besonders einfache Glyceridstruktur und diese Fette sollen polymorphe Erscheinungen in hervorragendem Maße zeigen. Mit den Modifikationen von Kakaobutter haben sich

W. Reinders, C. Doppler und L. Oberg⁷⁴ beschäftigt. Sie verfolgten die Vorgänge des Erstarrens von geschmolzener Kakaobutter unter dem Mikroskop im polarisierten Licht. Die erhaltenen Resultate sind wie folgt zusammenzufassen: Beim Abkühlen von geschmolzener Kakaobutter bei Raumtemperatur verfestigt sich diese zu einer homogenen, feinkristallinen Masse, die unter dem Mikroskop keine besondere Struktur zeigt. Es ist dies die metastabile β -Form. Nach einiger Zeit, zwischen einer Stunde und einem Tag, erscheinen in dieser Masse Keime einer andern Form, welche langsam auf Kosten der β -Form wachsen, bis die letztere vollständig verschwunden ist. Dies ist die stabile α -Form. Die Verwandlung in die stabile Form ist von einer Volumenkontraktion begleitet, was die Autoren durch dilatometrische Messungen bestätigt fanden. Oft schien eine andere Art von Kristallen oder Kristallaggregaten als die stabile α -Form aus der β -Form entstanden zu sein, die ein ausgeprägtes Axialkreuz zeigte. Sie nannten diese γ -Form, die aber nach einigen Tagen ganz verschwand. Die genannten Autoren stellten ferner mittels eines Dilatometers Schmelzpunktskurven von Kakaobutter auf und fanden, daß nach der Form der Kurve der Schmelzpunkt der stabilen Form zwischen 25° — 35° liegt, jener der instabilen Form bei etwa 17° beginnt und bei etwa 24° endigt. Schließlich bestimmten sie noch die lineare Kristallisationsgeschwindigkeit der stabilen aus der instabilen Form und erhielten ein Maximum von 0,040 mm in der Minute bei 21° und ferner ein Maximum der Kernbildung von α -Kristallen bei etwa -5° . A. Caldwell⁷⁵ untersuchte ebenfalls die Zustandsformen der Kakaobutter, die er als Grundmasse für Suppositorien in tropischen Gebieten verwendete. Um die Veränderungen, die beim Erhitzen und nachfolgenden Erstarren von Kakaobutter vor sich gehen, festlegen zu können, erwärmte er vorsichtig je eine Probe Kakaobutter bis zum Erreichen einer bestimmten Temperatur und goß darauf die flüssige Masse in Suppositorienformen. Er begann seine Untersuchungen bei 33° , welches die niedrigste Temperatur war, bei welcher das Ausgießen der gerade verflüssigten Kakaobutter vorgenommen werden konnte. Die folgenden Proben setzte er stets einer um jeweils 1° erhöhten Temperatur aus und fuhr so fort bis zu 40° . Nachdem die Kakaobutter in den gekühlten Formen vollständig erstarrt war, nahm er die Zäpfchen heraus und bewahrte sie bei einer Raumtemperatur von 29° auf. Jene Suppositorien, die aus Kakaobutter hergestellt wurden, welche auf 37° oder höher erwärmt worden war, schmolzen bei dieser Temperatur wieder vollständig. Es ist demnach anzunehmen, daß durch

das Erwärmen der Kakaobutter auf über 36° diese in eine instabile Form überführt wurde, und daß die Umwandlungstemperatur zwischen 36°—37° liegt. Nach dessen Angaben kehrt die metastabile Form langsam unter gleichzeitiger Kontraktion der Masse nach 2—3 Tagen in die stabile Form zurück.

Dem Erstarrungspunkt der Kakaobutter wurde anscheinend weniger Aufmerksamkeit geschenkt als dem Schmelzpunkt. Nach W. Halden und A. Grün⁷⁶ erstarren Fette nicht wie andere Gemische innert kürzester Zeit, sondern ganz allmählich. Zuerst tritt infolge Ausscheidung der höchst schmelzenden Bestandteile nur eine Trübung ein, die nach Maßgabe weiterer Ausscheidungen immer stärker wird, bis die Masse durchgehend fest geworden ist. Den Endpunkt dieses kontinuierlichen Erstarrens kann man nicht erkennen, anderseits ist auch die Temperatur beim Beginn des Erstarrens wegen der oft eintretenden Unterkühlung nicht konstant. Sie ist überdies für ein Gemisch von Verbindungen mit verschiedenen Erstarrungspunkten nicht kennzeichnend. Charakteristisch und konstant dagegen ist der Temperaturgrad, bei welchem sich die erstarrende Substanz infolge des Freiwerdens der latenten Schmelzwärme nicht abkühlt, sondern ihre Temperatur entweder beibehält, oder bis zu welchem sie sich im Falle weiterer Abkühlung (also Unterkühlung) wieder von selbst erwärmt. Nach Uebereinkunft definiert man daher als Erstarrungspunkt den Temperaturgrad, den erstarrende Fette oder Fettsäuren bei Wärmefortführung von außen eine Zeitlang unverändert beibehalten, bzw. die Höchsttemperatur, welche das wieder ansteigende Thermometer zeigt.

Ueber das Erstarren von Kakaobutter schreibt H. Fincke⁷⁷: „Bei schnellem Abkühlen geschmolzener Kakaobutter ohne kräftige Bewegung erstarrt Kakaobutter in einer unbeständigen Form, die unter 30° schmilzt. Rührt man dagegen eine unterkühlte Kakaobutter derart, daß man mit dem Rührstab gleichzeitig an der Gefäßwand reibt, so kristallisiert sie wenigstens in der Hauptmenge in beständiger Form, und man erhält stets annähernd die gleiche Erstarrungsform mit dem gleichen Schmelzpunkt. Doch erleidet auch diese Form bei längerem Lagern noch eine weitere Zusammenziehung und geringe Erhöhung des Schmelzpunktes. Beim Rühren ist die Erstarrung feinkörnig und die Masse wird gleichmäßiger. Kühlt man anstelle einer klar geschmolzenen Kakaobutter eine solche ab, die durch bereits abgeschie-

dene oder noch nicht geschmolzene Anteile trüb ist, so erfolgt die Erstarrung ebenfalls gleichmäßig und allmählich und es tritt keine so starke Unterkühlung der flüssigen Kakaobutter ein, als beim Abkühlen klargeschmolzener Kakaobutter⁷⁸. Bemerkenswert ist bei Kakaobutter die große Ausdehnung beim Schmelzen und dementsprechend die Zusammenziehung beim Erstarren. Die Dichte wurde berechnet für flüssige Kakaobutter bei 15° zu 0,912, und für die feste, längere Zeit erstarrte zu 0,976 bis 0,978. Frisch erstarrte Kakaobutter hat eine Dichte von 0,960. Hieraus errechnet sich für den Uebergang vom festen in den flüssigen Zustand bei guter Erstarrung eine Schmelzausdehnung von 100 auf 107,0—107,2 Raumteile. In Wirklichkeit ist die Ausdehnung noch größer, da der ausdehnende Einfluß der Erwärmung von 15° auf 35° noch hinzukommt. Läßt man Kakaobutter einwandfrei erstarren, so läßt sich infolge der Zusammenziehung das feste Fett sehr leicht aus den Formen entnehmen⁷⁷.

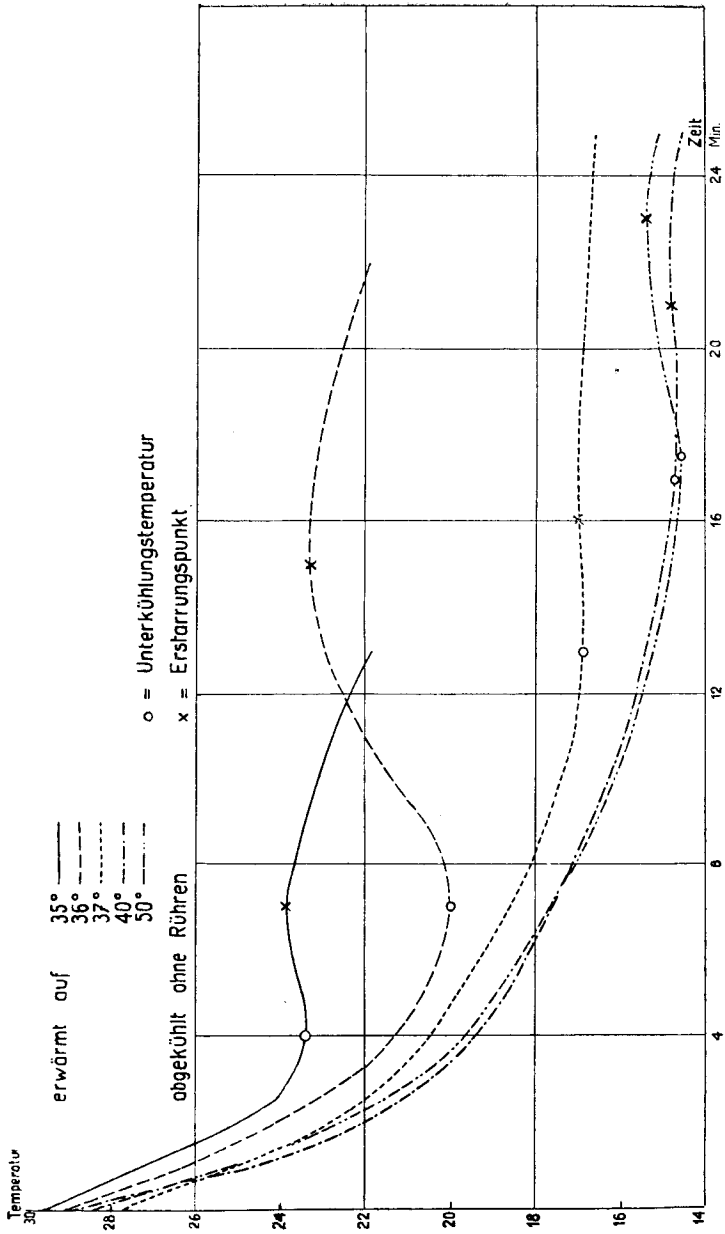
Da man vermuten konnte, daß für die Herstellung von Suppositorien nach dem Gießverfahren die Vorgänge beim Schmelzen und Erstarren der Kakaobutter eine ausschlaggebende Rolle spielen, schien es uns von Interesse, folgende Untersuchungen vorzunehmen, aus welchen ersichtlich werden sollte:

1. Der Einfluß der Erwärmungstemperatur auf das Erstarren: Dabei war abzuklären, ob und in welchem Maße ein Ueberhitzen der Kakaobutter das Erstarren beeinflusst.
2. Der Einfluß der Dauer der Erwärmung: Nach Angaben verschiedener Autoren soll es nicht nur wesentlich sein, die Kakaobutter vor der Ueberhitzung zu schonen, sondern auch die Dauer der Erwärmung auf eine möglichst kurze Zeit zu beschränken.
3. Der Einfluß des Rührens während des Erstarrens: Die Beobachtungen der Praxis gehen dahin, daß geschmolzene Kakaobutter wesentlich rascher erstarrt, wenn die Schmelze ständig gerührt wird.

Da aus der Arbeit von A. Caldwell⁷⁵ hervorgeht, daß die Umwandlungstemperatur der Kakaobutter zwischen 36° und 37° liegt, beschränkten wir uns bei der Durchführung der Versuche auf eine bestimmte Auswahl von Temperaturgraden, nämlich von 35°, 36°, 37°, 40° und 50°. Ueber 6 Monate lang gelagerte Kakaobutter wurde bei den genannten Temperaturen langsam und vorsichtig im jeweils etwa 5° wärmeren Wasserbad geschmolzen und darauf im eisgekühlten Gefäß nach der Methode der Ph. Helv. V. zum Erstarren

Verlauf des Erstarrens von Kakaobutter.

Diagramm 1.



gebracht. Den Verlauf des Erstarrens suchten wir festzustellen, indem wir nach gleichen Zeiteinheiten von 30 Sekunden die Temperatur der sich abkühlenden und erstarrenden Masse ablasen. Die erhaltenen Werte ergaben die Erstarrungskurve. Aus dem Bild der Kurve (Diagramm 1) und aus der Lage der zwei Haltepunkte läßt sich der Ablauf der Erstarrung festhalten. Es zeigte sich, daß die Erstarrung entweder gleichmäßig erfolgt und die Kurve dabei fortwährend fällt, oder die Schmelze zuerst unterkühlt werden muß und die Temperatur dann infolge des Freiwerdens der latenten Schmelzwärme wieder ansteigt. Im Falle der Unterkühlung gibt der erste Haltepunkt den tiefsten Punkt während des Erstarrens, d. h. den Unterkühlungspunkt an, der zweite Haltepunkt den höchsten Punkt und damit den Erstarrungspunkt. Im Falle der Nichtunterkühlung zeigt der erste Haltepunkt das Flacherwerden (Beginn der Erstarrung) und der zweite das erneute Abfallen, also den Erstarrungspunkt an. Es ist dabei zu bemerken, daß kleine Unterschiede in der Geschwindigkeit und in der Temperatur auftreten können, die durch ungleiches Rühren, ungleiche Kühlwirkung etc. verursacht werden. Um diese Ungleichmäßigkeiten möglichst fernzuhalten, wurde als Kühlmittel immer Eiswasser benutzt, und beim Rühren versucht, in der Minute 60 Stöße auszuführen.

A. Untersuchungen über den Erstarrungspunkt.

a. Erstarren ohne Rühren: 15 g Kakaobutter wurden auf die Temperatur von 35°, 36°, 37°, 40° resp. 50° erwärmt und der Erstarrungspunkt bestimmt. Die Dauer der Erwärmung war bei 3 verschiedenen Parallelversuchen

- 1) nur solange, bis die Versuchstemperaturen erreicht waren,
- 2) 30 Minuten, nachdem die Versuchstemperaturen erreicht waren,
- 3) 180 Minuten, nachdem die Versuchstemperaturen erreicht waren.

Die Resultate der Bestimmung des Erstarrungsverlaufes sind in Diagramm 1 und in Tabelle 3 zusammengefaßt.

b. Erstarren unter Rühren: Die Vorbereitung und Durchführung der nachfolgend aufgeführten Versuche erfolgte wie unter a) angegeben ist, jedoch mit der Abänderung, daß die geschmolzene, sich abkühlende Kakaobutter gerührt wurde. Die Resultate sind in Diagramm 2 und Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Verlauf des Erstarrens von Kakaobutter beim Abkühlen ohne Rühren.

Erwärmung		Unterkühlungs- temperatur bzw. erster Haltepunkt	Erstarrungszeit	Erstarrungs- punkt	
Dauer	Temperatur				
1)	0'	35 ⁰	23,4 ⁰	7'	23,9 ⁰
		36 ⁰	20,0 ⁰	15'	23,3 ⁰
		37 ⁰	16,9 ⁰	16'	17,0 ⁰
		40 ⁰	14,6 ⁰	23'	15,4 ⁰
		50 ⁰	14,7 ⁰	21'	14,8 ⁰
2)	30'	35 ⁰	25,4 ⁰	8'	24,8 ⁰
		36 ⁰	22,6 ⁰	8'	24,8 ⁰
		37 ⁰	17,3 ⁰	16'	16,4 ⁰
		40 ⁰	15,2 ⁰	23'	14,9 ⁰
		50 ⁰	14,9 ⁰	23'	14,8 ⁰
3)	180'	35 ⁰	26,4 ⁰	8'	25,8 ⁰
		36 ⁰	22,1 ⁰	8'	24,5 ⁰
		37 ⁰	17,7 ⁰	25'	18,8 ⁰
		40 ⁰	15,9 ⁰	24'	15,9 ⁰
		50 ⁰	15,7 ⁰	27'	15,7 ⁰

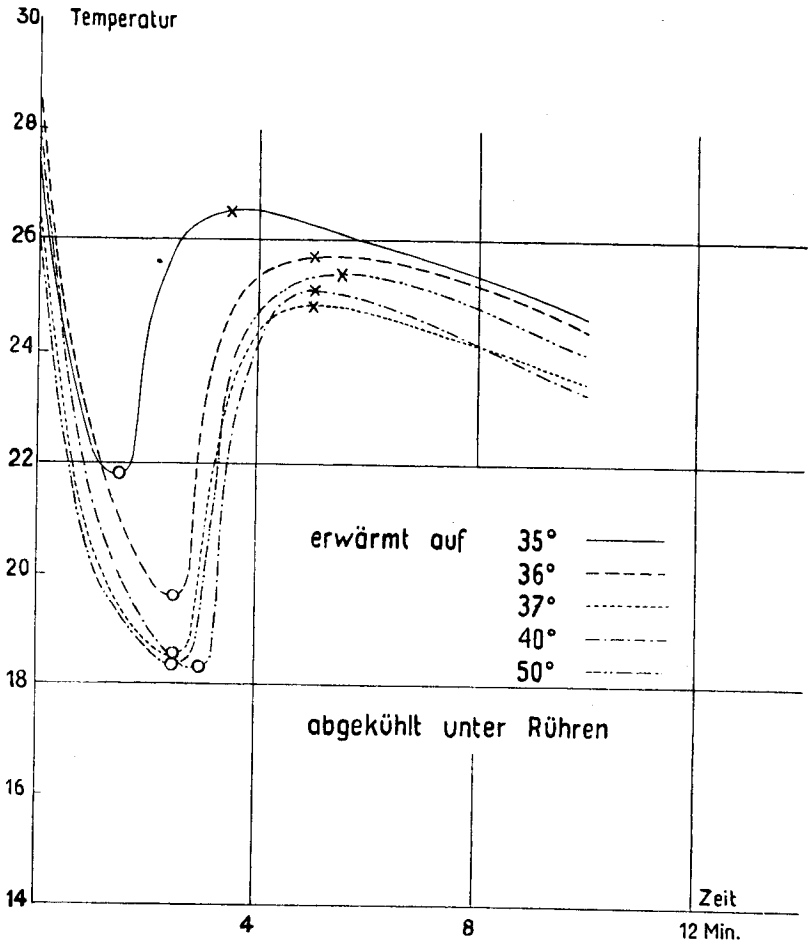
Tabelle 4.

Verlauf des Erstarrens von Kakaobutter beim Abkühlen unter Rühren.

Erwärmung		Unterkühlungs- temperatur	Erstarrungs- zeit	Erstarrungs- punkt	
Dauer	Temperatur				
1)	0 ⁰	35 ⁰	21,8 ⁰	3 ¹ / ₂ '	26,5 ⁰
		36 ⁰	19,6 ⁰	5'	25,7 ⁰
		37 ⁰	18,5 ⁰	5'	24,8 ⁰
		40 ⁰	18,3 ⁰	5'	25,1 ⁰
		50 ⁰	18,4 ⁰	5'	25,4 ⁰
2)	30'	35 ⁰	23,7 ⁰	3'	26,4 ⁰
		36 ⁰	19,8 ⁰	5'	26,2 ⁰
		37 ⁰	19,1 ⁰	5'	26,4 ⁰
		40 ⁰	18,4 ⁰	5 ¹ / ₂ '	25,1 ⁰
		50 ⁰	18,3 ⁰	5 ¹ / ₂ '	25,0 ⁰
3)	180'	35 ⁰	24,3 ⁰	2 ¹ / ₂ '	26,5 ⁰
		36 ⁰	19,6 ⁰	5'	26,4 ⁰
		37 ⁰	18,8 ⁰	5'	25,8 ⁰
		40 ⁰	18,5 ⁰	5'	25,5 ⁰
		50 ⁰	18,1 ⁰	5'	25,1 ⁰

Diagramm 2.

Verlauf des Erstarrens von Kakaobutter unter Rühren.



Die Ergebnisse der Untersuchungen über das Erstarren von Kakaobutter unter verschiedenen Bedingungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Ein Einfluß der Höhe der Erwärmungstemperatur auf das Erstarren von geschmolzener Kakaobutter ist deutlich festzustellen. Das Vorhandensein einer Umwandlungstemperatur ist erkennbar. Kakaobutter, die beim Schmelzen über 36° erwärmt wurde, erstarrt bedeutend langsamer als Kakaobutter, welche die kritische

Umwandlungstemperatur von 36° — 37° nicht erreichte. Außerdem liegt der Erstarrungspunkt zu hoch erwärmter Kakaobutter, sofern beim Abkühlen nicht gerührt wurde, mit $14,8^{\circ}$ bis $17,0^{\circ}$ wesentlich unter dem Erstarrungspunkt nicht überhitzter, ohne Rühren abgekühlter Kakaobutter, die $23,3^{\circ}$ — $23,9^{\circ}$ zeigt. Dieses Verhalten läßt sich vielleicht auch so erklären, daß in der nur möglichst kurze Zeit auf 35° erwärmten Kakaobutter keine klare Schmelze erreicht wird, sondern daß Kristalle der stabilen Form erhalten bleiben, welche die Kristallisation zeitlich und hinsichtlich der Bildung der stabilen Form (hoher Erstarrungspunkt) günstig beeinflussen. Der von den Praktikern schon lange beobachtete Vorteil des nachträglichen Zusatzes von geringen Mengen fester Kakaobutter als Impfsubstanz zur Beschleunigung des Erstarrens geschmolzener Kakaobutter findet so seine Erklärung.

2. Die Dauer der Erwärmung geschmolzener Kakaobutter ist ohne erkennbaren Einfluß auf die Erstarrungsdauer und den Erstarrungspunkt. Die Auswertung der Versuchsreihe ergibt innerhalb den Fehlern der Versuchsanordnung liegende Abweichungen. Daraus muß geschlossen werden, daß es für die pharmazeutische Praxis wohl sehr wichtig ist, beim Schmelzen von Kakaobutter die Schmelztemperatur unterhalb 36° — 37° zu halten, daß sich aber ein länger dauerndes Erwärmen auf Temperaturen von 32° — 35° nicht nachteilig auf die Raschheit des Erstarrens und die Höhe des Erstarrungspunktes auswirkt.

3. Das Rühren geschmolzener Kakaobutter während des Abkühlens ist von großer Bedeutung. Während einerseits dadurch die Erstarrungsdauer ganz erheblich herabgesetzt werden kann, wird zudem der Erstarrungspunkt durchwegs günstig beeinflusst. Während letzterer bei geschmolzener Kakaobutter, die nicht über die kritische Umwandlungstemperatur von 36° — 37° erwärmt wurde, durch Rühren kaum erhöht wird, ist die Auswirkung des Rührens bei über 36° erwärmter Kakaobutter ganz frappant. Dank dem Rühren der sich abkühlenden Kakaobutter lassen sich ganz allgemein normale Erstarrungspunkte von 25° — 26° erreichen. Wir können somit die wichtige Beobachtung von H. Fincke⁷⁷ bestätigen, daß beim Rühren unterkühlter Kakaobutter eine raschere Kristallisation zu erreichen ist, und schließen aus unsern Erfahrungen wie H. Fincke⁷⁷, daß das Rühren die Kristallisation in der Weise anregt, daß es die Entstehung der stabilen Kristallformen, also die Umwandlung der unbeständigen in die stabile Zustandsform, bewirkt.

B. Untersuchungen über den Schmelzpunkt.

An die Erstarrung anschließend nahmen wir sofort die Schmelzpunktsbestimmungen der erstarrten Proben nach bestimmten Zeitabständen vor, um festzustellen,

1. ob der Erstarrungsvorgang den Schmelzpunkt der wieder erstarrten Kakaobutter beeinflusst,
2. ob und in welcher Weise die Schmelztemperatur einen Einfluß auf den Schmelzpunkt der wieder erstarrten Kakaobutter hat,
3. ob die Dauer des Erwärmens den Schmelzpunkt wieder erstarrter Kakaobutter herabsetzt.

Tabelle 5.

*Schmelzpunkte der ohne Rühren erstarrten Kakaobutter
(ursprünglicher Schmelzpunkt 33,5°).*

Erwärmung	Schmelzpunktsbestimmung nach	Dauer der Erwärmung		
		0 Minuten	30 Minuten	180 Minuten
35°	1/2 Stunde	32,8°	33,2°	33,2°
	1 Stunde	32,8°	33,2°	33,2°
	3 Stunden	32,3°	33,4°	33,2°
	1 Tag	32,7°	33,2°	33,3°
	2 Tagen	32,8°	33,7°	33,2°
	4 Tagen	32,8°	33,7°	33,4°
36°	1/2 Stunde	32,6°	32,4°	32,5°
	1 Stunde	32,6°	32,4°	32,5°
	3 Stunden	32,6°	32,5°	32,6°
	1 Tag	32,6°	32,6°	32,8°
	2 Tagen	32,6°	32,8°	32,8°
	4 Tagen	32,6°	33,0°	33,0°
37°	1/2 Stunde	28,2° 32,5°	28,4° 32,5°	28,5° 32,0°
	1 Stunde	28,2° 32,0°	28,4° 32,5°	28,5° 32,5°
	3 Stunden	28,3° 33,0°	28,5° 32,5°	28,4° 32,5°
	1 Tag	28,3° 33,0°	32,8°	32,5°
	2 Tagen	29,4° 33,5°	32,8°	32,8°
	4 Tagen	33,4°	33,0°	33,3°
40°	1/2 Stunde	28,4°	28,0°	28,4°
	1 Stunde	28,4°	28,2°	28,7°
	3 Stunden	28,2°	28,4°	28,4°
	1 Tag	28,0° 33,0°	29,2° 33,2°	28,4° 33,2°
	2 Tagen	32,0°	32,4° 33,2°	29,0° 33,2°
	4 Tagen	32,8°	33,4°	33,4°
50°	1/2 Stunde	27,4°	28,5°	28,2°
	1 Stunde	28,3°	28,4°	28,2°
	3 Stunden	28,4°	28,4°	28,2°
	1 Tag	28,6°	29,2°	28,7° 33,0°
	2 Tagen	29,0° 33,2°	32,2°	29,5° 33,0°
	4 Tagen	31,5° 33,5°	33,3°	33,5°

Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes wurde nach der Methode der Ph. Helv. V. verfahren, wobei der Schmelzpunktsapparat überdies noch in ein Becherglas, das als Wasserbad diente, gebracht wurde, um das Erwärmen gleichmäßiger zu gestalten. Der feine Wasserdampfbeschlagn an Thermometer und innerster Glaswand, der ein genaues Ablesen verunmöglicht, wurde dadurch vermieden, daß die Glas- kugel des Apparates mit soviel Wasser gefüllt wurde, daß der Wasserstand bei der Durchführung der Bestimmung bei der 40°-Marke des Thermometers lag. Die ungefähr 10 mm hohe Fettsäule wurde immer durch vorsichtiges Ausstechen

Tabelle 6.

*Schmelzpunkte der unter Rühren erstarrten Kakaobutter
(ursprünglicher Schmelzpunkt 33,5°).*

Erwärmung	Schmelzpunktsbestimmung nach	Dauer der Erwärmung		
		0 Minuten	30 Minuten	180 Minuten
35°	1/2 Stunde	32,8°	32,8°	32,8°
	1 Stunde	32,8°	32,8°	32,8°
	3 Stunden	32,8°	32,9°	32,9°
	1 Tag	32,9°	32,8°	32,8°
	2 Tagen	32,9°	32,9°	32,8°
	4 Tagen	32,8°	32,9°	32,9°
36°	1/2 Stunde	32,6°	32,8°	32,8°
	1 Stunde	32,6°	32,8°	32,8°
	3 Stunden	32,6°	32,9°	32,9°
	1 Tag	32,5°	32,9°	32,9°
	2 Tagen	32,8°	32,9°	33,0°
	4 Tagen	32,8°	32,9°	32,9°
37°	1/2 Stunde	32,8°	32,8°	32,8°
	1 Stunde	32,8°	32,8°	32,8°
	3 Stunden	33,0°	32,9°	33,0°
	1 Tag	33,0°	33,0°	33,2°
	2 Tagen	33,2°	33,0°	33,0°
	4 Tagen	33,4°	33,0°	33,0°
40°	1/2 Stunde	31,8°	32,4°	32,0°
	1 Stunde	32,4°	32,4°	32,0°
	3 Stunden	32,6°	32,4°	32,0°
	1 Tag	32,9°	32,8°	32,6°
	2 Tagen	32,8°	32,8°	32,8°
	4 Tagen	32,8°	32,8°	32,8°
50°	1/2 Stunde	31,4°	31,8°	31,8°
	1 Stunde	31,4°	31,8°	31,8°
	3 Stunden	31,5°	32,0°	31,8°
	1 Tag	32,4°	32,4°	32,6°
	2 Tagen	32,4°	32,4°	32,6°
	4 Tagen	32,8°	32,6°	32,6°

aus der festen Masse in das Schmelzröhrchen gebracht. Die Temperatur stieg bei der Schmelzpunktsbestimmung in der Minute höchstens um 1° . Jene Temperatur, bei der die Fettsäule zu steigen begann, wurde als Schmelzpunkt angenommen. (Fließschmelzpunkt). Lag der Schmelzpunkt zwischen 28° — 29° , so stieg die Fettsäule stets durchsichtig und klar empor, bei über 30° jedoch trüb.

Diese Resultate gestatten die Beurteilung, daß auf höchstens 36° erwärmte, ohne Rühren erstarrte Kakaobutter sofort nach dem Erstarren praktisch den früheren Schmelzpunkt aufweist. Die Bestimmung des Schmelzpunktes von über 36° erhitzter Kakaobutter ergab dagegen Werte, die fast durchwegs zwischen 28° — 29° lagen. Nach einer bestimmten Zeit ließ sich ferner feststellen, daß gleichzeitig zwei verschiedene Zustandsformen vorlagen, wovon die eine, labile, bei 28° — 29° klar schmolz und emporstieg, die andere, stabile, als Punkte und runde Flecken ungeschmolzen zurückblieb und sich erst bei 32° — $33,5^{\circ}$ verflüssigte.

Sämtliche Schmelzpunkte der kaltgerührten Massen, auch derjenigen, die über 36° erwärmt worden waren, lagen zwischen $31,4^{\circ}$ — $33,4^{\circ}$. Die stabile Form scheint somit vorzuherrschen, eine unbeständige Form läßt sich nicht nachweisen. Die Resultate bestätigen die Befunde der Untersuchungen über den Erstarrungspunkt, daß die instabile Form durch Rühren weitgehend in die stabile überführt wird.

Nach den erhaltenen Resultaten scheint der Schmelzpunkt der unbeständigen Form von Kakaobutter zwischen $28,0^{\circ}$ bis $28,5^{\circ}$ zu liegen. Dieser Befund wird bestätigt durch zwei fast genau gleiche Schmelzpunktwerte von frisch erstarrter Kakaobutter ($28,4^{\circ}$, $28,7^{\circ}$), die sich in einer Zusammenstellung von Schmelzpunkten von A. Jermstad und B. Fretheim⁵⁴ befinden. An Hand der zeitlich festgelegten Schmelzpunktsbestimmungen kann angenommen werden, daß die Rückbildung der unbeständigen in die beständige Form nach einem Tag einsetzt und nach 4 Tagen zum größten Teil vollzogen ist. Nach dieser Zeit ist der ursprüngliche Schmelzpunkt ganz oder fast ganz erreicht. Mikroskopische Beobachtungen ließen allerdings noch Veränderungen bis nach 24 Tagen wahrnehmen (Raumtemperatur 12° — 13°). Möglicherweise tritt eine weitere instabile Zustandsform durch das Ueberhitzen von Kakaobutter auf, da Proben für die Schmelzpunktsbestimmung bei einer Raumtemperatur von 24° sofort schmolzen. Diese Form blieb aber nur äußerst kurze Zeit beständig. Nach einzelnen Beobachtungen dürfte der Schmelzpunkt bei 21° — 22° liegen.

Zusammenfassung:

1. Nach dem Erstarrungsverlauf und nach der Lage des Erstarrungs- und Schmelzpunktes kann ein deutlicher Unterschied festgestellt werden zwischen wieder erstarrter Kakaobutter, die auf höchstens 36° und solcher, die auf 37° und höher erwärmt wurde. Im ersten Falle liegt vorwiegend eine stabile Form mit dem Schmelzpunkt von ca. 33°, im zweiten Falle eine instabile Form mit dem Schmelzpunkt von ca. 28° vor.
2. Die Rückbildung der instabilen zur stabilen Form kann nach der Lage des Schmelzpunktes gewöhnlich nach einem Tag beobachtet werden, nach 4 Tagen ist sie größtenteils vollendet.
3. Durch Rühren während des Erstarrens wird Kakaobutter, auch wenn diese überhitzt wurde, praktisch als stabile Form fest.
4. Der Grad und die Dauer des Ueberhitzens von Kakaobutter übt kaum einen weiteren Einfluß auf den Schmelzpunkt von Kakaobutter aus.
5. Der Schmelzpunkt frisch erstarrter Kakaobutter hängt nach unsern Beobachtungen ab vom Grad der Erwärmung (kritische Temperatur bei 36°) und von der Art des Erstarrlassens (Rühren).

C. Untersuchungen an Suppositorien.

Es bleibt noch die Frage abzuklären, welche Verhältnisse hinsichtlich des Wärmeeinflusses bei der Herstellung von Suppositorien durch Gießen mit Kakaobutter als Grundmasse vorliegen und beachtet werden müssen. Im Interesse einer einwandfreien Herstellung liegt die Vermeidung der Entstehung der unbeständigen Zustandsform der Kakaobutter mit ihrer langen Erstarrungsdauer und dem niedrigen Erstarrungs- und Schmelzpunkt. Die lange Erstarrungsdauer gefährdet eine gute Zubereitung, weil sie zum Absetzen des festen Arzneistoffes in den Zäpfchen veranlaßt. Infolge der verlängerten Erstarrungszeit wird ferner die Herstellungsdauer der gegossenen Suppositorien unnötig vergrößert. Die Herabsetzung der Unterkühlungstemperatur und des Erstarrungspunktes erfordern, vornehmlich im Sommer, besondere Kühlvorrichtungen (kaltes Wasser, Eis, Kühlschrank), ohne die bei sachgemäßem Arbeiten auszukommen ist. Die langsam erstarrende, unbeständige Zustandsform liefert weiterhin Zäpfchen, welche infolge des ungleichmäßigen Erstarrrens viel häufiger und meist unvergleichlich stärker an der Gießform

haften, und dann schlecht, oft nur unvollständig, aus der Form zu entnehmen sind. In der äußern Erscheinung sind solche Suppositorien durch eine matte, ungleichmäßige Oberfläche, bisweilen durch Einbuchtungen und Löcher gekennzeichnet.

Diese Verhältnisse haben uns veranlaßt, folgende Gesichtspunkte einer Abklärung zuzuführen:

1. Die Frage des möglichst weitgehenden Rührens der erkaltenden Suppositorienmasse.
2. Die Kühlwirkung von kaltem Wasser (12°—13°).
3. Die Kühlwirkung von 18°, d. h. bei Raumtemperatur.

Die Herstellung der Versuchs-Suppositorien erfolgte nach folgenden drei Verfahren:

- a) mit nicht klar geschmolzener Kakaobutter (34°—35°),
- b) mit klar geschmolzener, d. h. überhitzter Kakaobutter (40°),
- c) mit klar geschmolzener Kakaobutter, der aber während des Erkaltes bei 36° etwa $\frac{1}{10}$ der Kakaobuttermenge in fester Form zugesetzt wurde. Nach G. T a m a n n ⁷⁹ können durch Einführung von kleinen Mengen stabiler Phasen instabil gewordene zur raschen Umwandlung gezwungen werden, die in Abwesenheit der stabileren Phase erst **nach** langer und unbestimmter Zeit eintreten würde. Aehnliche Methoden sind schon von C. R a v a u d ⁵⁰ und von W. S c o v i l l e ⁸⁰ zur Suppositorienzubereitung vorgeschlagen worden.

Das Erstarren der in die Suppositorienform gegossenen Masse verfolgten wir mit Hilfe eines Thermometers, welches sofort in ein frisch ausgegossenes Zäpfchen gesteckt worden war. Die Temperaturablesungen führten wir alle 30 Sekunden durch. Die Erstarrungszeit im engeren Sinne ergab sich aus der Zeitspanne zwischen dem Eingießen der Kakaobutter und dem Erreichen der höchsten Temperatur während des Erstarrens. Der nach einer Stunde bestimmte Schmelzpunkt sollte Aufschluß geben über die vorliegende Zustandsform der Kakaobutter.

T a b e l l e 7.

Zubereitung der Suppositorien unter möglichst weitgehendem Rühren der kaltwerdenden Masse.

Verfahren	Unterkühlungs- temperatur	Erstarrungszeit	Erstarrungs- temperatur	Schmelzpunkt
a)	21,6°	2 Minuten	22,0°	32,8°
b)	16,5°	5½ Minuten	17,3°	32,5°
c)	21,2°	2 Minuten	21,5°	32,9°

Diese Resultate sind eine Bestätigung der bereits erworbenen Erkenntnisse über das Verhalten von Kakaobutter beim Kaltrühren. Auch wenn das Rühren nach dem Ausgießen der dickflüssigen Kakaobutter in die Gießform nicht mehr fortgesetzt werden kann, zeigt sich der Vorteil der nicht klar geschmolzenen, nicht überhitzten Kakaobutter. Nach dem Verfahren a) erstarren die Zäpfchen rasch und besitzen günstige Erstarrungs- und Schmelzpunkte. Im Gegensatz dazu beansprucht das mit überhitzter Kakaobutter arbeitende Verfahren b) eine stark verlängerte Erstarrungszeit in der Gießform und weist eine niedrige Erstarrungstemperatur auf, die im Sommer infolge hoher Raumtemperaturen ohne Hilfsmittel oft nicht erreicht werden kann. Daß sich ein geringer Zusatz von fester Kakaobutter in jeder Hinsicht günstig auswirkt, beweisen die Resultate des Verfahrens c).

Tabelle 8.

Zubereitung der Suppositorien ohne Rühren der kaltwerdenden Masse mit Wasser von 12–13° als Kühlmittel.

Verfahren	Unterkühlungs-temperatur	Erstarrungszeit	Erstarrungs-temperatur	Schmelzpunkt
a)	21,7°	2½ Minuten	21,6°	32,9°
b)	14,2°	11 Minuten	14,7°	28,4°
c)	18,0°	3½ Minuten	19,9°	32,5°

Diese Versuche führen zu prinzipiell ähnlichen Resultaten wie in Tabelle 7. Ueberhitzte Kakaobutter liefert nach Verfahren b) wieder sehr langsam erstarrende Suppositorien, jedoch mit niedrigerem Erstarrungs- und Schmelzpunkt. Letzterer zeigt an, daß die Zäpfchen aus der unbeständigen Zustandsform der Kakaobutter bestehen, die infolge des fehlenden Rührens nicht zur Umwandlung in die beständige Form veranlaßt wurde. Die wichtige Rolle des Kaltrührens tritt deutlich zutage.

Tabelle 9.

Zubereitung der Suppositorien ohne Rühren der kaltwerdenden Masse mit Wasser von 18° als Kühlmittel.

Verfahren	Unterkühlungs-temperatur	Erstarrungszeit	Erstarrungs-temperatur	Schmelzpunkt
a)	23°	3 Minuten	22,7°	32,9°
b)	18°	41 Minuten	19,3°	28,5°, 32°
c)	21,8°	4½ Minuten	22,7°	32,6°

Diese Versuchsreihe ist ein deutlicher Beweis dafür, daß einwandfreie Suppositorien ohne Kaltrühren bei ungenügender Kühlung (Verfahren b) innert nützlicher Frist rezepturmäßig überhaupt nicht hergestellt werden können. Die Erstarrungszeit ist viel zu lange, die Folge wäre eine vollständige Sedimentation fester Arzneistoffe.

Bei den beschriebenen Versuchen konnte ganz allgemein die Beobachtung gemacht werden, daß bei Erreichung des thermisch bestimmten Erstarrungspunktes die Zäpfchen noch nicht genügend erhärtet sind, um sie aus der Form zu nehmen. Um die richtige Härte und ein gutes Aussehen zu erzielen, muß mit dem Herausnehmen aus der Gießform noch einige Minuten zugewartet werden.

Zusammenfassung:

Für die praktische Zubereitung von Suppositorien ergibt sich aus unsern Resultaten als Nutzenanwendung:

1. Beim Herstellen von Suppositorien durch Gießen soll das Erwärmen von Kakaobutter über 36° vermieden werden. Die Kakaobutter soll nicht klar geschmolzen werden, weil diese sonst eine viel tiefere Unterkühlungstemperatur benötigt, eine längere Erstarrungszeit aufweist und in einer unbeständigen Zustandsform fest wird. Letzteres bedeutet, daß die Härte der Suppositorien beträchtlich geringer ist und deren Schmelzpunkt bedeutend tiefer liegt, so daß solche Zäpfchen bei erhöhter Raumtemperatur erweichen.
2. Läßt sich das Erhitzen von Kakaobutter über 36°, z. B. zwecks Lösung eines Arzneistoffes, nicht umgehen, dann sollen nur etwa $\frac{9}{10}$ der Kakaobuttermenge dieser Behandlung ausgesetzt werden. Den Rest fügt man erst beim Abkühlen der Masse unterhalb 36° hinzu. Auf diese Weise erstarren die Zäpfchen sehr rasch, selbst mit Zusätzen von Arzneimitteln, die den Schmelzpunkt stark herabsetzen.
3. Das möglichst weitgehende Rühren der kaltwerdenden Masse ist eine wesentliche Bedingung für ein rasches und vollständiges Erstarren der Suppositorien, wenn diese mit überhitzter Kakaobutter bereitet wurden. Die Wirkung des Rührens tritt allerdings erst ein, wenn die Masse dickflüssig zu werden beginnt.
4. Die Anwendung eines Kühlmittels ist bei überhitzter Kakaobutter notwendig, wenn die Zäpfchen innert nützlicher Zeit fest werden sollen. Ohne Kühlung kann überhitzte Kakaobutter bei einer Zimmertemperatur von 20° stundenlang flüssig bleiben.

5. Ein sehr brauchbares Rezepturverfahren zur Herstellung von gegossenen Suppositorien innert kürzester Zeit besteht darin, geraspelt Kakaofett mit den zu verarbeitenden Arzneistoffen zu vermischen, unter Rühren nur soweit zu erwärmen, daß die Masse sahnig erweicht, homogen gemischt werden kann und gießbar wird. Diese Mischung ist bei weitem nicht klar geschmolzen, weist eine Temperatur von ca. 30°—33° auf. Sie erstarrt sehr rasch nach dem Ausgießen, da sie Impfkristalle der stabilen Zustandsform aufweist.
6. Um eine genaue Kontrolle der Temperatur zu sichern, kann mit Vorteil ein Thermometer als Rührer verwendet werden.

4. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES ERSTARRENS, DES SCHMELZENS UND DER KONSISTENZ VON KAKAObUTTER DURCH ARZNEISTOFFE UND HILFSSTOFFE.

A. Der Einfluß von Arzneistoffzusätzen.

a) Herabsetzung des Erstarrungs- und Schmelzpunktes: Eine oft beobachtete Erscheinung bei der Herstellung von Suppositorien ist die Tatsache, daß bestimmte Arzneistoffzusätze eine verzögernde Wirkung auf das Erstarren der Zäpfchen ausüben. Dieser Nachteil zeigt sich nur bei Substanzen, die in Kakaobutter löslich sind. Die gelösten, organischen Arzneistoffe bewirken, wie wir dies bei organischen Verunreinigungen von Reinsubstanzen gewohnt sind, eine Erstarrungs- und Schmelzpunktserniedrigung. Diese kann so stark sein, daß Suppositorien nur äußerst langsam und erst unter starker Kühlung fest werden und beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur wieder erweichen oder sich selbst verflüssigen. In erster Linie interessierte uns aus herstellungstechnischen Gründen der Einfluß der Arzneistoffe auf den Erstarrungsvorgang, weil darin der Grund des Nichtfestwerdens der Zäpfchen zu suchen ist. In zweiter Linie beschäftigten wir uns mit der Einwirkung auf den Schmelzpunkt. Dieser äußert sich dadurch, daß die hergestellten Zäpfchen wieder weich oder flüssig werden.

Die Erniedrigung des Erstarrungs- und Schmelzpunktes ist in der pharmazeutischen Praxis vor allem bei Zusatz von Chloralhydrat beobachtet worden, und es mangelt in der Literatur nicht an Hinweisen, die diesen Nachteil beheben

sollen. C. Ravaud⁸¹ gibt als obere Grenze eines möglichen Zusatzes von Chloralhydrat 10% dieses Arzneistoffes an, da bei Verwendung von größeren Dosen die Zäpfchen mit reiner Kakaobutter als Grundmasse nicht fest werden, während nach T. Lewis und J. Dyer⁸² bis zu 30% zugefügt werden können. Auch bei der Verarbeitung von Kampfer oder Phenol stößt man auf ähnliche Schwierigkeiten und verschiedene Auffassungen.

Um die Einwirkung eines fettlöslichen Stoffes auf das Erstarren von Kakaobutter festzustellen, verglichen wir zunächst das Erstarren von reiner Kakaobutter mit dem einer Lösung von 25% Chloralhydrat in Kakaobutter, indem wir nach der Methode der Ph.Helv.V. für die Bestimmung des Erstarrungspunktes die flüssige Masse erstarren ließen und den Erstarrungsvorgang nach der Zeit und nach dem Temperaturverlauf festlegten. Das Schmelzen der Kakaobutter wurde vorgenommen:

- a) bei 35°,
- b) bei 40°,
- c) bei 40° ca. $\frac{9}{10}$ der Kakaobuttermenge und Zusatz von $\frac{1}{10}$ der Kakaobutter in fester Form bei 36°.

Bei dieser Versuchsreihe wurde während des Abkühlens die Suppositorienmasse gerührt. Die Resultate finden sich zusammengestellt in Diagramm 3 und Tabelle 10.

Tabelle 10.

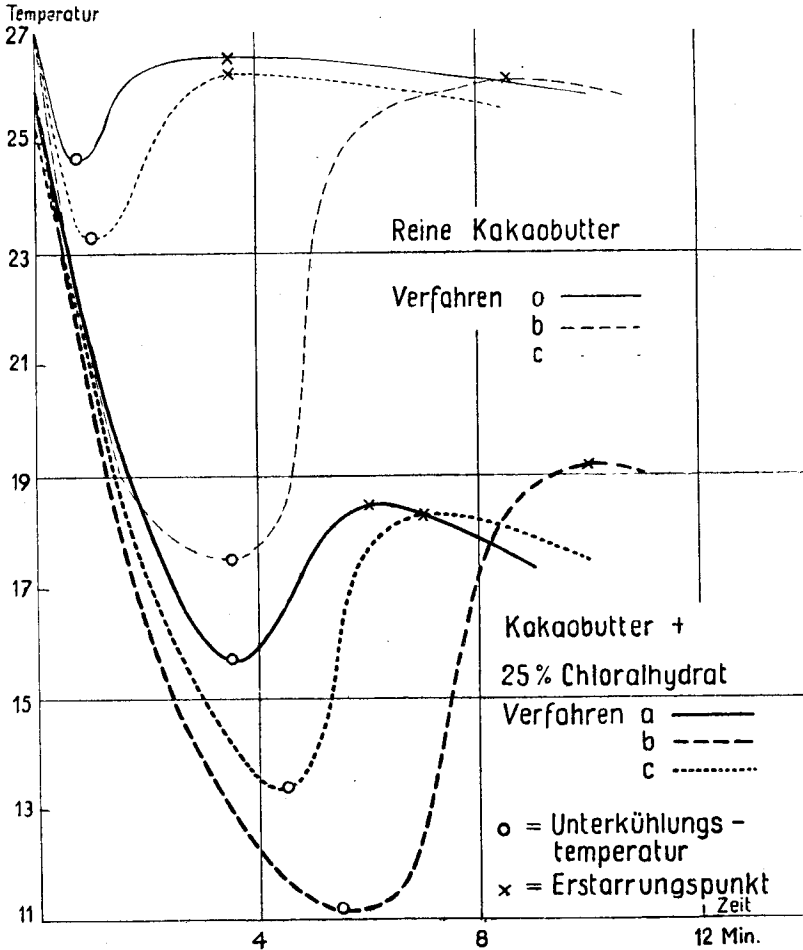
Der Einfluss von Chloralhydrat auf das Erstarren von Kakaobutter.

	Verfahren	Erstarrungszeit	Unterkühlungs- temperatur	Erstarrungs- temperatur
1) Kakaobutter	a)	3½ Minuten	24,7°	26,5°
	b)	8½ Minuten	17,5°	26,1°
	c)	3½ Minuten	23,3°	26,2°
2) Kakaobutter mit 25% Chloralhydrat	a)	6 Minuten	15,7°	18,5°
	b)	10 Minuten	11,2°	19,2°
	c)	7 Minuten	13,4°	18,3°

Der Einfluß des Zusatzes von 25% Chloralhydrat wirkt sich sehr ungünstig auf die Erstarrungszeit und die Temperaturverhältnisse beim Erstarren aus. Wie aus dem Diagramm 3 und der Tabelle 10 zu entnehmen ist, kommt es bei den Schmelzmethoden a) und c) zu einer erheblichen

Diagramm 3.

Verlauf des Erstarrens von reiner Kakaobutter und solcher mit einem Zusatz von 25% Chloralhydrat.



Verlängerung der Erstarrungszeit. Sehr bedeutende und für die pharmazeutische Praxis ins Gewicht fallende Unterschiede machen sich hinsichtlich der Unterkühlungstemperatur geltend. Während diese bei reinem Kakaoöl zwischen 17,5° und 24,7° liegt und durch die Zimmertemperaturen noch weitgehend beherrscht werden können, liegen sie bei den Versuchen mit einem Zusatz von 25% Chloralhydrat zwischen 11,2°—15,7° und können in der Regel nur durch Kühlung des

Schmelzgemisches erreicht werden. Die Erstarrungstemperatur an sich ist durch den Chloralhydratzusatz ebenfalls wesentlich, nämlich von 26,2°—26,5° auf 18,3°—19,2° herabgesetzt worden. Es läßt sich vermuten, daß diese Einwirkung sich vorwiegend auf die stabile Form der Kakaobutter erstreckt.

Um einen vergleichenden Einblick in die Größe der Herabsetzung des Erstarrungs- und Schmelzpunktes durch verschiedene Arzneistoffzusätze zu erhalten, stellten wir Mischungen mit folgenden Stoffen in therapeutischen Dosen her:

Chloralhydrat,
Kampfer,
Phenol,
Prokainbase.

Bei der Herstellung wurde sehr darauf geachtet, daß die Temperatur der Kakaobutter während des Lösens der Arzneistoffe nicht über 36° stieg, denn wir setzten als sicher voraus, daß diese Stoffe auf alle Zustandsformen der Kakaobutter einwirken. Der Einfluß auf den Schmelzpunkt ergab sich durch dessen Bestimmung in bestimmten Zeitabständen nach dem Erstarren.

Tabelle 11.

Der Einfluss verschiedener Arzneistoffe auf das Erstarren von nicht überhitzter Kakaobutter (Versuchsreihe a.).

Arzneistoff	Dosierung in % der Lösung	Erstarrungszeit	Unter- kühlungs- temperatur	Erstarrungs- temperatur	Schmelzpunkt nach	
					1 Tag	4Woch.
Camphora	5%	3 Minuten	20,8°	20°—21°	31,4°	31,4°
	10%	3 Minuten	20,0°	19°—20°	30,2°	30,4°
	25%	6 Minuten	15,2°	17,8°	26,6°	26,6°
Chloralum hydratum	5%	4 Minuten	21°	20°—21°	32,6°	31,9°
	10%	4 Minuten	19,7°	19°—20°	30,9°	31,1°
	25%	6 Minuten	15,7°	18,5°	28,2°	29,5°
	50%	über 30 Minuten	unter 12°	unter 12°	24,4°	27°
Phenolum	0,5%	2 Minuten	22°	21°—22°	32,6°	32,6°
	2,5%	3 Minuten	20,3°	19°—20°	31,9°	31,9°
	5,0%	3 Minuten	20°	19°—20°	31,6°	31,1°
Procainum	1%	3 Minuten	21°	21°—22°	32,8°	32,8°
	5%	3 Minuten	19,0°	21,5°	32,3°	32,4°
	10%	3 Minuten	18,2°	19°—20°	32,0°	32,0°

Durch Zusätze von Arzneistoffen, die sich in Kakaobutter lösen, wird die Geschwindigkeit des Erstarrungsvorganges nicht überhitzter Kakaobutter etwas verlangsamt und die

Unterkühlungstemperatur, der Erstarrungspunkt und auch der Schmelzpunkt herabgesetzt. Die größte Einwirkung in dieser Richtung, bezogen auf die gleiche Menge Arzneimittel, fanden wir beim Phenol, dann beim Kampfer und Chloralhydrat, am geringsten ist sie beim Prokain.

Tabelle 12.

Der Einfluss verschiedener Arzneistoffe auf das Erstarren von überhitzter Kakaobutter (Versuchsreihe b.).

Arzneistoff	Dosierung in % der Lösung	Erstarrungszeit	Unterkühlungstemperatur	Erstarrungstemperatur
Camphora	5 ⁰ / ₀	ca. 1/2 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	10 ⁰ / ₀	ca. 1/2 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	25 ⁰ / ₀	ca. 3/4 Stunden	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
Chloralum hydratum	5 ⁰ / ₀	ca. 3/4 Stunden	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	10 ⁰ / ₀	ca. 3/4 Stunden	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	25 ⁰ / ₀	ca. 1 1/2 Tage	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	50 ⁰ / ₀	mehrere Tage	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
Phenolum	0,5 ⁰ / ₀	ca. 1/2 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	2,5 ⁰ / ₀	ca. 1/2 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	5,0 ⁰ / ₀	ca. 1 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
Procainum	1 ⁰ / ₀	ca. 1/2 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	5 ⁰ / ₀	ca. 1/2 Stunde	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.
	10 ⁰ / ₀	ca. 3/4 Stunden	12 ⁰ = Kühltemp.	12 ⁰ = Kühltemp.

Indem wir die Proben der Versuchsreihe a) (Tabelle 11) auf über 40⁰ erwärmten und den Erstarrungsvorgang während des Festwerdens zeitlich verfolgten, ließ sich der Einfluß dieser Substanzen auf das Erstarren der instabilen Form feststellen. Dabei zeigt sich deutlich der Einfluß der Technik des Schmelzens der Suppositorienmasse. Nach Verfahren a), das die Kakaobutter sorgfältig auf maximal 36⁰ erwärmt, kommt es kaum zur Bildung der instabilen Form, und damit zu wesentlich geringerer Verlängerung der Erstarrungszeit und zu geringerer Herabsetzung von Unterkühlungstemperatur, Erstarrungspunkt und Schmelzpunkt. Diese Bedingungen liegen für die Herstellung von Suppositorien ganz erheblich ungünstiger beim Arbeiten nach Verfahren b), bei welchem die Schmelztemperatur über 40⁰ erhöht wurde. Als außerordentlich nachteilig tritt dabei die sehr lange Erstarrungszeit in Erscheinung.

Aus den Werten der Tabelle 12 geht hervor, daß die Erstarrungszeiten bei Verwendung überhitzter Kakaobutter sehr

lange sind, wenn bei einer Kühltemperatur von 12° gearbeitet wird. In diesem Falle fielen die Unterkühlungs- und Erstarrungstemperaturen zusammen. Falls die Kühltemperatur, z. B. bei Verwendung von Eiswasser, niedriger gehalten wird, läßt sich die Erstarrungszeit abkürzen. Unter diesen Bedingungen ergeben sich selbstverständlich auch tiefere Unterkühlungs- und Erstarrungstemperaturen. Diese Beobachtungen sind ein deutlicher Beweis dafür, daß sich beim Ueberhitzen der Kakaobutter zwecks Lösung der zugesetzten organischen Arzneistoffe die instabile Form bildet, die die Unterkühlungs- und Erstarrungstemperaturen ganz erheblich, vor allem stärker als bei reiner Kakaobutter, herabsetzt. Dieser Umstand ist vor allem verantwortlich zu machen für die bekannten großen, technischen Schwierigkeiten der Herstellung von Suppositorien mit in Kakaobutter gelösten, organischen Arzneistoffen. Das Verfahren, welches, wie die Versuche der Tabelle 12, ausschließlich überhitzte Kakaobutter verwendet, führt somit nicht zu Resultaten, die für die Praxis brauchbar sind.

Zusammenfassung:

Für die Technik der Herstellung von Suppositorien mit fettlöslichen Stoffen sind folgende Forderungen aufzustellen:

1. Das Auflösen der organischen Substanzen in Kakaobutter als Grundmasse soll, wo es möglich ist, bei maximal 36° erfolgen.
2. Läßt sich dieses Verfahren infolge des langsamen Auflösens größerer Mengen organischer Arzneistoffe nicht durchführen, so erwärme man die Mischung des Arzneistoffes mit 90% der zur Verfügung stehenden Menge Kakaobutter auf ca. 50°, rühre kalt bis die vorerst klare Schmelze sich wieder zu trüben beginnt (bei ca. 25°—20°), setze dann die restlichen 10% geraspelte Kakaobutter zu und rühre weiter bis zum Ausgießen in die Form. Unter diesen Bedingungen können Suppositorien mit z. B. 30% Kampfer oder 30% Chloralhydrat ohne jeden erhärtenden Zusatz durch Gießen hergestellt werden.

b. Erhöhung des Schmelzpunktes von Suppositorien.

Eine der wichtigsten Forderungen, welche an Suppositorien gestellt werden, besagt, daß wasserunlösliche Grundmassen bei Körpertemperatur schmelzen müssen, um der Darmschleimhaut die Möglichkeit zu geben, den Arzneistoff zu resorbieren. Dies ist auch der Grund, weshalb zahlreiche

Vorschläge für Suppositoriengrundmassen, die als Ersatz für Kakaobutter dienen sollen und Mischungen von Fetten, Wachsen, Fettalkoholen, Paraffin u. a. darstellen, abzulehen sind, wenn deren Schmelzpunkt zu hoch liegt. Der Codex Gall. 6 führt ausdrücklich an, daß Zäpfchen bei höchstens 36° schmelzen müssen, während mehrere andere Arzneibücher vorschreiben, daß das Schmelzen bei Körpertemperatur zu erfolgen habe, wofür der Brit. Pharm. Cod. 1934 die Temperatur von 37°, die F. Ital. VI 38° annimmt.

Die Erhöhung des Schmelzpunktes von Kakaobutter durch den Zusatz von Erhärtungsmitteln ist bekannt. Außerdem kann aber der Schmelzpunkt auch durch Arzneistoffe eine Erhöhung erfahren. Es wird ein Fall gemeldet⁸³, wo Zäpfchen mit Eisennitrat, Morphin und Kakaobutter, die ins Rektum eingeführt worden waren, fest blieben. Auf Grund dieser Beobachtungen hat M. Clague⁸³ mit mehreren Stoffen Mischungen hergestellt, die einen erhöhten Schmelzpunkt aufwiesen. Innerhalb welchem Zeitraum die Erhöhung erfolgte, wurde nicht angegeben. Die Resultate sind hier zusammengefaßt:

Acidum tannicum	20%	Erhöhung um	7,2°
Ferrum chloratum	10%	Erhöhung um	7,2°
Ferrum nitricum	10%	Erhöhung um	10,0°
Plumbum aceticum	5%	Erhöhung um	5,5°
Plumbum carbonicum	20%	Erhöhung um	6,6°
Zincum oxydatum	25%	Erhöhung um	7,7°

Wir konnten an 8 Jahre alten Zäpfchen die Einwirkung von Arzneistoffen untersuchen, aber nur bei drei Mischungen ließ sich eine Erhöhung des Schmelzpunktes um 4°—6° feststellen:

Oleum Cacao+25%	Argentum proteinicum	Schmelzp.	38,2°
Oleum Cacao+25%	Bismutum oxyjodogallicum	Schmelzp.	33,2°
Oleum Cacao+25%	Bismutum subgallicum	Schmelzp.	33,7°
Oleum Cacao+25%	Bismutum subnitricum	Schmelzp.	33,7°
Oleum Cacao+16%	Bismutum subsalicylicum	Schmelzp.	37,2°
Oleum Cacao+25%	Zincum oxydatum	Schmelzp.	36,7°
Suppositoria	antihämorrhoidalia	Schmelzp.	34,2°

Diese Resultate veranlaßten uns, in dieser Hinsicht ebenfalls einige Substanzen zu untersuchen. Wir wählten drei verschiedene Dosen eines Blei-, Wismut- und Zinksalzes und von Gerbsäure mit Kakaobutter (Smp. 32,8°) und prüften den Schmelzpunkt der Suppositorien nach 1 Tag, 1 Monat und 6 Monaten.

Tabelle 13.

Erhöhung des Schmelzpunktes durch Arzneistoffe.

Arzneistoff	Dosierung	Schmelzpunkt nach 1 Tag	Schmelzpunkt nach 1 Monat	Schmelzpunkt nach 6 Monaten
Acidum gallicum	5 ⁰ / ₀	32,8 ⁰	32,8 ⁰	33,0 ⁰
	10 ⁰ / ₀	32,8 ⁰	32,8 ⁰	33,2 ⁰
	25 ⁰ / ₀	33,0 ⁰	33,0 ⁰	33,2 ⁰
Bismutum subgallicum	5 ⁰ / ₀	33,0 ⁰	32,7 ⁰	33,1 ⁰
	10 ⁰ / ₀	32,9 ⁰	32,8 ⁰	33,2 ⁰
	25 ⁰ / ₀	33,8 ⁰	34,0 ⁰	34,1 ⁰
Plumbum aceticum	5 ⁰ / ₀	33,0 ⁰	32,8 ⁰	33,2 ⁰
	10 ⁰ / ₀	32,9 ⁰	32,8 ⁰	33,2 ⁰
	25 ⁰ / ₀	33,0 ⁰	33,0 ⁰	33,2 ⁰
Zincum oxydatum	5 ⁰ / ₀	33,0 ⁰	33,0 ⁰	33,4 ⁰
	10 ⁰ / ₀	33,2 ⁰	33,0 ⁰	33,5 ⁰
	25 ⁰ / ₀	33,3 ⁰	33,0 ⁰	33,8 ⁰

Die Annahme ist zweifellos richtig, daß eine Erhöhung des Schmelzpunktes eintreten kann und daß diese einer Reaktion zwischen den Arzneistoffen und der Kakaobutter zuzuschreiben ist, wobei z. B. Metallsalze der Fettsäuren gebildet werden können. Ein geringer Anteil an freien Fettsäuren von 0,6—1,6% ist immer im Kakaofett enthalten und macht eine derartige Reaktion möglich. Der Einfluß war jedoch bis nach sechsmonatlicher Aufbewahrung so klein, daß selbst große Dosen von Arzneimitteln keine oder nur eine geringe Veränderung des Schmelzpunktes hervorrufen, die für die praktische Anwendung der Zäpfchen ohne Bedeutung ist. Es zeigt sich aber auch hier, daß langes Aufbewahren sich ungünstig auswirken kann.

B. Der Einfluß von Arzneistoffen und Hilfsstoffen.

In der Technik der Suppositorien-Herstellung hat sich ganz allgemein bei Suppositorienmassen mit gelösten, organischen Arzneistoffen das Verfahren eingeführt, durch erhärtende Zusätze den Schmelzpunkt der niedrigschmelzenden Masse zu erhöhen. Mit dieser Maßnahme versprach man sich auch eine Erhöhung der Konsistenz der mit erhärtenden Zusätzen versehenen Suppositorien. Da es sich nach unsern Beobachtungen und nach unserer Auffassung bei der Verwendung von er-

härtenden Hilfsstoffen, wie Paraffin, Wachs, Walrat, Zetylalkohol etc., in erster Linie darum handelt, die Erstarrungszeit abzukürzen und den Erstarrungspunkt der Suppositorienmassen, der infolge Auflösung organischer Arzneistoffe (siehe Diagramm 3) ganz wesentlich herabgesetzt werden kann, so daß dabei auch eine sehr tiefe Unterkühlungstemperatur in Anwendung gebracht werden muß, durch Erhöhung wieder in normale Temperaturbereiche zurückzuführen. Diese Ueberlegungen veranlaßten uns, vorerst folgende Versuchsreihe durchzuführen:

a. Der Einfluß von Hilfsstoffen auf die Erstarrungszeit, die Unterkühlungstemperatur und den Erstarrungspunkt reiner Kakaobutter. Wie wir dies schon in den Untersuchungen über die Einwirkung von Chloralhydrat auf das Erstarren von Kakaobutter (Tabelle 10) beschrieben haben, bestimmten wir die Temperaturkurven beim Erstarren folgender Schmelzgemische:

- 1) Kakaobutter + 5% Wachs
 Kakaobutter +10% Wachs
 Kakaobutter +15% Wachs
- 2) Kakaobutter +20% Walrat
 Kakaobutter +30% Walrat
 Kakaobutter +40% Walrat

Die untersuchten Schmelzen wurden entsprechend den Möglichkeiten bei der Suppositorienherstellung nach folgenden Herstellungsverfahren bereitet:

Verfahren a: Infolge des hohen Schmelzpunktes der erhärtenden Zusätze ist es unmöglich, Schmelzen von Kakaobutter mit Wachs oder Walrat bei Temperaturen unterhalb 36° herzustellen. Da dieses Verfahren daher auch für die Praxis nicht in Betracht kommt, mußte auf derartige Versuche verzichtet werden.

Verfahren b: Kakaobutter und Wachs, resp. Walrat wurden bei ca. 65° (50°) zusammengeschmolzen und hierauf abkühlen und erstarren gelassen. Infolge Ueberhitzung von Kakaobutter über die Umwandlungstemperatur von 36° bis 37° lag die Möglichkeit einer wesentlichen Beeinflussung des Erstarrungsverlaufes vor.

Verfahren c: Ca. 90% der zur Verwendung gelangenden Kakaobutter wurden mit Wachs, resp. Wal-

rat, bei 65° (50°) klar geschmolzen, auf 35° abkühlen gelassen, die restlichen 10% Kakaobutter der Schmelze, die zum Teil schon sehr viskos war, zugesetzt und weiter abkühlen und erstarren gelassen.

In allen Fällen wurde in einer Kühlmischung von 12° unter beständigem Umrühren die Erstarrung vorgenommen. Die Resultate finden sich in Tabelle 14 und Diagramm 4 und 5 zusammengefaßt.

Tabelle 14.

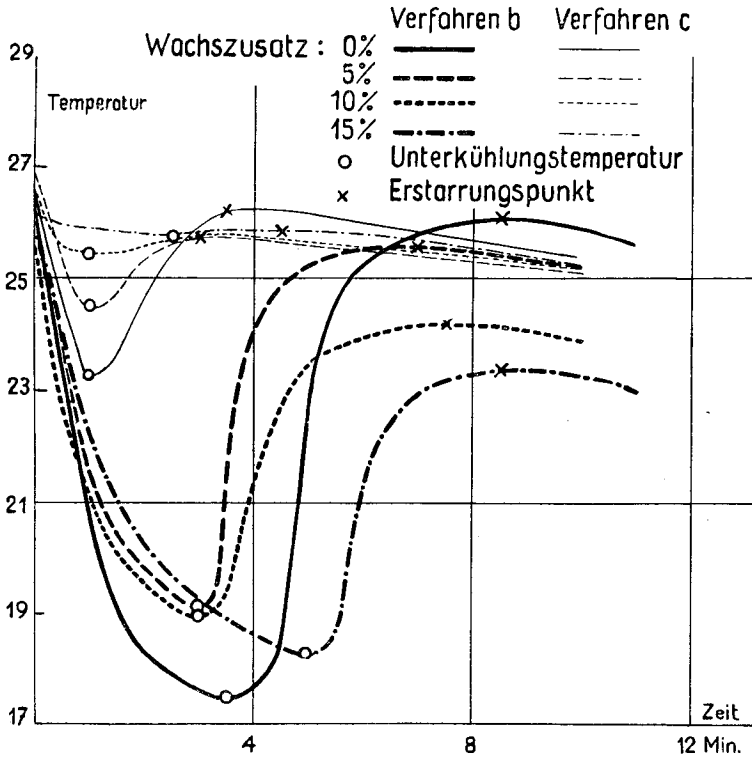
Einfluss von Wachs und Walrat auf das Erstarren reiner Kakaobutter.

Herstellungsverfahren	Erstarrungszeit	Unterkühlungs- temperatur	Erstarrungs- punkt
1) mit 5% Wachs Verfahren b) Verfahren c)	7 Minuten	19,1°	25,5°
	3 Minuten	24,5°	25,7°
2) mit 10% Wachs Verfahren b) Verfahren c)	7½ Minuten	19,0°	24,2°
	3 Minuten	25,5°	25,7°
3) mit 15% Wachs Verfahren b) Verfahren c)	8½ Minuten	18,3°	23,3°
	4½ Minuten	25,7°	25,8°
4) mit 20% Walrat Verfahren b) Verfahren c)	7 Minuten	21,0°	24,3°
	3½ Minuten	25,2°	25,3°
5) mit 30% Walrat Verfahren b) Verfahren c)	7 Minuten	20,6°	23,2°
	3½ Minuten	24,3°	24,4°
6) mit 40% Walrat Verfahren b) Verfahren c)	9 Minuten	19,1°	18,9°
	3½ Minuten	24,4°	24,4°

Auch bei Kakaobutter mit Wachs- oder Walratzusatz sind zwischen den Verfahren b) und c) dieselben grundsätzlichen Unterschiede festzustellen. Gegenüber dem Verfahren b), das ausschließlich mit überhitzter Kakaobutter arbeitet und daher längere Erstarrungszeiten, tiefere Unterkühlungstemperaturen

Diagramm 4.

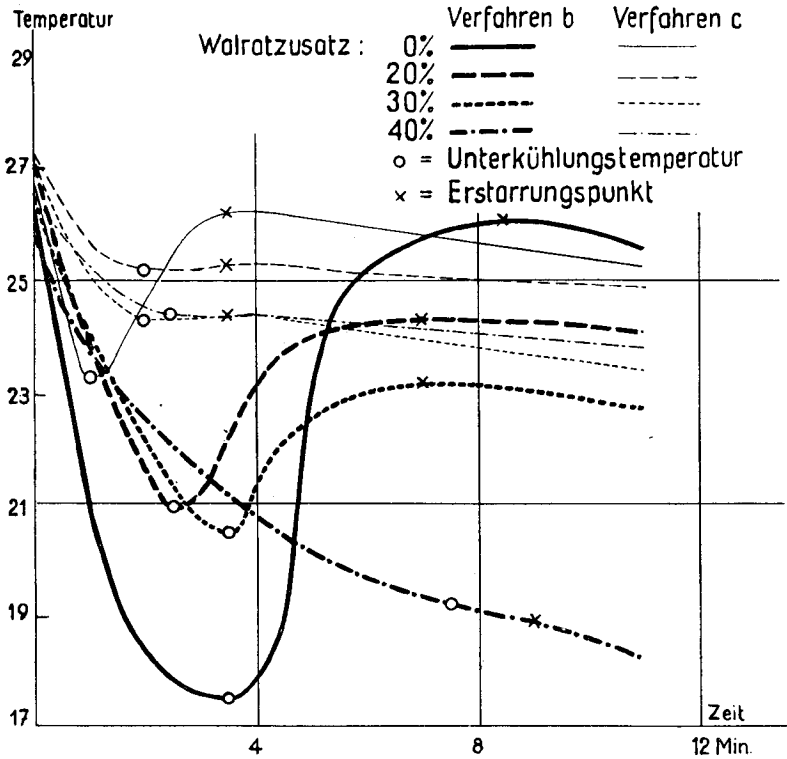
Einfluss von Wachs auf das Erstarren von Kakaobutter.



und niedrigere Erstarrungspunkte aufweist, ergibt das Verfahren c) wesentlich günstigere Resultate, also kürzere Erstarrungszeiten, höhere Unterkühlungstemperaturen und höhere Erstarrungspunkte. Verglichen mit den entsprechenden Eigenschaften reiner Kakaobutter ändern die erhärtenden Zusätze den Erstarrungsverlauf nur in unbedeutender Weise. Die Erwartung, daß diese Zusätze gegenüber dem Verhalten von reiner Kakaobutter kürzere Erstarrungszeiten, wesentlich höhere Unterkühlungstemperaturen und Erstarrungspunkte herbeiführen, ist nur zu einem ganz unbedeutenden Teil erfüllt worden. Nach dem Verfahren c), das infolge des günstigen Erstarrungsverlaufes interessiert, liegen die Unterkühlungstemperaturen wohl je nach Zusatzmenge von Wachs oder Walrat 1° — $2,5^{\circ}$ höher, die Erstarrungszeit ist dagegen bei Kakaofett kürzer, die Erstarrungspunkte der Zu-

Diagramm 5.

Einfluss von Walrat auf das Erstarren von Kakaobutter.



satzschmelzen sind aber durchwegs etwas niedriger. Die Zusatzmengen wirken sich beim Verfahren b) ungünstig aus, indem steigende Mengen Wachs oder Walrat die Erstarrungszeit verlängern, die Unterkühlungstemperatur und den Erstarrungspunkt herabsetzen. Das Verfahren b) ist somit trotz Verwendung sogenannter erhärtender Zusätze als absolut unbrauchbar zu bezeichnen. Beim Verfahren c) zeigen die verschiedenen Zusatzmengen praktisch keine großen Unterschiede. Während die Erstarrungszeit etwas größer ist als bei reiner Kakaobutter, liegen die Unterkühlungstemperaturen und die Erstarrungspunkte zwischen 24°—26°, also in einem gut brauchbaren Temperaturbereich. Der erhärtende Zusatz hat aber diese Kennzahlen gegenüber reiner Kakaobutter nicht erhöhen können, sodaß auch beim Verfahren c) ein Erfolg der Zusätze vorläufig nicht festgestellt werden kann.

b. Der Einfluß von Arzneistoffen und Hilfsstoffen auf den Erstarrungsverlauf von Kakaobutter.

In dieser Versuchsreihe handelte es sich darum, den gleichzeitigen Einfluß des Zusatzes eines fettlöslichen Arzneistoffes und eines erhärtenden Hilfsstoffes zu untersuchen. Als Arzneistoff fand wiederum Chloralhydrat in der Menge von 25% und als Hilfsstoff einerseits Wachs mit 10%, andererseits Walrat mit 30% Verwendung. Da sich das Verfahren b) eindeutig als unterlegen erwies, setzten wir diese Versuche nur nach der Methode c) fort. Während des Erstarrens wurde bei einer Kühltemperatur von 12° in gewohnter Weise gerührt. Die Resultate finden sich in Tabelle 15 und Diagramm 6.

Tabelle 15.

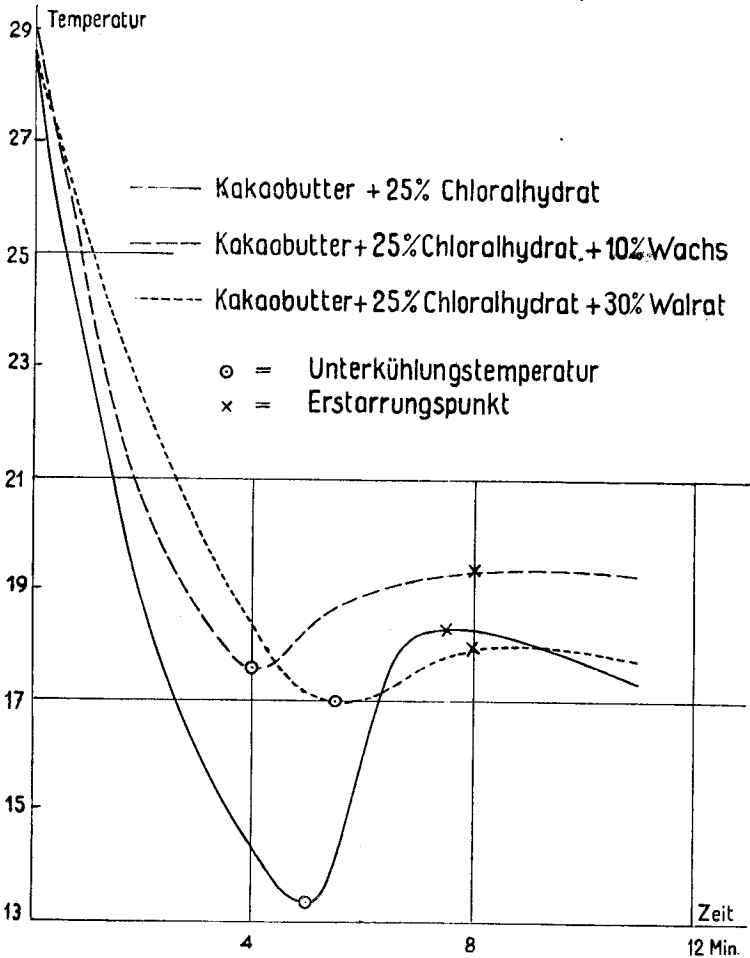
Der Einfluss von Wachs oder Walrat auf das Erstarren einer Kakaobuttermasse mit 25% Chloralhydrat.

Erhärtungszusatz	Erstarrungszeit	Unterkühlungs- temperatur	Erstarrungs- punkt
Wachs 10 ⁰ / ₁₀₀	8 Minuten	17,6°	19,4°
Walrat 30 ⁰ / ₁₀₀	8 Minuten	17,0°	18,0°
Ohne Zusatz	7½ Minuten	13,4°	18,3°

Vergleichen wir diese Resultate mit dem Erstarrungsverlauf der Kakaobutter-Chloralhydratmasse ohne Erhärtungszusatz, so wird ersichtlich, daß die Erstarrungszeit eher verlängert (1—1½ Minute) als abgekürzt wird, daß die Unterkühlungstemperatur um etwa 4° höher, also etwas günstiger, liegt und der Erstarrungspunkt sich auf etwa der gleichen Höhe befindet. Es läßt sich daraus entnehmen, daß der Zusatz eines Erhärtungsmittels auch hier die Erstarrungszeit nicht abkürzt und den Erstarrungspunkt nur unwesentlich beeinflusst. Als einzig vorteilhafte Auswirkung ist die Erhöhung des Unterkühlungspunktes anzuführen, ein Vorteil, der jedoch bei der Anwendung einer Kühltemperatur von 12° dahinfällt. Zusammenfassend ist zu vermerken, daß die Verwendung eines Erhärtungsmittels auch in dieser Versuchsreihe die gehegten Erwartungen bezüglich des rascheren Erstarrens und der Erhöhung des Erstarrungspunktes nicht erkennen läßt.

Diagramm 6.

Der Einfluss von Wachs oder Walrat auf das Erstarren einer Kakaobuttermasse mit 25% Chloralhydrat.



c. Der Einfluß von Arzneistoffen und Hilfsstoffen auf die Konsistenz von Kakaobutter.

Der Zusatz eines Erhärtungsmittels zu Kakaobutter hat auch den Zweck, die Festigkeit von Suppositorien, die infolge der Anwesenheit von Arzneistoffen oder durch erhöhte Temperatur der Sommermonate weich werden, zu verbessern. Nach H. Fincke⁸⁴ stehen Härte und Schmelzpunkte von Fetten in keiner Beziehung zu einander. Die äußere Be-

schaffenheit eines Fettes kann somit nicht nach der Angabe des Schmelzpunktes beurteilt werden. Die Ausdrucksweise, daß der Erhärtungszusatz den Schmelzpunkt der Suppositorien heraufsetzen soll, ist daher nicht ganz richtig. Es ist möglich, daß der Schmelzpunkt von Suppositorien durch das Beifügen eines Hilfsstoffes erhöht wird, die Konsistenz der Zäpfchen aber dennoch oberhalb 26° derart weich bleibt, daß sie für die Anwendung untauglich sind.

Das Ziel unserer Untersuchungen war, festzustellen, ob die Konsistenz der Suppositorienmassen trotz der schlechten Erfahrungen beim Erstarrungsverlauf mit erhärtenden Zusätzen günstig beeinflusst werden kann. So war die Verwendungsfähigkeit der einzelnen Erhärtungsmittel zu prüfen und die Notwendigkeit des Zusatzes bei einer gegebenen Aufbereitungstemperatur oder bei Anwesenheit eines fettlöslichen Arzneistoffes zu ermitteln und die erforderliche Menge eines Zusatzmittels zu bestimmen. Auch in dieser Untersuchungsreihe stellte Chloralhydrat in drei verschiedenen Dosierungen den Arzneistoffzusatz dar. Als Zusatzmittel verwendeten wir Paraffin, Wachs, Walrat und Zetylalkohol.

Zur Feststellung und zur Angabe des Härtegrades von Suppositorien fehlt ein allgemein brauchbares Maß, bzw. eine einfache Meßvorrichtung. Wir begnügten uns anfänglich mit der Beschreibung der Beschaffenheit, fanden aber, daß diese Beurteilung sehr ungenau ist. Beim Suchen nach einer brauchbaren Methode zur Messung der Konsistenz und zur Vergleichung des härtenden Effektes der Hilfsstoffe gelangten wir zu folgender Prüfungsvorrichtung, die befriedigende Resultate ergibt:

Ein Zäpfchen wird in die Mitte des Bodens eines Glas-

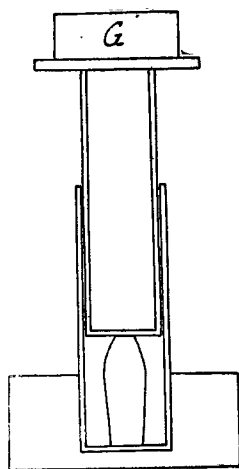


Abb. 8.

Vorrichtung zur Prüfung
der Druckfestigkeit
(Konsistenz)
von Suppositorien.

Tabelle 16.

Druckfestigkeit von Suppositorien mit Hilfsstoffen.

Zusammensetzung	Druck bei 22°	gefühlsmäßige Beurteilung der Konsistenz		Konsistenz bei 37°
		bei 22°	bei 26°	
1) Mit 10% Chloralhydrat:				
a. ohne Zusatz	22	gut	gut	klar flüssig
b. mit Wachs	5% 10% 15%	12 12 14	gut gut gut	trüb flüssig sehr weich sehr weich
c. mit Paraffin	5% 10% 15%	16 16 16	gut gut gut	trüb flüssig sehr weich sehr weich
d. mit Walrat	20% 25% 30%	20 24 30	gut gut gut	klar flüssig trüb flüssig trüb flüssig
e. mit Zetyl- alkohol	20% 25% 30%	— — —	schlecht ungenügend ungenügend	— — —
2) mit 20% Chloralhydrat:				
a. ohne Zusatz	9	gut	ungenügend	klar flüssig
b. mit Wachs	5% 10% 15%	8 8 9	gut gut gut	trüb flüssig sehr weich sehr weich
c. mit Paraffin	5% 10% 15%	9 12 12	gut gut gut	trüb flüssig sehr weich sehr weich
d. mit Walrat	20% 30% 40%	7 12 14	gut gut gut	trüb flüssig trüb flüssig sehr weich
e. mit Zetyl- alkohol	40% 50% 60%	— — —	zerfließen von selbst zerfließen von selbst zerfließen von selbst	
3) Mit 30% Chloralhydrat:				
a. ohne Zusatz	6	gut	ungenügend	klar flüssig
b. mit Wachs	5% 10% 15%	6 5 5	gut gut gut	trüb flüssig sehr weich sehr weich
c. mit Paraffin	5% 10% 15%	6 6 12	gut gut gut	trüb flüssig sehr weich sehr weich
d. mit Walrat	30% 40% 50% 60%	12 12 20 26	gut gut gut gut	sehr weich sehr weich sehr weich etwas hart
e. mit Zetyl- alkohol	60% 70%	— —	zerfließen von selbst zerfließen von selbst	

Zylinders von etwa 2 cm Durchmesser gestellt, der als Führung eines genau eingepaßten zweiten Zylinders diente. Nach vorsichtigem Aufsetzen des innern Zylinders auf das Zäpfchen wird dieser in Abständen von einer Minute mit Gewichten (G) von 100 g zu 100 g beschwert, bis das Zäpfchen in sich zusammensinkt. (Abb. 8)

Um das Umkippen des Zäpfchens zu verhüten, war es notwendig, den obern Teil der Spitze wagrecht abzuschneiden. Die Einhaltung der gleichen Raumtemperatur blieb stets unerläßliche Voraussetzung. In der folgenden Tabelle ist der Druck in 100 g-Einheiten angegeben, bei welchem das Zäpfchen zusammengedrückt wurde.

Aus der Tabelle läßt sich entnehmen, daß bei einer Aufbewahrungstemperatur bis zu ca. 22° der Zusatz eines Erhärtungsmittels nicht notwendig ist, daß im Gegenteil die Konsistenz dadurch vielfach verschlechtert wird. Beim Aufbewahren von Suppositorien zeigte es sich, daß bei einer Raumtemperatur von über 26° die Druckfestigkeit rasch abnimmt, vor allem, wenn der Chloralhydratanteil bedeutend ist. Erreicht dieser 20%, so erwies sich nur der Zusatz von 10—15% Paraffin oder besser von 40% Walrat als befriedigend, bei 30% Chloralhydrat gab nur Walrat mit 50% genügende und mit 60% gute Ergebnisse. Letztere dürften aber im Darm nicht genügend erweichen, weshalb diese Zusätze außer Betracht fallen.

Auf Grund unserer Erfahrungen kann die Forderung aufgestellt werden, daß die Druckfestigkeit von Suppositorien bei 22° nach der oben angegebenen Methode gemessen, mindestens 5, d. h. 500 g, entsprechen muß. Sollen die Zäpfchen eine Temperatur von 26° und mehr aushalten, dann muß die Druckfestigkeit (bei 22° gemessen) mindestens 12—14 betragen.

d. Der Einfluß des Zusatzes von Hilfsstoffen auf den Schmelzpunkt von Kakaobutter.

Allgemein verspricht man sich bei der Bereitung von Suppositorien unter Zusatz von sog. erhärtenden Stoffen, wie festes Paraffin, Wachs, Walrat, Zetylalkohol, eine Erhöhung des Schmelzpunktes und damit der Konsistenz der Zäpfchen. Daß ein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Eigenschaften nicht besteht, ist bereits angeführt worden. Im folgenden haben wir daher versucht, ausschließlich die Zusammenhänge zwischen Art und Menge des Hilfsstoff-Zusatzes und Schmelzpunkt klarzulegen. Als wichtige Eigen-

schaft von Suppositorien ist der Schmelzpunkt fast durchwegs deshalb anerkannt, weil für die Verabreichung durch den Darm der Schmelzpunkt höchstens die Körpertemperatur von 37° erreichen soll.

Als erster hat P. v. d. Wielen⁸⁵ den Einfluß von steigenden Mengen Wachs auf den Schmelzpunkt von Kakaobutter untersucht und gefunden, daß ein Zusatz von über 6% den Schmelzpunkt über 37° erhöht. A. Jermstad und B. Fretheim⁵⁴ erhielten später bedeutend höhere Werte. Eigene Kontrollversuche ergaben bemerkenswerte Unterschiede gegenüber den zitierten Autoren, indem der Zusatz von Wachs bei uns eine viel geringere Erhöhung des Schmelzpunktes bewirkte. Die einzelnen Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 17.

Schmelzpunkterhöhung von Kakaobutter durch Zusatz von gelbem Wachs:

Zusatz	Autor		
	v. d. Wielen	Jermstad u. Fretheim	eigene Versuche
0%	32,5°	33,3°	32,8°
1	32,2°	33,0°	33,8°
2	31,5°	33,0°	33,8°
3	31,2°	33,8°	33,8°
4	32,6°	34,6°	33,8°
5	35,2°	37,5°	33,8°
6	37,0°	über 39,0°	34,0°
7	38,2°	über 44,0°	34,2°
8	39,2°	49,0°	34,5°
9	40,0°	50,0°	35,6°
10	41,0°	50,5°	36,4°

Es darf angenommen werden, daß die Methode der Schmelzpunktsbestimmung die Ursache der verschiedenen Befunde ist, vor allem, da P. v. d. Wielen⁸⁶ den Schmelzpunkt von Kakaobutter, die 10% Wachs enthielt, auch einmal bei 33° angab. Wir bestimmten die Schmelzpunkte nach der Vorschrift der Ph.Helv.V. mit beiderseits offener Kapillare und nahmen jene Temperatur als Schmelzpunkt an, bei der die stets noch undurchsichtige Fettsäule zu steigen begann. Warteten wir zu, bis das emporgestiegene Fett klar schmolz, so erhielten wir ähnliche Resultate wie A. Jermstad und B. Fretheim⁵⁴. Letztere prüften außer Wachs auch

Walrat und fanden, daß dieser Stoff in Mengen bis zu 18% zu Kakaobutter zugesetzt deren Schmelzpunkt erniedrige, daß Kakaobutter mit 20% Walrat etwa den gleichen Schmelzpunkt wie reine Kakaobutter aufweist und mit 28% Walratzusatz bei 37° schmilzt. Ein Beifügen von Walrat bis zu 28% dürfte demnach in allen Fällen gestattet sein⁵⁴.

Die Schwierigkeit der richtigen Erfassung des Schmelzpunktes ließ uns die Frage stellen, ob der Schmelzpunkt einer Suppositorienmasse überhaupt das richtige Charakteristikum für deren Eignung und Zulässigkeit darstelle. Diese Zweifel lassen sich ebenfalls in einer Arbeit von C. Lusignani⁸⁷ feststellen, welcher Mischungen von Adeps benzoïnatus und Wachs herstellte. Er fand diese als Suppositoriengrundmasse geeignet, da sie nach Einführung in das Rektum vollkommen schmolzen, trotzdem der Schmelzpunkt zwischen 41°—45° lag. Auch A. Caldwell⁸⁸ ist der Ueberzeugung, daß keine der Schmelzpunkts-Bestimmungsmethoden eine sehr zuverlässige Angabe der Temperatur gibt, bei der ein Zäpfchen genügend weich wird, um dessen Emulgierung im Rektum zu ermöglichen. Die Forderung, daß die Grundmasse bei der Körpertemperatur von 37° schmelzen soll, bedeute nach seiner Auffassung sehr wenig, wenn die Methode der Schmelzpunktsbestimmung nicht angegeben werde. Er empfiehlt als Zuverlässigkeitsgrenze die Prüfung, daß eine Grundmasse bei einer Temperatur von nicht über 40° gerade noch gießbar sei.

In der Folge versuchten wir, eine Prüfungsmethode zu finden, die mit dem Verhalten der Suppositorien im Darm eher übereinstimmen sollte. Die Bestimmungen mit einem Mikroschmelzpunktsapparat, ebenso solche mit einem Thermostaten bei 37° verliefen unbefriedigend. Wir glaubten dem Ziele dadurch näher gekommen zu sein, daß wir die fraglichen Mischungen in Reagensgläsern während 30 Minuten im Wasserbade von 37° hielten, und anschließend den Erweichungsgrad der Proben prüften. An die Konsistenz der auf 37° erwärmten Suppositorienmasse haben wir die Forderung gestellt, derart weich zu sein, daß sie einer Verteilung und Emulgierung im Darm und damit einer Resorption kein Hindernis biete. Nach diesen Gesichtspunkten überprüften wir die Auswirkung eines Zusatzes von festem Paraffin, Wachs, Walrat und Zetylalkohol. Die entsprechenden Resultate sind in Tabelle 18 zusammengestellt.

Tabelle 18.

Erweichungsgrad von Kakaobutter-Mischungen mit Paraffin, Wachs, Walrat und Zetylalkohol bei 37°.

Zusatzmenge	Paraffin	Wachs	Zusatzmenge	Walrat	Zetylalkohol
2%	flüssig	flüssig	5%	flüssig	flüssig
4	flüssig	flüssig	10	flüssig	flüssig
6	flüssig	flüssig	15	flüssig	flüssig
8	<i>sehr weich</i>	halbflüssig	20	flüssig	flüssig
10	weich	<i>sehr weich</i>	25	flüssig	flüssig
12	weich	sehr weich	30	flüssig	<i>sehr weich</i>
14	weich	weich	35	<i>sehr weich</i>	weich
16	weich	weich	40	weich	weich
18	weich	weich	45	weich	weich
20	weich	weich	50	weich	weich

Nach den Resultaten dieser Tabelle ergibt sich für die praktische Auswertung, daß als Erhärtungszusätze ohne weiteres Mengen bis zu 6% Paraffin, 8% Wachs, 30% Walrat oder 25% Zetylalkohol zu Kakaobutter zugesetzt werden können, ohne eine Wirkungsbeeinträchtigung infolge Festbleibens der Suppositorien befürchten zu müssen. Dies umsomehr als ein hoher Zusatz eines Erhärtungsmittels nur dann in Frage kommt, wenn große Dosen eines fettlöslichen Arzneistoffes verarbeitet werden, welche den Schmelzpunkt der Zäpfchen selbst wieder erniedrigen.

Zusammenfassung:

1. Das Zufügen eines Erhärtungsmittels zu Kakaobutter bewirkt in keiner Weise eine Beschleunigung des Erstarrens oder eine Erhöhung des Erstarrungspunktes.
2. Der Zusatz eines Ernährungsmittels, mit dem Zweck, die Festigkeit der Suppositorien zu verbessern, ist bei den gewöhnlich vorliegenden Verhältnissen nicht angezeigt. Er bewirkt im Gegenteil oft eine Verschlechterung der Konsistenz. Lediglich, falls der Anteil des fettlöslichen Arzneistoffs sehr hoch ist (z. B. über 30% Chloralhydrat) und die Aufbewahrungstemperatur über 25° steigt, soll ein Zusatz vorgenommen werden. Als bestes Erhärtungsmittel halten wir Walrat, wenn nötig bis zu 50%. Wachs und Paraffin sind nur teilweise brauchbar, weil diese Hilfsstoffe den Grad der Erweichung von Suppositorien bei 37° rasch herabsetzen. Zetylalkohol ist untauglich.
3. Bei Verwendung eines Erhärtungsmittels darf nicht außer

Acht gelassen werden, daß dadurch der Schmelzpunkt von Suppositorien, über die Körpertemperatur von 37° erhöht werden kann, oder genauer ausgedrückt, daß die Erweichung von Suppositorien derart verringert werden kann, daß die Resorption der Arzneistoffe gehemmt wird. Mengen von über 6% Paraffin, über 8% Wachs oder über 30% Walrat sollen daher nur dann in Anwendung kommen, wenn der Anteil eines fettlöslichen Arzneistoffes bedeutend ist.

5. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUFNAHMEFÄHIGKEIT VON FLÜSSIGKEITEN DURCH KAKAOBUTTER.

Von ausschlaggebender Bedeutung für die Resorption eines Arzneimittels ist dessen Zustandsform in der Grundlage. Wie schon früher ausgeführt, erreicht man die weitgehendste Verteilung des Arzneistoffes durch das Auflösen in der Grundlage. Die meisten Arzneimittel, die gewöhnlich rektal verordnet werden, sind jedoch in Kakaobutter schlecht oder unlöslich. Dieser Nachteil läßt sich beheben durch Lösen der Arzneisubstanzen in einem geeigneten Lösungsmittel und Emulgieren mit flüssiger Kakaobutter. Suppositoriengrundmassen, denen Lösungen von Arzneistoffen ohne besondere Vorkehrungen einverleibt werden können, weisen einen wesentlichen Vorteil auf gegenüber jenen, die Flüssigkeiten (Lösungen, Fluidextrakte) nur schwer aufnehmen.

Um über die Fähigkeit der Flüssigkeitsaufnahme von Kakaobutter Aufschluß zu erhalten, wurden die nachfolgenden Untersuchungen angestellt. Bei der Bestimmung des Aufnahmevermögens von Flüssigkeiten erhebt sich die Frage, in welchem Grade Wasser und Kakaoöl sich zu einer Quasi-Emulsion emulgieren lassen, ferner, ob die Emulsionsbildung durch gelöste Stoffe beeinflußt wird und ob die Aufnahmefähigkeit durch Zusatz von Emulgatoren günstiger gestaltet wird. Bei unsern Untersuchungen beabsichtigten wir deshalb, für Kakaobutter

die Grenze der Aufnahme von Wasser zu bestimmen,
den Einfluß von Arzneistofflösungen festzulegen,
das Aufnahmevermögen der nicht mischbaren flüssigen
Phase durch Zusatz von Emulgatoren zu vergrößern.

Die Prüfungsmethode, welche wir anwendeten, haben wir dem Gießverfahren bei der Herstellung von Suppositorien möglichst weitgehend angeglichen, um so vergleichbare und praktisch auswertbare Resultate zu erhalten. In einer Weithalsflasche von 75 cm³ Inhalt wurden 20 g Kakaobutter mit

steigenden Mengen Wasser versetzt, die Masse auf dem Wasserbad bei 40° vollständig verflüssigt und hierauf 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt und erkalten gelassen. Beim Stehenlassen zwecks Abkühlung trennten sich aber die Phasen wieder, weshalb darauf geachtet wurde, den Augenblick des Zähwerdens der Kakaobutter abzuwarten, um hierauf, nach kurzem und kräftigem Schütteln, die Masse bei 24° bis 25° in nicht eingefettete Formen zu gießen. Nach dem Erstarren wurden die Zäpfchen der Form entnommen und geprüft. Die Grenze der Aufnahmefähigkeit wurde als jene Flüssigkeitsmenge definiert, bei welcher sich an der Oberfläche der erstarrten Suppositorien die geringste Ausscheidung von Wasser in Form von feinen Tröpfchen feststellen ließ. Die wichtigsten Faktoren für die Aufnahme von Wasser und Lösungen in Form einer Quasi-Emulsion sind die Viskosität der kaltwerdenden Kakaobutter und die Geschwindigkeit des Erstarrens. Diese Momente müssen am günstigsten erfaßt werden, um eine Phasentrennung der Quasi-Emulsion möglichst weitgehend zu verhindern. Die Grenze der Aufnahmefähigkeit ließ sich nicht immer leicht bestimmen. Wenn auch das Aufnahmevermögen überschritten wurde, selbst bis über die doppelte Menge Wasser hinaus, so machte sich dieser vermehrte Zusatz nicht stark bemerkbar. Bei oberflächlicher Betrachtung konnte man leicht den Eindruck erhalten, die Grenze sei kaum überschritten. Die ausgeschiedenen Flüssigkeitströpfchen waren nur wenig größer und etwas zahlreicher, die Zäpfchen weich und bröckelig und klebten zäh an den Metallwänden der Form. Auf schwachen Druck hin trat Wasser aus. Die erhaltenen Resultate sind daher nicht sehr genau, sodaß die angegebenen Werte nur Durchschnittszahlen darstellen.

A. Versuche mit Wasser.

Wird Wasser mit verflüssigter Kakaobutter vermischt, so bildet sich ein zweiphasiges System. Das Oel stellt, wie mikroskopische Beobachtungen ergaben, die äußere Phase, das Wasser die disperse Phase dar. Liegt der Wasseranteil unter 10%, scheint die Emulsion haltbar, bei Erhöhung der Wassermenge beobachtet man beim Stehenlassen der flüssigen Emulsion bald den Beginn der Phasentrennung. Wartet man aber den Augenblick ab, wo die Kakaobutter infolge der Abkühlung zähflüssig wird, und bringt jetzt durch kräftiges Schütteln die Phasen nochmals durcheinander, so bleiben sie verteilt, weil die Zähigkeit der festwerdenden Kakao-

butter das Zusammenfließen der Wassertröpfchen verhindert. Es kann sich daher nicht um eine echte Emulsion handeln, sondern um eine Quasi-Emulsion mit fortlaufender Phasentrennung. Die Emulsion verdankt ihre Stabilität nur der Viskosität der äußern Phase. Je größer deren Zähigkeit, umso mehr ist die Sinkbewegung der Wasserkügelchen verzögert. Unter dem Mikroskop in dünner Schicht betrachtet zeigt die noch flüssige Emulsion neben sehr vielen kleinen Wassertröpfchen auch einzelne, die das Zehnfache der erstern an Größe weit übersteigen. Der Durchmesser der kleinsten beträgt kaum 1μ , während jener der größten bis zu 30 bis 40μ reicht.

Nach A. Ferraris⁸⁹, wie auch nach J. Weichherz und J. Schröder⁹⁰ soll Wasser der Kakaobutter nicht einfach einverleibt werden können, weshalb die Herstellung von Suppositorien, die wässrige Lösungen enthalten, sich nur nach einem Zusatz eines Emulgators vornehmen lasse. In eigenen Versuchen versetzten wir 20 g Kakaobutter mit 1 g Wasser und verfahren nach dem angegebenen Emulgierverfahren. Nach dem Erstarren war das Wasser vollkommen aufgenommen worden. Zur gleichen Masse gaben wir nun grammweise Wasser hinzu, bis sich die erste Wasserausscheidung an den festgewordenen Zäpfchen feststellen ließ. Als Durchschnittsresultat von mehreren Bestimmungen fanden wir, daß die Grenze zwischen 4—5 g Wasser liegt, was einer Aufnahmefähigkeit von 20—25% Wasser entspricht. Es besteht die Möglichkeit, daß sich in der Kakaobutter Substanzen vorfinden, die Emulgatorwirkung zeigen und dieses Aufnahmevermögen bewirken. Aeltere Angaben führen Lezithin als Bestandteil der Kakaobutter an, nach neuern Untersuchungen konnten aber diese Befunde nicht bestätigt werden. J. Bougault und G. Schuster⁹¹ geben unter zwei neuen Glyceriden in Kakaobutter das α -Monopalmitoamono-stearin an. Es ist ein Diglyzerid mit einer unveresterten Alkoholgruppe. Nach P. Casparis und H. Mühlemann⁹² kommt solchen Alkoholen emulgierende Wirkung zu. Der Anteil dieser Verbindung ist aber wahrscheinlich so gering, daß sie für die Wasseraufnahmefähigkeit der Kakaobutter ohne Einfluß ist.

Aus der Feststellung, daß die Emulsion beim Stehenlassen rasch in die Phasen zerfällt, daß die Tröpfchengröße außerordentlich unregelmäßig ist, und daß der innern Phase eine Grenze bereits bei ca. 25% gezogen ist, läßt sich folgern, daß Kakaobutter mit Wasser keine echte Emulsion, sondern eine Quasi-Emulsion bildet, bei der die Wasserkügelchen im viskosen Dispersionsmittel erzwungenermaßen verharren.

Wird durch Wärme die Zähigkeit der Kakaobutter herabgesetzt, fließen die Wasserkügelchen zusammen, die Emulsion scheidet sich wieder in die beiden Phasen.

B. Versuche mit Arzneistofflösungen.

Für Suppositorien hat die Verarbeitung von reinem Wasser keine Bedeutung, kommt aber als Lösungsmittel für Arzneistoffe in Betracht. Nach B. Fantus⁹³ können nur einige Tropfen einer wässrigen Lösung oder alkoholischen Flüssigkeit in Kakaobutter als Quasi-Emulsion inkorporiert werden, während J. Cooper und T. Dyer⁹⁴ einen Zusatz bis zu 20% angeben. Für unsere Versuche wählten wir eine 10%ige Lösung eines Elektrolyten, eines Alkaloidsalzes und eines wasser- und zugleich fettlöslichen Stoffes. Von Arzneidrogen-Präparaten verwendeten wir ein Fluidextrakt, eine schwach alkoholische und eine stark alkoholische Tinktur. Das Emulgier-Verfahren blieb unverändert. Die Ergebnisse finden sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 19.

Aufnahmevermögen von Arzneistofflösungen durch Kakaobutter.

Lösung		Grenze der Aufnahmefähigkeit
Natrium bromatum	(10% in Wasser)	zwischen 3—4 g = 15—20%
Chininum dihydrochloricum	(10% in Wasser)	zwischen 4—5 g = 20—25%
Chloralum hydratum	(10% in Wasser)	zwischen 3—4 g = 15—20%
Extractum Hamamelidis fluidum	(33% Weingeist)	zwischen 4—5 g = 20—25%
Tinctura Belladonnae	(25% Weingeist)	zwischen 3—4 g = 15—20%
Tinctura Catechu	(70% Weingeist)	zwischen 4—5 g = 20—25%

Das Aufnahmevermögen von Kakaobutter für Arzneistofflösungen wird weder durch die Art des Lösungsmittels noch durch die Natur der gelösten Stoffe stark beeinflusst. Die von uns bestimmte Aufnahmefähigkeit ist praktisch gleich für wässrige und weingeistige Lösungen von Elektrolyten und organischen Stoffen. Der Grund scheint wieder darin zu liegen, daß bei der Emulsionsbildung keine Emulgatoren beteiligt sind, und daß das Quasi-Emulsionssystem nur durch die Viskosität der fest gewordenen Kakaobutter, welche die äußere Phase darstellt, zustande kommt.

C. Versuche mit Emulgatoren.

Welchen Einfluß Emulgatoren auf das Aufnahmevermögen der Kakaobutter für Flüssigkeiten ausüben, ist aus der Litera-

tur nicht ersichtlich. A. Ferraris⁸⁹ empfiehlt einen Zusatz von 25% Zetylalkohol, der eine Wasseraufnahme von 20% ermöglichen soll. J. Cooper⁹⁵ verwendete Kalziumoleat als Emulgator und soll brauchbare Resultate erzielt haben, selbst wenn 50% Flüssigkeit inkorporiert wurden. Von andern Autoren wurden Cholesterin, Lezithin, Lanolin, Natriumstearat, Oleylsapaminbase, Wachs u. a. als Emulgatoren benutzt. A. Goris und A. Liot⁹⁶ äußern sich dahin, daß 10% Lanolin die Inkorporierung von Flüssigkeiten gestatte, ein höherer Zusatz aber die Konsistenz der Suppositorien nachteilig beeinflusse, ferner daß Cholesterin weniger befriedigende Resultate gebe, als Wachs, welches die Beimischung von Wasser bis zu 33% ermögliche. Für unsere Versuche beschränkten wir uns auf folgende Emulgatoren:

Oel/Wasser-Emulgatoren: Lezithin, Triäthanolaminstearat.

Wasser/Oel-Emulgatoren: Cholesterin, Wollfett, Zetylalkohol.

Quasi-Emulgator: Wachs.

In allen Fällen wurde der Emulgator durch Erwärmen in flüssiger Kakaobutter gelöst. Die Methode der Bestimmung der Aufnahmefähigkeit blieb im übrigen unverändert. Die Resultate sind in Tabelle 20 niedergelegt.

Tabelle 20.

Wasseraufnahmefähigkeit von Emulgator-Kakaobutter-Mischungen.

Emulgator	Konzentration des Emulgators	Aufnahmefähigkeit für Wasser
Triäthanolaminstearat	2%	zwischen 20—25%
Lezithin	1%	zwischen 20—25%
Cholesterin	2%	zwischen 20—25%
Wollfett	5%	zwischen 30—35%
Zetylalkohol	2%	zwischen 20—25%
	4%	zwischen 20—25%
	6%	zwischen 20—25%
Wachs	5%	zwischen 55—60%
	10%	zwischen 55—70%

Auffallend ist die Tatsache, daß durch die meisten Emulgatoren die Wasseraufnahmefähigkeit nicht gesteigert wird, wohl aber in geringem Umfange durch Wollfett und in ganz deutlicher Weise durch Wachs. Wird die noch flüssige Emulsion unter dem Mikroskop geprüft, sieht man, daß die Wasserkügelchen sich in Bewegung befinden, beim Aufeinander-

stoßen aneinander haften bleiben und auf diese Weise rasch traubenförmige Gebilde entstehen. Es liegt die Vermutung nahe, daß beim Erstarren der Kakaobutter diese Trauben als feine Tröpfchen ausgepreßt und von Auge sichtbar werden. Beim Zusatz von Wachs dagegen stellt man sofort fest, daß die Emulsion viel zähflüssiger geworden ist und die Trennung der Phasen viel langsamer vor sich geht. Da Wachs kaum emulgierende Eigenschaften aufweist, dürfte der Grund dieser Erscheinung darin liegen, daß die Viskosität der Kakaobutter durch Wachs derart erhöht wird, daß die Emulsion viel stabiler wird, wodurch die Tröpfchen bewegungslos werden und die Traubenbildung unterbleibt. Die Richtigkeit dieser Auffassung mag durch die erhaltenen Werte bei der Bestimmung der Viskosität (nach Höppler) von Kakaobutter allein und mit Wachszusatz bestätigt werden, sie finden sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 21.

Viskosität der Kakaobutter, ohne und mit Wachszusatz.

Temperatur	Viskosität von Kakaobutter	Viskosität von Kakaobutter + 5% Wachs
35°	50,5 cp	130 cp
30°	62,4 cp	ca. 270 cp
25°	81 cp	über 400 cp

Die Wasseraufnahmefähigkeit von Kakaobutter kann durch Emulgatoren kaum verbessert werden, wenn diese die Viskosität der äußern Phase nicht erhöhen und somit als Quasi-Emulgatoren wirken. Dieser Effekt dürfte bei den gebräuchlichen Emulgatoren nicht auftreten, was beispielsweise von A. A vent und R. M o r g a n⁹⁷ beim Lezithin nachgewiesen wurde, welches die Viskosität der Kakaobutter nicht beeinflusste. Als Quasi-Emulgator wurde von uns nur Wachs geprüft. Man darf aber vermuten, daß auch andere Stoffe, welche die Viskosität der flüssigen Kakaobutter erhöhen, eine Verbesserung des Aufnahmevermögens bewirken.

D. Versuche mit Glycerin.

Als praktisches Beispiel der Anwendung einer Kakaobutter-Emulsion läßt sich die Vorschrift der Ph.Helv.V. über Glycerinsuppositorien anführen, nach welcher diese Zäpfchen durch Mischen von Glycerin mit flüssiger Kakaobutter und Aus-

gießen der Masse hergestellt werden. Das Glycerin spielt dabei, da es mit Kakaoöl nicht mischbar ist, die Rolle der dispersen Phase. Die erwähnte Vorschrift fügt als Emulgator noch 2,5% Wollfett hinzu. H. Lehmann und F. Hediger⁶² bemerken zur Herstellung dieser Glycerinzäpfchen, daß das Mischen der Bestandteile in einer Flasche zu erfolgen habe, und wenn kein Mißerfolg eintreten soll, das Schütteln solange fortgesetzt werden müsse, bis sich die Masse gerade noch ausgießen lasse. Unsere Versuche führten wir mit Glycerinum (Spez. Gew. 1,23) und Glycerinum concentratum (Spez. Gew. 1,26), ferner mit Zusatz von Wollfett und Wachs aus. Die nachstehende Tabelle gibt Aufschluß über die Aufnahme von Glycerin durch Kakaobutter unter verschiedenen Bedingungen.

Tabelle 22.

Aufnahmefähigkeit von Kakaobutter für Glycerin.

Grundmasse	Glycerin Spez. Gew. 1,23	Glycerin Spez. Gew. 1,26
Kakaobutter	35—40%	80—90%
Kakaobutter + 5% Wollfett	50—60%	75—90%
Kakaobutter + 5% Wachs	105—115%	120—135%

100 Teile Kakaobutter nehmen demnach 35—40 Teile gewöhnliches Glycerin und 80—90 Teile konzentriertes Glycerin auf. Wollfett bewirkt nur teilweise eine Steigerung der Aufnahmefähigkeit, Wachs dagegen durchwegs und in sehr bedeutendem Maße. Letzteres ist für die Inkorporierung von Glycerin brauchbarer und unterliegt zudem viel weniger dem Verderben als Wollfett.

Obwohl Glycerin ein größeres spezifisches Gewicht aufweist als Wasser, die einzelnen Glycerinkügelchen daher rascher sinken und sich die Phasen rascher trennen könnten, solange die Kakaobutter nicht erstarrt ist, kann mehr Glycerinum und bedeutend mehr Glycerinum concentratum inkorporiert werden als Wasser. Die Viskosität des Glycerins kann kaum die Erklärung dafür bieten, da dieses die disperse Phase bildet und nach K. Münzel⁹⁸ sich der Einfluß der dispersen Phase erst bei hohen Konzentrationen von etwa 75% auswirkt. Vermutlich hängt diese erhöhte Aufnahme mit der Grenzflächenspannung zwischen den nicht mischbaren Flüssigkeiten zusammen.

Zusammenfassung:

Kakaobutter vermag unter günstigen Bedingungen etwa 20 bis 25% wässrige oder weingeistige Lösungen aufzunehmen. Arzneistofflösungen und flüssige Arzneidrogen-Präparate können im gleichen Umfange inkorporiert werden. Der Zusatz eines Emulgators zwecks Erhöhung des Aufnahmevermögens der Kakaobutter erweist sich als unwirksam. Dagegen zeigt sich die Zugabe von Wachs (3—5%) als sehr vorteilhaft, sie läßt größere Mengen von Wasser oder Glycerin emulgieren, ohne den Schmelzpunkt nachteilig zu erhöhen.

6. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EIGNUNG DES PRESS- UND GIESSVERFAHRENS BEI SUPPOSITORIEN.

Die Herstellungsweise der Suppositorien ist bis heute eine umstrittene Frage geblieben. Sie dreht sich hauptsächlich darum, ob dem Pressen oder Gießen der Suppositorienmasse der Vorzug zu geben sei. Dem Preßverfahren wird bisweilen vorgeworfen, die Verteilung der Arzneistoffe, die Dosierungsgenauigkeit, das Aussehen und die Haltbarkeit seien schlechter, während die Gegner des Gießverfahrens diese Methode mit der Begründung ablehnen, daß der Verteilungsgrad durch die Möglichkeit der Sedimentierung der Arzneistoffe unbefriedigend ausfalle und der Zeitbedarf für die Zubereitung gegossener Suppositorien oft beträchtlich sei. Die Meinungsverschiedenheiten gehen so weit, daß einzelne Autoren⁹⁹ das Gießverfahren als unbrauchbar ablehnen, während andere¹⁰⁰ diese Methode als die beste und einzig richtige halten.

Der Gegenstand der folgenden Untersuchungen ist eine vergleichende Ueberprüfung des Preß- und Gießverfahrens hinsichtlich jener Gesichtspunkte, die für die Beurteilung des Herstellungsverfahrens von Bedeutung sind, nämlich:

- A. Verteilungsgrad der Arzneistoffe in der Grundmasse.
- B. Dosierungsgenauigkeit der Arzneistoffe in Suppositorien.
- C. Aussehen der Suppositorien.
- D. Bruchfestigkeit der Suppositorien.
- E. Zeitbedarf für die Herstellung von Suppositorien.
- F. Haltbarkeit der Suppositorien.

Beim Pressen wird bekanntlich das fein pulverisierte Medikament mit geraspelter Kakaobutter möglichst einheitlich ge-

mischt, die Masse, wenn notwendig, in gleiche Dosen abgeteilt und mit einer Suppositorienpresse gepreßt. Dieses Verfahren läßt sich in allen Fällen anwenden, wo feste oder geringe Mengen flüssiger Arzneistoffe verarbeitet werden müssen. Wo größere Mengen Flüssigkeiten oder Lösungen von Arzneistoffen zur Verarbeitung gelangen, eignet sich jedoch nur das Gießverfahren. Letzteres ist aber mit manchen Schwierigkeiten verbunden, die beim Pressen nicht auftreten. Das Mischen der Arzneistoffe mit der Kakaobutter erfolgt wie beim Pressen, zusätzlich ist aber das Schmelzen der Grundmasse durch Wärmeanwendung und das Abkühlenlassen der ausgegossenen Suppositorien. Nach dem Gießverfahren sind alle Suppositorienarten herstellbar. Auch thermolabile Stoffe können unbedenklich nach dieser Methode verarbeitet werden, da die Schmelztemperatur der Grundmasse auf 32°—36° gehalten werden kann.

Die oben angeführten Gesichtspunkte A)—F) liegen bei den nach den zwei in Frage stehenden Herstellungsverfahren wie folgt:

A. Verteilung der Arzneistoffe in der Grundmasse.

Wie bei jeder andern Arzneiform muß auch bei den Suppositorien die Forderung gestellt werden, daß der Arzneistoff möglichst gleichmäßig auf die Grundmasse verteilt vorliegt. In dieser Beziehung unterscheiden sich nach dem Preß- oder Gießverfahren zubereitete Suppositorien ganz erheblich. Während beim erstern, wie schon ausgeführt, der Arzneistoff durch Einbettung in geraspelter Kakaobutter relativ ungleichmäßig verteilt wird, ist es möglich, bei der Bereitung durch Gießen den Arzneistoff, sei er fest, flüssig oder in wässeri-

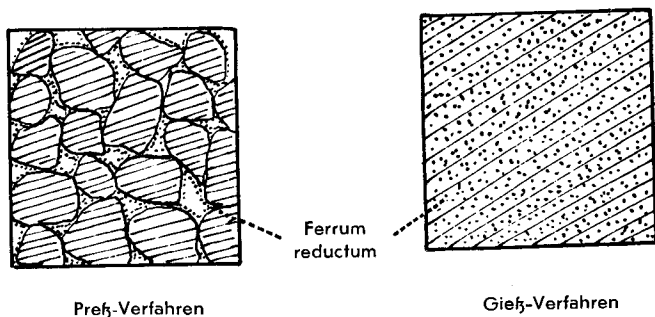
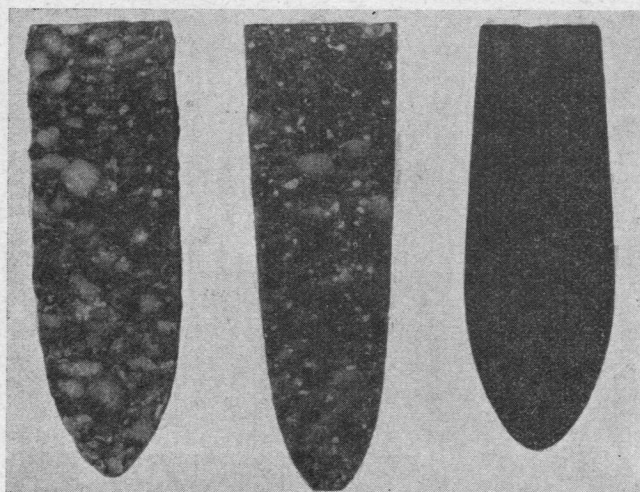


Abbildung 9

ger Lösung, sehr gleichmäßig in der Grundmasse zu suspendieren. Die nachfolgenden Skizzen und die photographische Aufnahme zeigen dies recht anschaulich.



gepreft

gepreft

gegossen

Abbildung 10

In dieser Beziehung verdient das Gießverfahren deutlich den Vorzug vor dem Pressen. Durch eine Entmischung der Suppositorienmasse beim Abteilen in Einzeldosen kann außerdem beim Pressen die gleichmäßige Verteilung der Arzneistoffe beeinträchtigt werden. Man muß berücksichtigen, daß sich die Suppositorienmasse beim Preßverfahren in der Art und Weise in einen Arzneistoff- und einen Grundmasse-reichern Anteil entmischen kann, daß beim Abteilen und Einfüllen der krümeligen Suppositorienmasse feinst gepulverter Arzneistoff in der Masse nach unten sickert, daher erst zuletzt eingefüllt wird und sich dann in den obern Suppositorienenden anreichert. Unsere Versuche mit Suppositorien, hergestellt mit gewöhnlichen Suppositorienpressen, bestätigten, daß diese Entmischung der Masse während des Arbeitsganges häufig eintritt. Bei Düsenpressen ist dieser Nachteil viel geringer. Doch auch beim Gießverfahren besteht die Gefahr, und diese ist hier bedeutend größer, daß sich in der geschmolzenen Suppositorienmasse während des Ausgießens und Erstarrens der Zäpfchen suspendierter Arznei-

stoff absetzen kann. Es liegt einerseits die Möglichkeit vor, daß die zuerst ausgegossene Masse weniger Arzneistoff aufweist, als die zuletzt eingefüllte, andererseits muß damit gerechnet werden, daß während des Erstarrens der ausgegossenen Suppositorien eine Sedimentierung innerhalb der einzelnen Zäpfchen auftreten kann, was zur Folge hat, daß die Suppositorienspitzen mehr Arzneistoff enthalten, als die obern Enden. Die Sedimentation kann also ebenfalls eine ungleichmäßige Verteilung der Arzneistoffe verursachen.

Die Sedimentierung der Arzneistoffe beim Gießverfahren hängt weitgehend von der Technik des Gießens ab. Die nachfolgend beschriebene Versuchsreihe stellte sich zur Aufgabe, festzustellen,

1. in welchem Maße die Sedimentierung mit dem Ueberhitzen und dem dadurch bedingten langsamern Erstarren der Kakaobutter zusammenhängt,
2. in welchem Maße die Ausgießtemperatur der Suppositorienmasse die Sedimentation beeinflusst.

Um diese für die Praxis wichtigen Fragen abzuklären, wurde den Versuchen folgende Rezepte zu Grunde gelegt und wie folgt vorgegangen:

Rp. Ferri reducti 0,5	Rp. Natrii hyposulfurosi 0,2
Olei Cacao ad 2,5	Olei Cacao ad 2,0
M.f.supp. D.t.d.No.XII.	M.f.supp. D.t.d.No.XII.

Korngröße des reduzierten Eisens: Viel kleiner als Sieb VII, mikroskopische Messungen der Teilchen bis 20μ Durchmesser.
 Korngröße des Natriumthiosulfats: 40% Sieb VI,
 60% Sieb VII,
 mikroskopische Messungen der Teilchen bis 180μ Durchmesser.

Je 12 Suppositorien jeder Verschreibung wurden hergestellt mit auf über 40° erhitzter (= überhitzter) und mit auf höchstens 35° erwärmter (= nicht überhitzter) Kakaobutter und bei A) 35° , B) 30° , C) 25° in die Gießformen ausgegossen. Das leichteste, das mittelgewichtige und das schwerste Zäpfchen jeder Serie wurde dann in 5 Querschnitte zerschnitten und analytisch bestimmt hinsichtlich

Gesamtgewicht in g

Wirkstoffgehalt (Fe oder $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) in g

Wirkstoffgehalt (Fe oder $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) in %.

Bestimmung des Eisengehaltes: Das Suppositorien-Teilstück wird in einem bei $103\text{--}105^\circ$ getrockneten, genau gewogenen Jenaer Glasfiltergerät G 4 zum Schmelzen gebracht und mit

Petroläther völlig fettfrei gewaschen. Nach dem Trocknen bei 103°—105° wird wieder genau gewogen und die Gewichtszunahme als Eisen berechnet.

Bestimmung des Natriumthiosulfatgehaltes: Das Suppositorien-Teilstück (genau gewogen) wird in einem Erlenmeyerkolben von 100 cm³ Inhalt mit Glasstopfen in 25 cm³ Petroläther gelöst und dieser Lösung 40 cm³ lauwarmes Wasser zugefügt. Unter häufigem und kräftigem Umschütteln wird mit 0,1 n Jodlösung bis zur gerade eintretenden Gelbfärbung der wässerigen Schicht oder bei Zusatz von Stärkelösung bis zur Blaufärbung titriert.

Der so ermittelte, prozentuale Wirkstoffgehalt, bezogen auf die Suppositorienmasse, gibt einen Einblick in die Sedimentationsverhältnisse. Ist er in den obern Schichten des Zäpfchens geringer und in den untern größer, als dem prozentualen Gehalt der Gesamtmasse entspricht, so hat eine mehr oder weniger große Sedimentation stattgefunden. Die aufgefundenen Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle als Beispiel und in der graphischen Darstellung gesamthaft enthalten. (Diagramm 7).

Tabelle 23.

Sedimentation bei Ferrum reductum- und Natrium hyposulfurosom-Suppositorien.

Ausgiesstemperatur 25°, Erwärmung der Kakaobutter auf 35°.

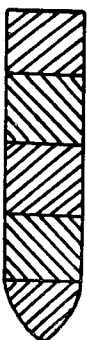
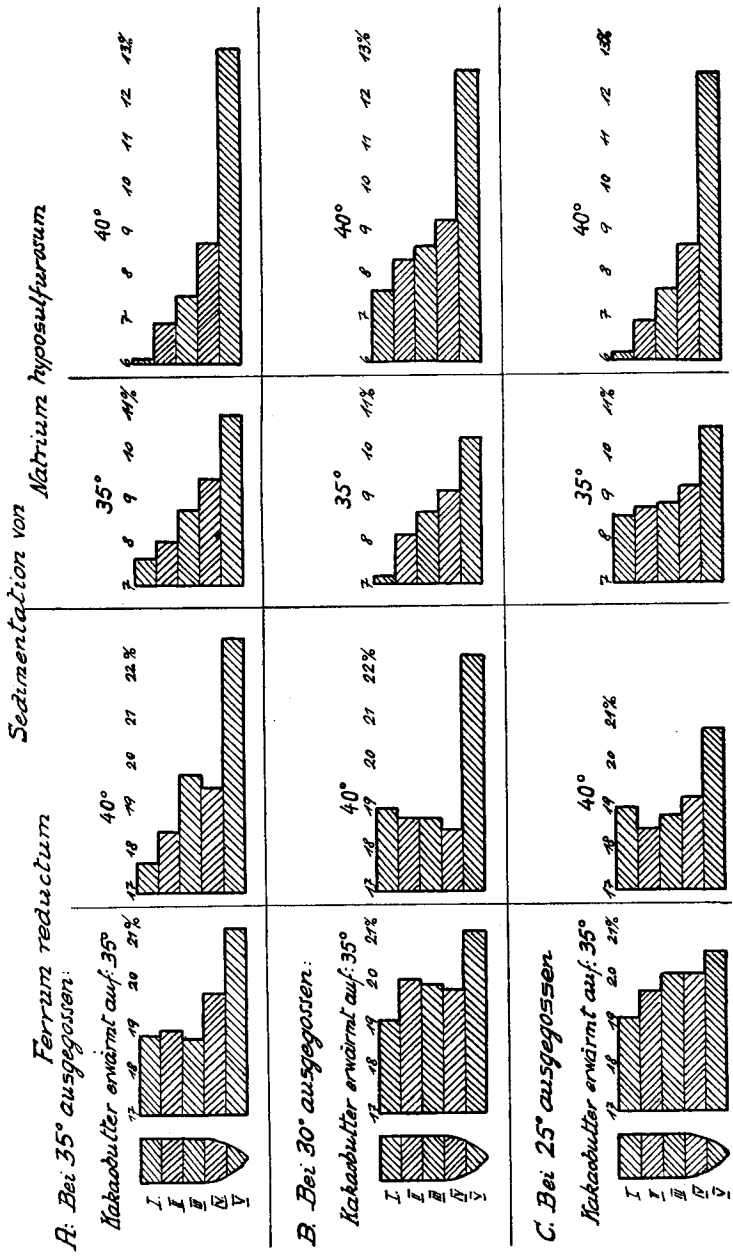
Schicht	Ferrum reductum in % der Grundmasse			Natrium hyposulfurosom in % der Grundmasse		
 I	19,3	19,1	19,1	7,5	8,5	9,6
II	19,0	19,7	19,4	8,3	8,7	10,1
III	19,7	20,1	19,4	8,5	8,8	10,7
IV	20,0	20,1	20,0	9,2	9,2	11,9
V	20,6	20,6	20,0	10,4	11,5	16,0
Durchschnitt	19,74	19,94	19,56	8,72	9,36	11,36

Diagramm 7.
Sedimentation bei Ferrum reductum- und Natrium hyposulfurosum-Suppositorien.



Die in Tabelle 23 im Einzelnen dargestellten Beispiele lassen eine sehr geringe Sedimentation des Eisens und eine bedeutend größere des Natriumthiosulfats innerhalb der Suppositorien feststellen. Dem Diagramm 7 kann entnommen werden, daß die Sedimentation eines festen Arzneistoffes deutlich abhängig ist von der Schmelztemperatur der Kakaobutter und von der Ausgießtemperatur der Suppositorienmasse. Durchwegs geben die auf 40° erwärmten Proben eine stärkere Sedimentation, als die nur auf 35° erwärmten, und weisen nach unsern in andern Zusammenhänge gemachten Erfahrungen eine größere Erstarrungsdauer und damit eine größere Sedimentationszeit auf. Bezüglich der Ausgießtemperatur ergibt sich praktisch bei allen Versuchen, daß mit ihrer Abnahme auch die Sedimentation geringer wird, weil mit sinkender Ausgießtemperatur die Erstarrungsdauer kürzer wird und die Viskosität der flüssigen Kakaobutter zunimmt. Die günstigsten Bedingungen werden geschaffen, wenn die Schmelztemperatur möglichst unterhalb 35° liegt und die Ausgießtemperatur so tief als möglich gehalten wird. Je nach der Art und Menge des Arzneistoffes kann eine Ausgießtemperatur von 24°—26° eingehalten werden. Wird so gearbeitet, so läßt sich die Sedimentation unterhalb dem im Versuch C) bei 35° bestimmten Maß halten.

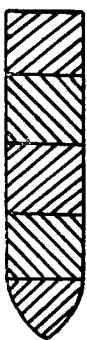
Wichtig ist bei den beiden Versuchsreihen ferner die Feststellung, daß das spezifisch leichtere Natriumthiosulfat durchwegs rascher sedimentierte und daher größere Gehalte in den Spitzen der Suppositorien aufwies. Der Unterschied muß allein auf die verschiedene Korngröße der beiden Pulver zurückgeführt werden. Während das Eisen in sehr feiner Verteilung vorlag (maximal 20 μ Durchmesser), war die Feinheit des Natriumthiosulfats mit Teilchengrößen bis zu 130 μ weit geringer. Es muß daraus geschlossen werden, daß die Sedimentation beim Gießverfahren in erster Linie von der Korngröße der Arzneistoffe abhängt, und daß durch eine sehr feine Verreibung der Wirkstoffe die beste Voraussetzung für deren gleichmäßige Verteilung geschaffen wird. Wir haben somit auch hinsichtlich einer möglichst weitgehenden Vermeidung einer Sedimentation alles Interesse, feste Arzneistoffe in sehr feinem Feinheitsgrad nach dem Gießverfahren in Suppositorien zu verarbeiten.

Die Verteilung des Arzneistoffes innerhalb eines Suppositoriums war auch beim Preßverfahren zu untersuchen. Während des Mischens des festen Arzneistoffes mit dem geraspelten Oleum Cacao kann eine mehr oder weniger einheitliche mengenmäßige Verteilung erreicht werden. Sobald aber die Suppositorienmasse in die einzelnen Dosen abgeteilt

werden muß, besteht die Möglichkeit einer teilweisen Entmischung, weil die spezifisch schwerere Arzneisubstanz sich vom geraspelten Kakaofett ablöst und in die untern Teile der abgeteilten Masse zu liegen kommt. Beim Einfüllen der krümeligen Masse in die Preßform sickern die feinen Arzneistoffe durch die Einfüllbewegung auf den Boden des Pulverschiefers, während die gröbern Fettschollen zuerst in die Presse gelangen. Auf diese Weise enthalten die Spitzen gepreßter Suppositorien im allgemeinen weniger Arzneistoff als die obern Schichten, wo die Verteilung der Wirkstoffe jedoch auch recht ungleichmäßig und zufällig ausfällt. Die Untersuchungsergebnisse, die sich in Tabelle 24 vorfinden, bestätigen diese Auffassung.

Tabelle 24.

Verteilung von Ferrum reductum und Natrium hyposulfurosum in gepressten Suppositorien (gewöhnliche Pressvorrichtung).

Schicht	Ferrum reductum in % der Suppositorienmasse			Natrium hyposulfurosum in % der Suppositorienmasse		
 I	23,2	17,9	22,8	9,5	9,5	7,2
II	21,1	18,7	26,1	8,8	8,2	7,5
III	19,7	19,6	23,1	11,6	9,9	10,3
IV	18,0	17,7	20,1	9,1	8,1	10,2
V	14,9	18,2	14,1	6,4	6,1	9,7
Durchschnitt	19,3	18,5	21,3	9,0	8,3	9,0

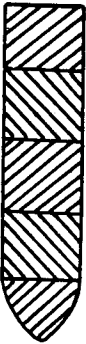
Eine ganze Reihe von weitem Untersuchungen ergaben dasselbe Bild: Beim Abteilen der einzelnen Suppositorien-gewichte und beim Einfüllen in die Preßformen tritt innerhalb eines Suppositoriums eine starke und im allgemeinen weitgehendere Trennung ein, als wir sie beim sachgemäßen Gießen von Suppositorien wahrnehmen müssen.

Die weitaus beste Verteilung des Arzneistoffes innerhalb eines Zäpfchens ergibt das kombinierte Schmelz-Preßverfahren. Dabei wird die Suppositorienmasse durch Schmelzen

und nachheriges Kaltrühren gewonnen, während die Suppositorien durch Pressen der Masse in einer Düsenpresse geformt werden. (Siehe Tabelle 25).

Tabelle 25.

Verteilung der Arzneistoffe in Suppositorien, die nach dem Schmelzpressverfahren hergestellt wurden.

Schicht	Ferrum reductum in % der Suppositorienmasse			Natrium hyposulfurosum in % der Suppositorienmasse			
	I	19,97	20,06	20,01	9,7	9,3	9,4
	II	20,02	21,08	20,04	9,2	9,1	9,4
	III	19,94	19,77	19,88	9,5	9,6	9,4
	IV	20,24	20,16	20,82	9,5	9,2	9,5
	V	20,07	19,80	19,94	9,8	9,6	9,8
Durchschnitt	20,03	20,19	20,14	9,55	9,37	9,53	

Die Gleichmäßigkeit der Verteilung der Arzneistoffe in dieser Untersuchungsreihe ist auffallend und hervorragend.

Ein Vergleich der größten prozentualen Abweichung von der mittleren Verteilung von Ferrum reductum und von Natrium hyposulfurosum in Suppositorien ergibt für die verschiedenen Herstellungsverfahren folgendes Bild:

Tabelle 26.

Grösste prozentuale Abweichung von der mittleren Verteilung von Ferrum reductum und Natrium hyposulfurosum in Suppositorien.

Herstellungsverfahren	Ferrum reductum Grösste Abweichung		Natrium hyposulfurosum Grösste Abweichung	
	-	+	-	+
Gießverfahren	3,5 ⁰ / ₁₀₀	3,1 ⁰ / ₁₀₀	13,5 ⁰ / ₁₀₀	26,6 ⁰ / ₁₀₀
Preßverfahren	20,4 ⁰ / ₁₀₀	16,8 ⁰ / ₁₀₀	25,2 ⁰ / ₁₀₀	20,7 ⁰ / ₁₀₀
Schmelz-Preßverfahren	1,3 ⁰ / ₁₀₀	2,9 ⁰ / ₁₀₀	2,6 ⁰ / ₁₀₀	2,7 ⁰ / ₁₀₀

Auch nach diesem Gesichtspunkte ergibt sich die gewohnte Reihenfolge in der Eignung der Herstellungsverfahren: Das Schmelzpreßverfahren weist die weitaus geringste Abweichung von der mittleren Verteilung auf, das Gießverfahren liefert bei Arzneistoffen mit sehr feiner Korngröße (Ferrum reductum) sehr gute, mit gröberer Korngröße rasch sich verschlechternde Ergebnisse, und das gewöhnliche Preßverfahren zeigt unregelmäßige und große Abweichungen.

Zusammenfassend läßt sich nach den Untersuchungen über die Verteilung der Arzneistoffe feststellen, daß das Schmelzpreßverfahren die andern Zubereitungsarten bei weitem übertrifft, daß das Gießen bei sachgemäßem Arbeiten und bei feiner Korngröße der Arzneistoffe (mindestens Sieb VI) gute Resultate zeigt und dem gewöhnlichen Preßverfahren überlegen ist.

B. Dosierungsgenauigkeit der Arzneistoffe in den verschieden hergestellten Suppositorien.

Das Herstellungsverfahren einer Arzneiform, die durch Abteilen der Grundmasse in Einzeldosen zubereitet wird (Pille, Pulver, Stuhlzäpfchen, Tablette etc.) muß Gewähr dafür bieten, daß der Arzneistoff gleichmäßig verteilt wird, sodaß die Dosierung der Wirkstoffe einheitlich und genau erfolgt. Diese Forderung muß auch für Suppositorien erhoben werden, weil in dieser Arzneiform häufig stark und sehr stark wirkende Arzneimittel verabreicht werden. Die Dosierungsgenauigkeit kann sich auf das Gesamtgewicht der einzelnen Suppositorien, wie auch auf den im Zäpfchen verarbeiteten Arzneistoff beziehen. Wichtig ist vor allem die Dosierungsgenauigkeit des Wirkstoffes. Unter der Voraussetzung, daß der Arzneistoff in der Grundmasse gleichmäßig verteilt ist, kann aus der Dosierungsgenauigkeit des Gesamtgewichtes auf diejenige des Arzneistoffes geschlossen werden. Dieser Fall tritt aber, genau genommen, nur beim Auflösen des Medikamentes in der Kakaobutter ein.

Die Dosierungsgenauigkeit kann wie folgt bestimmt und berechnet werden:

- a. Als größte prozentuale Abweichung des Arzneistoff- und Arzneiform-Gewichtes vom Sollgehalt,
- b. Als größte prozentuale Abweichung des Arzneistoff- und Arzneiform-Gewichtes vom Mittelgewicht,
- c) Als mittlere Abweichung vom Mittelgewicht der Arzneiform oder Sollgewicht des Arzneistoffes, nach der Formel:

$$mA = \sqrt{\frac{d^2}{n}}$$

mA = mittlere Abweichung in mg.

d = Abweichung des Gesamtgewichtes, resp. Arzneistoffgehaltes jedes der Bestimmung unterworfenen Zäpfchens vom Mittelgewicht in mg.

d^2 = Summe der einzelnen quadrierten Abweichungen,
 n = Anzahl der Bestimmungen.

Diese Berechnungsformel liefert den mittlern Fehler in mg. Das Schlußresultat wird in % des Mittelgewichtes ausgedrückt.

1. Preßverfahren.

a. Abteilen der gleichmäßig gemischten Suppositorienmasse nach dem Augenmaß, Pressen mit der Jenny-Handpresse.

b. Abteilen der gleichmäßig gemischten Suppositorienmasse mit der Rezepturwaage, Pressen mit der Jenny-Handpresse.

2. Gießverfahren.

a. Als Suspension. Die fein pulverisierten Arzneistoffe wurden in flüssiger Kakaobutter suspendiert und bei 25° ausgegossen. Der Verdrängungsfaktor für die Arzneistoffe wurde berücksichtigt.

b. Als Emulsion. Eine Lösung von Natriumthiosulfat in Wasser wurde verarbeitet.

c. Als Lösung. Prokain wurde in flüssiger Kakaobutter gelöst.

3. Schmelz-Preßverfahren.

Abteilen und Pressen der geschmolzenen und darauf kaltgerührten Suppositorienmasse mit der Engler-Düsenpresse.

Den Untersuchungen wurden die auf S. 99 angeführten Rezepte 1 und 2 und das folgende Rezept 3 zu Grunde gelegt:

Rp. Procaini 0,2
 Olei Cacao 2,0
 M.f.supp. D.t.d. No.XII.

Bestimmung der Prokainbase: Ein Suppositorium (genau gewogen) wurde in einem Erlenmeyerkolben mit Glasstopfen in 10 cm³ Petroläther gelöst, mit 10 cm³ Weingeist und 20 cm³ Wasser von 25° und 10 Tropfen Methylrot versetzt und unter kräftigem Schütteln mit 0,1 n-Salzsäure bis zur Rotfärbung titriert.

1 cm³ 0,1 n-HCl = 0,023618 g Prokain

Um die erforderlichen Unterlagen für die Berechnung der Dosierungsgenauigkeit zu erhalten, wurde so vorgegangen, daß je 12 Suppositorien hergestellt und hinsichtlich Gesamtgewicht und Gehalt an Arzneistoff bestimmt wurden. Die errechneten Resultate sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 27.

Dosierungsgenauigkeit des Gesamtgewichtes der nach verschiedenen Verfahren hergestellten Arzneiform.

Herstellungsverfahren	Arzneistoff	Größte prozentuale Abweichung vom Mittelgewicht		Mittl. Abw. vom Mittelgewicht
1. Pressen a. Abteilen nach Augenmaß	Ferrum reductum	- 5,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 3,4 ⁰ / ₁₀₀	2,95 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	- 5,2 ⁰ / ₁₀₀	+ 4,4 ⁰ / ₁₀₀	2,81 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	- 5,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 4,8 ⁰ / ₁₀₀	3,54 ⁰ / ₁₀₀
b. Abteilen durch Wägen	Ferrum reductum	- 2,4 ⁰ / ₁₀₀	+ 1,8 ⁰ / ₁₀₀	1,36 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	- 2,1 ⁰ / ₁₀₀	+ 2,6 ⁰ / ₁₀₀	1,51 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	- 1,7 ⁰ / ₁₀₀	+ 1,4 ⁰ / ₁₀₀	1,01 ⁰ / ₁₀₀
c. Düsenpresse	Ferrum reductum	- 0,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,7 ⁰ / ₁₀₀	0,47 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	- 0,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,3 ⁰ / ₁₀₀	0,22 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	- 0,4 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,5 ⁰ / ₁₀₀	0,28 ⁰ / ₁₀₀
2. Gießen a. Suspension b. Emulsion c. Lösung	Ferrum reductum	- 0,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,5 ⁰ / ₁₀₀	0,40 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	- 0,4 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,9 ⁰ / ₁₀₀	0,54 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	- 2,0 ⁰ / ₁₀₀	+ 3,0 ⁰ / ₁₀₀	1,40 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	- 0,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,5 ⁰ / ₁₀₀	0,34 ⁰ / ₁₀₀
3. Schmelzpreßverfahren	Ferrum reductum	- 0,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,8 ⁰ / ₁₀₀	0,46 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	- 0,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,6 ⁰ / ₁₀₀	0,29 ⁰ / ₁₀₀

Die Dosierungsgenauigkeit des Gesamtgewichtes der Suppositorien ist weitgehend abhängig vom Herstellungsverfahren. Die besten Resultate erhalten wir beim Schmelzpreßverfahren, dann folgen das Gießverfahren und schließlich das gewöhnliche Preßverfahren. Diese Untersuchungen zeigen somit, daß bei sachgemäßem Arbeiten das Gießverfahren besser dosiert, als das gewöhnliche Preßverfahren, wie es in der Rezeptur geübt wird. Als Ursache dieser Unterschiede sind Entmischungsmöglichkeiten beim Abteilen der Einzeldosen und die Genauigkeit der Abteilmethode an sich anzuführen. Beim Arbeiten mit den auto-

Tabelle 28.

Dosierungsgenauigkeit des Arzneistoffes in nach verschiedenen Verfahren hergestellten Suppositorien.

Herstellungsverfahren	Arzneistoff	Größte prozentuale Abweichung vom Sollgewicht		Mittl. Abweichung v. Sollgewicht
1. Pressen a. Abteilen nach Augenmaß	Ferrum reductum	— 10,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 15,0 ⁰ / ₁₀₀	9,15 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	— 28 ⁰ / ₁₀₀	+ 20,0 ⁰ / ₁₀₀	15,2 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	— 13,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 4,5 ⁰ / ₁₀₀	7,5 ⁰ / ₁₀₀
b. Abteilen durch Wägen	Ferrum reductum	— 9,6 ⁰ / ₁₀₀	+ 1,8 ⁰ / ₁₀₀	6,0 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	— 24 ⁰ / ₁₀₀	+ 3,5 ⁰ / ₁₀₀	10,0 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	— 16,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 9,0 ⁰ / ₁₀₀	6,8 ⁰ / ₁₀₀
c. Düsenpresse	Ferrum reductum	— 6,0 ⁰ / ₁₀₀	+ 1,4 ⁰ / ₁₀₀	2,9 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	— 8,0 ⁰ / ₁₀₀	+ 8,5 ⁰ / ₁₀₀	6,3 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	— 18 ⁰ / ₁₀₀	+ 15 ⁰ / ₁₀₀	9,5 ⁰ / ₁₀₀
2. Gießen a. Suspension b. Emulsion c. Lösung	Ferrum reductum	— 9,0 ⁰ / ₁₀₀	+ 1,4 ⁰ / ₁₀₀	2,9 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	— 8,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 6,5 ⁰ / ₁₀₀	4,1 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	— 3,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 3,0 ⁰ / ₁₀₀	2,4 ⁰ / ₁₀₀
	Procainum	— 1,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,5 ⁰ / ₁₀₀	1,1 ⁰ / ₁₀₀
3. Schmelzpreßverfahren	Ferrum reductum	— 1,8 ⁰ / ₁₀₀	+ 1,4 ⁰ / ₁₀₀	1,04 ⁰ / ₁₀₀
	Natrium hypofulfurosum	— 4,5 ⁰ / ₁₀₀	+ 0,5 ⁰ / ₁₀₀	2,17 ⁰ / ₁₀₀

Fassen wir die Werte der Tabellen 27 und 28 zusammen, so erhalten wir von der Leistungsfähigkeit der verschiedenen Herstellungsverfahren folgendes Bild:

	Dosierungsgenauigkeit der Arzneiform. Mittlere Abweichung	Dosierungsgenauigkeit d. Arzneistoffes. Mittlere Abweichung
1. Preßverfahren		
a. Abteilen durch Augenmaß	3,10 ⁰ / ₁₀₀	10,62 ⁰ / ₁₀₀
b. Abteilen durch Wägen	1,29 ⁰ / ₁₀₀	7,60 ⁰ / ₁₀₀
c. Düsenpresse	0,32 ⁰ / ₁₀₀	6,23 ⁰ / ₁₀₀
2. Gießen	0,67 ⁰ / ₁₀₀	3,45 ⁰ / ₁₀₀
3. Schmelzpreßverfahren	0,37 ⁰ / ₁₀₀	1,60 ⁰ / ₁₀₀

matisch abteilenden Düsenpressen ist kaum mit einer wesentlichen Entmischung der Suppositorienmasse zu rechnen, außerdem ist ihre Abteilungs-genauigkeit sehr gut. Beim Gießen und Pressen mit gewöhnlichen Pressen dagegen besteht während des Abteilens die Möglichkeit einer teilweisen Ent-

mischung der Masse, ferner ist zu berücksichtigen, daß die Abteilungs Genauigkeit von der Dosierungs Genauigkeit der Gießformen und der Abteil Genauigkeit beim Wägen, resp. Abteilen nach dem Augenmaß abhängig ist. Diese letztgenannte Abteilmethode der Rezeptur ist verwerflich, sie gibt unhaltbare, fehlerhafte Resultate. Das Pressen mit gewöhnlichen Pressen verursacht überdies mehr oder weniger große Verluste, die durch den Preßvorgang selbst und durch das Kleben an der Form bedingt werden.

Bei der Dosierungs Genauigkeit des Arzneistoffes in Suppositorien liegen die Verhältnisse prinzipiell gleich wie bei der Dosierungs Genauigkeit des Gesamtgewichtes. Die Reihenfolge der Eignung der Verfahren bleibt sich gleich: Schmelzpreßverfahren, Gießen, Preßverfahren mit Düsenpresse und Preßverfahren mit gewöhnlichen Suppositorienpressen. Es zeigt sich als Unterschied lediglich, daß die Düsenpresse nur nach dem Schmelzpreßverfahren vorzügliche Resultate liefert, während diese Presse die krümelig verarbeitete Suppositorienmasse nicht mehr so genau dosiert. Die Ursachen, welche zu einer ungenügenden Dosierungs Genauigkeit des Arzneistoffes führen, sind bereits im vorstehenden Abschnitt angeführt. Beim Vergleich der Dosierungs Genauigkeit des Gesamtgewichtes und des Arzneistoffes fällt vor allem auf, daß der Arzneistoff ganz erheblich schlechter dosiert wird. Es darf daher, vielleicht mit Ausnahme des Schmelzpreßverfahrens, nicht von der Dosierungs Genauigkeit des Gesamtgewichtes auf diejenige des Arzneistoffes geschlossen werden.

C. Aussehen der Suppositorien.

Eine keineswegs belanglose Bedeutung muß dem Aussehen der Suppositorien beigemessen werden. Früher war man beim Zubereiten der Suppositorien in der Hauptsache bestrebt, „schöne“ Zäpfchen herzustellen. Heute sind wichtigere Gesichtspunkte maßgebend, aber dennoch gehört das gute Aussehen zu den Forderungen, die an Suppositorien gestellt werden müssen. Wohl das beste Aussehen mit glänzender Oberfläche erzielt man beim Gießverfahren. Die Anwendung von Seifengeist nimmt aber den Zäpfchen den Glanz, und bei unrichtigem Arbeiten lassen sich oft nicht alle Zäpfchen vollständig unversehrt der Form entnehmen. Auch hier zeigt sich der große Unterschied in den Resultaten, die bei richtigem oder falschem Arbeiten erhalten werden. Die Zäpfchen der Düsenpresse weisen ein befriedigendes bis schönes Aussehen auf, was bei Verwendung von gewöhnlichen Pressen

selten der Fall ist, besonders wenn gefärbte Arzneistoffe zur Verarbeitung gelangen. Wie die Abbildung 10 zeigt, sind die gepreßten Suppositorien oft sehr fleckig im Aussehen. Ferner ist zu erwähnen, daß mit dem Preßverfahren die für die Einführung in den Mastdarm sehr zweckmäßige Torpedoform nicht hergestellt werden kann. Das Gießverfahren verdient daher in Bezug auf das Aussehen und die zweckmäßigste Form unbedingt den Vorzug.

D. Bruchfestigkeit der Suppositorien.

Alle durch Pressen aus einer krümeligen Masse hergestellten Suppositorien zeigen den Nachteil, umso brüchiger zu sein, je mehr feste Arzneistoffpulver sie enthalten. Diese unerwünschte Eigenschaft fällt beim Gießen und teilweise beim Pressen einer geschmolzenen und kaltgerührten Masse weg.

E. Zeitbedarf für die Herstellung der Suppositorien.

Die Zeit, die zur Herstellung von Zäpfchen beansprucht wird, mag in einzelnen Fällen oft eine wichtige Rolle spielen. Im allgemeinen ist diese beim Preßverfahren mit der Düsenpresse am kürzesten, beim Gießen am längsten. Doch kann gerade beim Gießverfahren Übung und Fertigkeit sehr viel herausholen, und wenn letzteres mit der richtigen Technik ausgeführt wird, steht es in Bezug auf den Zeitbedarf dem Pressen kaum nach. Bei unsachgemäßem Arbeiten hingegen kann außerordentlich viel Zeit verloren gehen, bis die Suppositorien hart werden, und auch dann kleben sie oft noch sehr stark und lassen sich nur unvollständig der Form entnehmen, sodaß der Rat eines Praktikers sicherlich nicht ganz unbegründet war, als er sagte⁸³: Wenn die Kakaobutter überhitzt wurde, ist es gut, sie beiseite zu stellen und von neuem zu beginnen.

F. Haltbarkeit der gepreßten und gegossenen Suppositorien.

Wir versuchten die Haltbarkeit von Suppositorien zu prüfen, die durch Pressen oder Gießen zubereitet worden waren, um zu erfahren, ob eine Zubereitungsart diesbezüglich einen Vorteil aufweist. Man kann z. B. vermuten, daß beim Preßverfahren eingeführte Luft eine raschere Zersetzung durch Oxydation herbeiführt, als beim Gießen. Die Zäpfchen wurden in Suppositorienschachteln aus Karton aufbewahrt und

nach bestimmten Zeitabständen der Kreisreaktion¹⁰⁸ und der Peroxydasereaktion nach W. Halden und A. Grün¹⁰¹ unterworfen. Nach 3 Monaten ließ sich bei keinem Zäpfchen eine Zersetzung feststellen, nach 6 Monaten wurde bei den gepreßten Zäpfchen teilweise ein schwacher Beginn des Verderbens wahrgenommen, der nach 9 Monaten etwas stärker geworden war. Bei gegossenen Zäpfchen war nach 9 Monaten kaum eine Veränderung festzustellen. Gegossene Zäpfchen sind demnach haltbarer als gepreßte.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Werden die untersuchten Herstellungsverfahren hinsichtlich Verteilung und Dosierungsgenauigkeit der Arzneistoffe, Aussehen, Bruchfestigkeit, Zeitbedarf für die Herstellung und Haltbarkeit der gewonnenen Suppositorien miteinander verglichen, so erweisen sich das Schmelzpreßverfahren und das Gießverfahren dem Preßverfahren in sehr wichtigen Eigenschaften überlegen. Auf alle Fälle ist das Gießverfahren, wenn es technisch gut beherrscht wird, dem Preßverfahren in keiner Weise unterlegen. Da es außerdem das überall anwendbare Verfahren ist, also auch für die Herstellung wasserhaltiger Suppositorien sich eignet, geben wir ihm den Vorzug.

7. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS DER ART DER VERARBEITUNG DER ARZNEISTOFFE AUF DIE RESORPTION.

Die Schleimhaut des Mastdarmes vermag nach H. Meyer und R. Gottlieb¹⁵ lipoidlösliche und wasserlösliche Stoffe zu resorbieren, wobei die lipoidlöslichen im allgemeinen viel schneller und leichter aufgenommen werden, als die wasserlöslichen, weil die letzteren wahrscheinlich nur interzellulär, zwischen den Zellen hindurch, die ersteren aber auch noch intrazellulär, durch die Zellen selbst, resorbiert werden. R. Rapp¹⁰² wies daraufhin, daß für die Resorption von wasserlöslichen Stoffen die Anwesenheit von Wasser von großer Bedeutung sein kann. In Selbstversuchen wies er nach, daß Methylenblau durch die Darmschleimhaut am schnellsten resorbiert wird, wenn dieser Stoff in Lösung als Klystier verabreicht wird, und daß bei Anwendung von Suppositorien eine wasserlösliche Grundmasse (Glyzeringelatine) eine raschere Resorption ermöglicht, als eine wasserunlösliche (Kakaobutter). Er empfiehlt daher, Arzneistoffe bei rektaler Applikation nicht trocken mit Kakaobutter zu

mischen, sondern wenn möglich, diese in Lösung zu bringen oder mit einer geeigneten Flüssigkeit anzureiben, um auf diese Weise eine beschleunigte Resorption der Arzneistoffe zu erzielen. Nach E. Schroff⁵¹ wird Kakaobutter von der Darmschleimhaut nicht aufgenommen und vom Körper wieder unverändert ausgeschieden. Die in einem Suppositorium enthaltenen Arzneistoffe müssen folglich, insofern sie nicht in der Kakaobutter gelöst sind, aus der Grundmasse herausgelöst werden, was Zeit und Arbeit beansprucht, weil die im Darm verflüssigte Kakaobutter die Substanzen mit Fett umhüllt und sie dadurch der Berührung mit den wässerigen Körperflüssigkeiten der Darmschleimhaut entzieht. Es liegt die Vermutung nahe, daß dadurch die Resorption der Arzneistoffe beträchtlich verzögert wird. Kakaobutter weist aber in anderer Hinsicht so bedeutende Vorteile auf, daß sie bis heute die gebräuchlichste Suppositorienmasse geblieben ist. E. Schroff⁵¹ bemerkt, daß es in der Hand des Herstellers liege, dieser nachteiligen Eigenschaft der Kakaobutter zu begegnen, indem er die technische Verarbeitung der Arzneistoffe mit Kakaobutter unter Zuhilfenahme von Wasser und eines Emulgators so vornehme, daß ein ganz bestimmtes Phasensystem entstehe. Er äußerte den Vorschlag, den Wirkstoff in Wasser gelöst oder aufgeschwemmt mit Hilfe von Emulgatoren in Kakaobutter derart zu verarbeiten, daß das Fett mit der Darmschleimhaut möglichst nicht in Berührung kommt, um dem Arzneimittel die Möglichkeit zu geben, unmittelbar an die Darmschleimhaut zu gelangen. Dieses Ziel soll erreicht werden durch die Verwendung von Emulgatoren, die Oel/Wasser-Emulsionen bilden, bei welcher die Kakaobutter als feine Tröpfchen in fein verteiltem Zustand in der wässerigen Flüssigkeit verteilt und als disperse Phase von der wässerigen Flüssigkeit als geschlossene Phase umgeben ist. Als reizlosen Emulgator, der diese Systembildung, wenn nicht im Suppositorium selbst, so doch bei der Anwendung im Mastdarm bewirke, wählte er Lezithin. Soll andererseits eine Resorption von Substanzen vermieden werden, z. B. bei Lokalwirkung, dann müssen Emulgatoren zur Anwendung kommen, die eine Wasser/Oel-Emulsion erzeugen, sodaß die Wassertröpfchen vom Fett umgeben sind, wodurch die Resorption verzögert werden soll. Für diesen Zweck sei Cholesterin geeignet. Diese Erwägungen prüfte er anschließend auf ihre Richtigkeit, indem er in Selbstversuchen die Resorptionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in auf verschiedene Art hergestellten Suppositorien zu erfassen und zu vergleichen suchte. Als Arzneistoffzusätze benutzte er Natriumsalizylat und Natriumjodid, welche sich leicht

und in äußerst geringen Mengen im Harn nachweisen lassen. Als Maß der Resorptionsgeschwindigkeit bestimmte er die Zeit, die von der Verabreichung der Suppositorien bis zum Beginn des ersten Auftretens der Salizylsäure oder des Jods im Urin verstrich. Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die Resorptionsbedingungen dieser nach bestimmten Gesichtspunkten zubereiteten Suppositorien.

Tabelle 29.

Resorptionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen, die als verschiedene Systeme verarbeitet in Suppositorien vorlagen.

Wirkstoff	Suspension	Quasi-Emulsion	Wasser/Oel-Emulsion	Oel/Wasser-Emulsion
Natriumsalizylat	36 Min.	36 Min.	35 Min.	25 Min.
Natriumjodid	20 Min.	20 Min.	19 Min.	13 Min.

Nach diesen Ergebnissen hat die Anwesenheit von Wasser allein, entgegen den Erwartungen, keine Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit zur Folge; diese wird erst durch die Zugabe von Lezithin günstig beeinflusst. Ferner verzögert die Zugabe von Cholesterin die Resorption in keiner Weise. Es ist dabei zu bemerken, daß Natriumsalizylat und Natriumjodid sich durch eine hohe Wasserlöslichkeit auszeichnen und daher sehr rasch resorbiert werden. Nach der Applikation der ungelösten Substanzen in Form einer Suspension ist daher anzunehmen, daß der Uebergang in den Körper im Vergleich zu den gelösten Substanzen sich kaum oder nur unwesentlich hinausschiebt. Hinsichtlich des Eintritts der Ausscheidung im Harn konnte in der Tat kein großer Unterschied beobachtet werden, ob der Arzneistoff in gelöster oder ungelöster Form vorlag.

Um einen tatsächlichen Vorteil, der durch das Lösen der Arzneimittel oder auch nur durch die Anwesenheit von Wasser erzielt wird, feststellen zu können, schien es angezeigt, die Untersuchungen mit einem leicht- und einem schwerlöslichen Arzneistoff durchzuführen. Um gleichzeitig einen unmittelbaren Vergleich zwischen einem leicht- und einem schwerlöslichen Stoff zu ermöglichen, haben wir neben Natriumsalizylat auch die schwer wasserlösliche Salizylsäure für die Prüfung der Resorptionsgeschwindigkeit herangezogen, da die Salizylkomponente beider Stoffe durch das gleiche Nachweisverfahren erfaßt wird. Die Herstellung der Suppo-

sitorien wurde nach den vier möglichen Verteilungssystemen vorgenommen:

- a) indem der Arzneistoff (Natriumsalicylat oder Salizylsäure) feinst gepulvert in flüssiger Kakaobutter suspendiert wurde (Suspension),
- b) indem der Arzneistoff in wenig Wasser gelöst (Natriumsalicylat) oder wenigstens fein angerieben wurde (Salizylsäure) (Quasi-Emulsion),
- c) indem der gelöste oder angeriebene Arzneistoff mit Cholesterin als Emulgator in eine Wasser/Oel-Emulsion überführt wurde (echte Emulsion),
- d) indem der gelöste oder angeriebene Arzneistoff mit Lezithin und flüssiger Kakaobutter zu einer Oel/Wasser-Emulsion verarbeitet wurde (echte Emulsion).

Tabelle 30.

Einfluss der Verarbeitung der Arzneistoffe auf die Resorption.

System	Arzneistoff	Zeit des ersten Nachweises
a) Suspension	Natrium salicylicum 0,2 Oleum Cacao ad 2,0	16 Minuten
	Acidum salicylicum 0,2 Oleum Cacao ad 2,0	38 Minuten
b) Quasi-emulsion	Natrium salicylicum 0,2 Aqua destillata 0,3 Oleum Cacao ad 2,0	15 Minuten
	Acidum salicylicum 0,2 Aqua destillata 0,3 Oleum Cacao ad 2,0	36 Minuten
c) Wasser/Oel-emulsion	Natrium salicylicum 0,2 Aqua destillata 0,3 Cholesterinum 0,04 Oleum Cacao ad 2,0	12 Minuten
	Acidum salicylicum 0,2 Aqua destillata 0,3 Cholesterinum 0,04 Oleum Cacao ad 2,0	29 Minuten
d) Oel/Wasser-emulsion	Natrium salicylicum 0,2 Aqua destillata 0,3 Lecithinum 0,04 Oleum Cacao ad 2,0	11 Minuten
	Acidum salicylicum 0,2 Aqua destillata 0,3 Lecithinum 0,04 Oleum Cacao ad 2,0	20 Minuten

Der Nachweis der Salizylsäure erfolgte mit Ferrichlorid. Der nach bestimmten Zeitabständen ausgeschiedene Harn wurde mit 3—5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit $1\frac{1}{2}$ —2 cm³ Petroläther während 2 Minuten ausgeschüttelt, die gebildete Emulsion mit wenigen Tropfen Alkohol zerstört, der Petroläther wasserfrei abgossen und in einem Reagensglas von 7—8 mm Durchmesser mit 1 Tropfen Ferrichlorid Reagens 1+99 versetzt. Der Beginn des Auftretens einer schwachen rotvioletten Farbe galt als positiver Nachweis.

Beim Vergleichen der Resultate erkennen wir, daß leicht wasserlösliche Stoffe rasch in den Körper übergehen, schwerlösliche bedeutend langsamer. Zudem wird die Vermutung, daß die Art der Verarbeitung der Arzneistoffe sich in bestimmter Weise auswirkt, bestätigt. Die Suspendierung der festen Substanzen zeigte erwartungsgemäß die langsamste Resorption, da die Arzneistoffe zuerst gelöst werden müssen. Auffallend ist hingegen die Feststellung, daß die Anwesenheit von Wasser allein kaum eine Beschleunigung zur Folge hat. Die Ansicht, daß wenigstens bei schwerlöslichen Stoffen die Verwendung von Wasser sehr ratsam sei, wird damit nicht bekräftigt. Das Heranziehen eines Lösungsmittels gestaltet demnach die Resorption kaum günstiger, da leichtlösliche Arzneistoffe auch ohne Zusatz eines Lösungsmittels im Darm rasch in Lösung gehen, und schwerlösliche Substanzen, infolge der verhältnismäßig geringen Menge an Lösungsmitteln, welche die Herstellung von Suppositorien zuläßt, nur in sehr kleinem Maße gelöst werden. Der Zusatz von Emulgatoren erbrachte eine tatsächliche Steigerung der Resorptionsgeschwindigkeit, auch mit Cholesterin, bei welchem eine vermutete Verzögerung der Resorption, die durch das bewußte Einhüllen der Arzneistoffe durch flüssiges Kakaofett zustande kommen sollte, nicht nachgewiesen werden konnte. Im Gegenteil beschleunigt dieser Emulgator die Resorption in eindeutiger Weise. Den Erwartungen entsprechend verhielt sich das Lezithin, welches die günstigsten Resorptionsverhältnisse lieferte. Dieser Stoff kommt von den Emulgatoren bei der Herstellung von Suppositorien in erster Linie in Betracht.

Die Versuche haben gezeigt, daß die Art der Verarbeitung der Arzneistoffe in Suppositorien auf die Resorption einen beachtenswerten Einfluß ausübt. Wasser als Lösungsmittel in Abwesenheit von Emulgatoren zu gebrauchen, scheint keine besonderen Vorteile zu bieten. Eine andere Frage ist selbstverständlich die Verwendung eines Lösungsmittels, um durch das Auflösen eine weitgehendere und homogenere Verteilung des Arzneistoffs in der Grundmasse zu erreichen. Hingegen

ist der Zusatz eines Emulgators, vornehmlich von Lezithin, bei jenen Fällen angezeigt, bei welchen eine möglichst rasche Resorption gewünscht wird. Die Haltbarkeit solcher Suppositorien kann allerdings dadurch bedeutend herabgesetzt werden, was aus unsern diesbezüglichen Versuchen hervorging. (S. 121).

Bei der Zubereitung von Suppositorien im Preßverfahren ist es nicht möglich, das physikalische System nach Wunsch zu beeinflussen. Gepreßte Zäpfchen stellen immer eine Suspension fester Stoffe in Kakaobutter dar. Es besteht aber die Möglichkeit, eine Emulsion, gebildet aus flüssiger Kakaobutter und Arzneistofflösung kaltzurühren und die fest gewordene Masse anschließend mit einer Düsenpresse zu verpressen. Dabei kann das disperse System als Suspension, Quasi-Emulsion oder echte Emulsion gestaltet werden. Da das Gießverfahren die Darstellung aller dieser Systeme ohne weiteres gestattet, das Preßverfahren aber nicht, so ist, was die vorteilhafteste Beeinflussung der Resorption betrifft, das Gießen dem Pressen vorzuziehen.

Zusammenfassung: Die Art der Verarbeitung eines Arzneistoffes in Suppositorien übt einen bestimmten Einfluß auf dessen Resorptionsgeschwindigkeit aus. Durch geeignete Verarbeitung der Arzneistoffe kann die Resorption beschleunigt werden. Schwerlösliche Arzneistoffe sollen in sehr feiner Form verarbeitet werden, um eine rasche Lösung im Darm zu begünstigen. Lassen sich die Wirkstoffe in der Grundmasse lösen oder mit Hilfe von Lösungsmitteln und Emulgatoren in der Grundmasse in gelöster Form als Emulsion verarbeiten, dann soll das Lösen oder Emulgieren stets vorgenommen werden, denn es darf in diesem Falle mit einer rascheren Resorption und daher mit einer bessern Wirkung gerechnet werden, als wenn die Arzneistoffe im Suppositorium in fester Form als Suspension sich vorfinden.

8. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HALTBARKEIT VON KAKAOBUTTER ALS SUPPOSITORIEN- GRUNDMASSE.

Als ein Nachteil für Kakaobutter wurde von verschiedener Seite¹⁰³ angeführt, daß diese eine Neigung zum Ranzigwerden besitze. T. Budd¹⁰⁴ stellte fest, daß in der Kakaobutter Keime enthalten sind, welche, solange Wasser fehle, eine Vermehrung nicht erfahren. Wird aber bei der Verarbeitung von Kakaobutter zu Suppositorien Wasser ver-

wendet, so findet eine Entwicklung der Keime statt, die durch Alkaloidzusätze nicht verhindert, sondern eher gefördert wird. Das Vorrätighalten von mit Wasserzusatz bereiteten Zäpfchen sei daher nicht ratsam. Nach H. Eschenbrenner¹⁰⁵ zeigt Kakaobutter nach monatelanger Aufbewahrung keine wesentlichen Veränderungen. Bei Zusätzen von Opium, Morphinhydrochlorid oder Belladonnaextrakt dagegen mußten die Suppositorien nach einigen Wochen als verdorben angesehen werden, weshalb er zur Konservierung von Suppositorien die Zugabe von Nipagin vorschlägt. W. Hartmann¹⁰⁶ beschäftigte sich ebenfalls mit der Haltbarkeit von Zäpfchen. Einerseits suspendierte er die fein pulverisierten Arzneistoffe Atropinsulfat, Morphinhydrochlorid und Belladonnaextrakt trocken in flüssiger Kakaobutter, andererseits rieb er die gleichen Stoffe mit wenig Wasser an und verarbeitete dann die Masse zu Suppositorien. Nach drei Monaten waren beide Versuchsreihen unverändert geblieben. Selbst nachdem er Pilzmyzel mit Wasser angerieben und mit flüssiger Kakaobutter vermischt zu Suppositorien ausgegossen hatte, zeigten diese Zäpfchen nach drei Monaten keine Veränderung. Er konnte die Angaben von T. Budd¹⁰⁴ nicht bestätigt finden und nimmt an, daß für das Verderben andere Ursachen verantwortlich zu machen sind. Der Befund Hartmanns deckt sich mit den Angaben anderer Autoren^{107 94}, nach welchen die Haltbarkeit von Kakaobutter erstaunlich gut sein soll.

Uns schien es bei diesen widersprechenden Angaben der Literatur nicht unwichtig, die Haltbarkeit von Kakaobutter unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Zusätzen zu prüfen, indem nach bestimmten Zeitabständen der Eintritt der Zersetzung festgestellt werden sollte. In der ersten Versuchsreihe sollte die Beeinflussung der Haltbarkeit durch verschiedene Aufbewahrungsarten erfaßt werden. Zu diesem Zwecke wurde Kakaobutter unter Lichtschutz in Blockform und in geraspeltem Zustand und ferner unter Lichteinwirkung aufbewahrt. In der zweiten Versuchsreihe sollte die Einwirkung von verschiedenen Zusätzen erkennbar werden, wobei als solche Wasser, ein Elektrolyt, fest und in Lösung, ferner Eumlgatoren und Nipagin verwendet wurden. Die angesetzten Proben wurden zum ersten Mal nach dem Ansatz, dann nach 3, 6 und 12 Monaten folgenden Prüfungen unterworfen:

- 1) sinnesphysiologisch auf Geruch und Geschmack.
- 2) auf Epihydrinaldehyd mittelst der modifizierten Kreis'schen Reaktion nach J. Aas¹⁰⁸.

- 3) auf Peroxyde mittelst der Peroxydasereaktion nach W. Halden und A. Grün¹⁰¹.
- 4) Bestimmung des Säuregrades nach Ph.Helv.V.
- 5) Bestimmung der Jodzahl nach Ph.Helv.V.

Wir waren uns dabei bewußt, daß die Geruchs- und Geschmacksprüfungen für Vergleichszwecke nur beschränkt anwendbar sind und daß die Bestimmungen des Säuregrades und der Jodzahl als Nachweis der Verderbenheit eines Fettes nicht in Frage kommen, weil die Veränderungen dieser analytischen Werte zu gering und zu unspezifisch sind. Sie wurden dennoch vorgenommen, um jene Fälle feststellen zu können, bei denen die von der Ph.Helv.V. gestattete Grenze (Säuregrad maximal 4, Jodzahl zwischen 34—38) überschritten wird. Außerdem ist zu bemerken, daß ein Fett keineswegs immer schon als ranzig angesprochen werden muß, wenn es eine positive Peroxyd- oder Kreisreaktion liefert, da die Peroxydbildung erst die einleitende Vorstufe zum Verderben darstellt und die Aldehydbildung (bezw. Epiphydrinaldehydbildung) den Beginn eines autooxydativen Umsatzes, der zum Verderben führt, erkennen läßt¹⁰⁹.

Da anfänglich beabsichtigt war, auch mit gehärtetem Arachisfett ad suppositoria (Schmelzpunkt 34—35°) Untersuchungen durchzuführen, stellten wir die gleichen Prüfungen mit dieser Grundlage an, um deren Haltbarkeit mit Kakaobutter vergleichen zu können. Es wurde die gleiche Versuchsanordnung und die gleichen Zusätze und Reaktionen benutzt.

Kakaobutter ohne Zusatz ist mindestens ein Jahr, wahrscheinlich aber noch bedeutend länger gut haltbar, wenn die Aufbewahrung vor Licht geschützt erfolgt. Zwischen Kakaobutter, aufbewahrt in Blockform oder in geraspeltem Zustand war kein Unterschied feststellbar. Licht beschleunigt, wie bereits bekannt und erwartet, das Verderben sehr stark. Kakaobutter verliert rasch das eigentümliche Aroma und die gelbe Farbe, sie wird weiß bis gräulich. Arzneistoffzusätze, die in wässriger Lösung verarbeitet werden, begünstigen die Zersetzung der Kakaobutter, und dies in stärkerem Maße, als wenn die Stoffe in Pulverform der Grundlage zugesetzt werden. Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel für Arzneistoffe soll für jene Suppositorien ausgeschlossen bleiben, die zur Aufbewahrung während längerer Zeit bestimmt sind. Auch der Zusatz von Emulgatoren dürfte das Verderben weitgehend und nachteilig beeinflussen. Eine Ausnahme scheint nur das Triäthanolamin zu machen. Nipagin hemmt wohl das Verderben der Grundmasse durch Bakterien oder Pilzbefall, nicht aber die chemischen oder

Tabelle 31.

Prüfung der Haltbarkeit von Kakaobutter unter verschiedenen Aufbewahrungsbedingungen.

	Sinnesprüfung				Kreisreaktion				Peroxydasereaktion			
	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12
Aufbewahrungszeit in Monaten	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12
Kakaobutter in Blockform	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kakaobutter geraspelt	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kakaobutter ohne Lichtschutz	—	+	+	+	—	+	+	+	—	+	+	+

	Säuregrad				Jodzahl			
	0	3	6	12	0	3	6	12
Aufbewahrungszeit in Monaten	0	3	6	12	0	3	6	12
Kakaobutter in Blockform	3,6	3,5	3,5	3,8	35,3	35,0	34,9	35,2
Kakaobutter geraspelt	3,6	3,6	3,4	3,4	35,3	35,6	35,2	35,2
Kakaobutter ohne Lichtschutz	3,6	3,7	3,7	4,6	35,3	35,3	35,0	29,2

Tabelle 32.

Prüfung der Haltbarkeit von Kakaobutter mit verschiedenen Zusätzen.

Aufbewahrungszeit in Monaten	Sinnesprüfung				Kreisreaktion				Peroxydasereaktion			
	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12
	Kakaobutter + 5% Wasser	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kakaobutter + 5% Natriumbromid	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2)	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	+	+
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Zetylalkohol	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	+	+
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Wollfett	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	+	+
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Cholesterin	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Triäthanolaminstearat	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 1% Lezithin	—	—	—	+	—	—	—	(+)	—	—	—	—
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 1% Lezithin	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	+	+
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 1% Nipagin	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	+	+

Tabelle 32.

Prüfung der Haltbarkeit von Kakaobutter mit verschiedenen Zusätzen.

	Aufbewahrungszeit in Monaten	Säuregrad				Jodzahl			
		0	3	6	12	0	3	6	12
		Kakaobutter + 5% Wasser	3,5	3,9	9,2	4,6	36,0	37,1	36,3
Kakaobutter + 5% Natriumbromid	3,6	3,7	3,8	3,7	35,6	36,3	35,9	36,3	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2)	3,6	3,5	3,5	3,4	35,6	35,1	35,6	35,6	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Zetylalkohol	3,6	4,0	4,2	5,0	41,0	40,5	40,8	40,9	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Wollfett	3,9	3,9	4,0	4,0	37,2	38,8	37,9	38,8	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Cholesterin	3,7	4,1	4,3	4,6	41,0	42,2	41,3	39,1	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 2% Triäthanolaminstearat	8,9	9,0	9,9	9,7	36,6	36,0	35,8	38,3	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 1% Lezithin	4,0	4,2	4,5	6,9	37,0	41,6	35,6	30,1	
Kakaobutter + 15% Natriumbromid- lösung (1+2) + 1% Lezithin + 1% Nipagin	3,6	3,6	4,6	6,6	37,0	39,8	34,7	28,6	

Tabelle 33.

Prüfung der Haltbarkeit von gehärtetem Arachisfett ad suppositoria mit verschiedenen Zusätzen.

Aufbewahrungszeit in Monaten	Sinnesprüfung				Kreisreaktion				Peroxydasereaktion							
	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12				
	Arachisfett Arachisfett ohne Lichtschutz Arachisfett \pm 5% Wasser Arachisfett \pm 20% Wasser Arachisfett \pm 15% Natriumbromid- Lösung (1 \pm 2) Arachisfett \pm 1% Nipagin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	+	+	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—	+	+	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Aufbewahrungszeit in Monaten	Säuregrad				Jodzahl			
	0	3	6	12	0	3	6	12
	Arachisfett Arachisfett \pm 5% Wasser Arachisfett \pm 20% Wasser Arachisfett ohne Lichtschutz Arachisfett \pm 15% Natriumbromid- Lösung (1 \pm 2) Arachisfett \pm 1% Nipagin	0,2	0,3	0,3	0,3	67,2	67,9	67,7
	0,3	0,3	0,4	0,6	67,2	70,1	68,4	67,8
	0,3	0,6	0,6	0,8	67,2	79,9	77,7	77,0
	0,3	0,3	0,3	0,3	67,2	65,5	65,7	66,1
	0,3	0,3	0,4	0,4	67,2	69,3	67,0	67,1
	0,2	0,2	0,2	0,2	67,2	68,0	67,1	66,8

physikalischen Zersetzungsvorgänge. Der Zusatz eines Esters der p-Oxybenzoesäure zur Suppositorienmasse bewirkt keine Haltbarmachung der Suppositorien, sondern nur eine Konservierung. Die Verwendung von Nipagin hat daher nur dort einen Sinn, wo durch schlechte Aufbewahrungsverhältnisse die Gefahr eines Bakterien- oder Pilzwachstums möglich ist. Eine Zersetzung oder ein Verderben aus dieser Ursache konnten wir jedoch nie wahrnehmen.

Gehärtetes Arachisfett ad suppositoria steht der Kakao-butter hinsichtlich der Haltbarkeit nicht nach.

Die Ermittlung des Säuregrades oder der Jodzahl erweist sich als durchaus ungeeignet für die Prüfung der Verderbenheit eines Fettes. Nicht einmal dann kann von einer vorliegenden Zersetzung gesprochen werden, wenn die Werte außerhalb der von Ph.Helv.V. zugelassenen Grenze liegen. Zuverlässig sind die Kreis- und die Peroxydasereaktion, auch wenn bei positivem Ausfall das Fett nicht ohne weiteres als zersetzt gewertet werden kann, weil ein Fett erst dann als verdorben gilt, wenn es den typischen, ranzigen Geruch und Geschmack aufweist, die vor allem vom Heptyl- und Nonylaldehyd herrühren.

Zusammenfassung:

- 1) Kakaobutter ist gut haltbar.
- 2) Wasser als Lösungsmittel für Arzneistoffe zu gebrauchen, ist nur bei solchen Suppositorien ratsam, die innerhalb kürzerer Zeit zur Anwendung gelangen. Arzneistoffe, für Suppositorien bestimmt, die voraussichtlich während längerer Zeit liegen bleiben, sollen in fester, sehr feiner Form und trocken zur Grundlage zugesetzt werden.
- 3) Nipagin schützt vor dem chemischen oder physikalischen Verderben (Ranzigwerden) in keiner Weise.

Leer - Vide - Empty

Literatur-Verzeichnis

- ¹ A. Ulbrich, *Pharm. Ztg.* **69.** 1075 (1924)
- ² B. Fantus, *The technic of medication*, Chicago (1930) S. 238
- ³ C. Ravaud, *Bull. Sci. Pharmacol.* **39.** 36 (1937)
- ⁴ C. Ravaud, *Bull. Sci. Pharmacol.* **39.** 39 (1937)
- ⁵ K. Brunner, *Pharm. Ztrh.* **76.** 685 (1935)
- ⁶ H. Fühner, *Dtsch. med. Wschr.* **55.** 1408 (1929)
- ⁷ H. Hagen, *Münch. med. Wschr.* **87.** 183 (1940)
- ⁸ A. Reinhold, *Klin. Wschr.* **4.** 207 (1925)
- ⁹ A. Zondek, *Klin. Wschr.* **4.** 1353 (1925)
- ¹⁰ A. Müller und H. Roßbach, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **53.** 728 (1938)
- ¹¹ B. Zancan und M. Schiavina, *C. I.* 3015 (1939)
- ¹² F. Wuhrmann, *Schweiz. med. Wschr.* **69.** 787 (1939)
- ¹³ B. Brahn und T. Langner, *C. II.* 2807 (1939)
- ¹⁴ S. Nohara, *Schweiz. med. Wschr.* **70.** 1061 (1940)
- ¹⁵ H. Meyer und R. Gottlieb, *Experiment. Pharmakologie*, Wien (1933) S. 210
- ¹⁶ T. Husemann, *Handbuch d. Toxikologie*, Stuttgart (1862) S. 35
- ¹⁷ A. Falk, *Lehrbuch d. Toxikologie*, Stuttgart (1880) S. 8
- ¹⁸ C. Binz, *Berl. klin. Wschr.* **32.** 49 (1895)
- ¹⁹ A. Kunik, *Diss. Kiel* (1895)
- ²⁰ H. Honeck, *Zentralbl. f. Chir.* No. 6 (1939)
- ²¹ C. Ravaud, *Bull. Sci. pharmacol.* **39.** 41 (1937)
- ²² W. Scoville, *The art of compounding*, Philadelphia (1937) S. 270
- ²³ B. Fantus, *The technic of medication*, Chicago (1930) S. 237
- ²⁴ C. Ravaud, *Bull. Sci. pharmacol.* **39.** 43. (1937)
- ²⁵ L. Kröber, *Pharm. Ztg.* **81.** 155 (1936)
- ²⁶ *The art of dispensing*, London (1937) S. 213
- ²⁷ C. Baumé, *Eléments de Pharmacie*, Paris (1762)
- ²⁸ A. G. Knoll, *C. I.* 2985 (1940)
- ²⁹ A. Bird, *J. Amer. Pharm. Ass.* **26.** 475 (1937)
- ³⁰ H. Bernhard und K. Schulze, *Pharm. Ztrh.* **74.** 497 (1934)
- ³¹ H. Kaiser und A. Dräxl, *Südd. Apoth. Ztg.* **79.** 483 (1939)
- ³² R. Freudweiler, *Schweiz. Apoth. Ztg.* **79.** 149 (1941)

- 33 L. Mittendorf, Münch. med. Wschr. **86**. 95 (1939)
- 34 J. Breulich, Dtsch. Apoth. Ztg. **55**. 397 (1940)
- 35 K. Schulze, Dtsch. Apoth. Ztg. **55**. 84 (1940)
- 36 M. Burger, Pharm. Ztrh. **83**. 169 (1942)
- 37 H. Hagen, Münch. med. Wschr. **89**. 781 (1942)
- 38 H. Fincke, Z. Unters. Lebens. **80**. 14 (1940)
- 39 H. Fincke, Fette und Seifen **46**. 673 (1939)
- 40 K. Bauer, Pharm. Ztrh. **79**. 199 (1938)
- 41 H. Gfeller, Pharm. Acta Helv. **9**. 13 (1934)
- 42 W. Halden und A. Grün, Analyse der Fette und Wachse, Berlin (1929)
Bd. II. S. 251.
- 43 H. Lehmann, Schweiz. Apoth. Ztg. **73**. 297 (1935)
- 44 H. Eschenbrenner, Scientia Pharm. **8**. 72 (1937)
- 45 H. Müller, Dtsch. Apoth. Ztg. **53**. 728 (1938)
- 46 E. Mees, Südd. Apoth. Ztg. **83**. 259 (1933)
- 47 J. Büchi und P. Oesch, Schweiz. Apoth. Ztg. **79**. 385 (1941)
- 48 C. Klein, Pharm. Ztg. **61**. 346 (1916)
- 49 L. Behrbalk, Pharm. Post. **51**. 562 (1918)
- 50 C. Bedall, Dtsch. Apoth. Ztg. **33**. 406 (1918)
- 51 E. Schroff, Pharm. Ztg. **76**. 1239 (1931)
- 52 K. Münzel, Diss. Zürich (1941) S. 17
- 53 M. Andrew, J. Amer. Pharm. Ass. **23**. 1003 (1934)
- 54 A. Jermstad und B. Fretheim, Meddelelser No. 12 (1939), No. 1 (1940)
- 55 C. Ravaud, Bull. Sci. pharmacol. **39**. 49 (1937)
- 56 J. Büchi, persönliche Mitteilung
- 57 R. Roberts und W. Ostins, Pharm. J. **148**. 112 (1942)
- 58 J. Cooper und F. Dyer, Dispensing f. pharm. stud. London (1934) S. 170
- 59 T. Smith, Quart. J. Pharm. Pharmacol. **8**. 189 (1929)
- 60 Bentley, Pharm. J. **148**. 112 (1942)
- 61 J. Rae, Pharm. J. **121**. 315 (1928)
- 62 H. Lehmann und F. Hediger, Pharm. Acta Helv. **14**. 83 (1939)
- 63 H. Eschenbrenner, Pharm. Ztg. **81**. 1170 (1936)
- 64 A. Mirimanoff und M. Mori, Schweiz. Apoth. Ztg. **79**. 453 (1941)
- 65 W. Awe, Dtsch. Apoth. Ztg. **55**. 44 (1940)
- 66 P. Bohrisch, Pharm. Ztrh. **55**. 191 (1914)
- 67 J. Herzog, Dtsch. Apoth. Ztg. **32**. 190 (1917)
- 68 P. Welmans, Pharm. Ztg. **45**. 960 (1900)
- 69 H. Fincke, Z. ang. Chemie, **38**. 572 (1925)
- 70 O. Lührs, Z. ang. Chemie, **38**. 30 (1925)
- 71 Ph. Hung. IV. S. 105
- 72 W. Grüntzig, Diss. Leipzig (1931) S. 4, 56
- 73 K. Hofgaard, Diss. Kopenhagen (1938) Zuf. S. II—VIII
- 74 W. Reinders, C. Doppler und L. Oberg, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.,
51. 917 (1932)
- 75 A. Caldwell, Quart. J. Pharm. Pharmacol. **12**. 680 (1939)
- 76 W. Halden und A. Grün, Analyse der Fette und Wachse, Berlin (1929)

Bd. II. S. 112

- 77 H. Fincke, Z. Unters. Lebens. **80**. 17 (1940)
- 78 H. Fincke, Handbuch d. Kakaoerzeugnisse, Berlin (1936) S. 343
- 79 G. Tamann, Aggregatzustände, Leipzig (1922) S. 271
- 80 W. Scoville, The art of compounding, Philadelphia (1937) S. 273
- 81 C. Ravaud, J. Pharm. Chim. **21**. 49 (1935)
- 82 T. Lewis und J. Dyer, Pharm. J. **59**. 88 (1924)
- 83 The art of dispensing, London (1937) S. 223
- 84 H. Fincke, Handbuch d. Kakaoerzeugnisse, Berlin (1936) S. 345
- 85 P. v. d. Wielen, Pharm. Weekbl. **49**. 566 (1912)
- 86 P. v. d. Wielen, Pharm. Weekbl. **39**. 516 (1902)
- 87 C. Lusignani, Boll. Chim. Farm. **80**. 367 (1941)
- 88 A. Caldwell, Quart. J. Pharm. Pharmacol. **12**. 683 (1939)
- 89 A. Ferraris, Boll. Chim. Farm. **77**. 725 (1938)
- 90 J. Weichherz und J. Schröder, Fabrikationsmethoden für galenische Arzneimittel und Arzneiformen, Wien (1930) S. 207
- 91 J. Bougault und G. Schuster, J. Pharm. Chim. **123**. 145 (1931)
- 92 P. Casparis und G. Mühlemann, Officina Wander, Bern (1940) S. 68
- 93 B. Fantus, The technic of medication, Chicago (1930) S. 239
- 94 J. Cooper und F. Dyer, Dispensing f. pharm. stud., London (1934) S. 181
- 95 J. Cooper, Pharm. J. **117**. 371 (1926)
- 96 A. Goris und A. Liot, Pharmacie galénique, Paris (1939) S. 1564
- 97 A. Avent und R. Morgan, J. Soc. chem. Ind. **51**. 169 (1932)
- 98 K. Münzel, Diss. Zürich, (1941) S. 68
- 99 M. Wegner, Pharm. Ztg. **70**. 746 (1925)
- 100 O. Rothenkirchen, Pharm. Ztg. **79**. 1201 (1943)
- 101 W. Halden und A. Grün, Analyse d. Fette und Wachse, Berlin (1929)
Bd. I. S. 337
- 102 R. Rapp, Pharm. Ztg. **72**. 312 (1927)
- 103 T. Canzler, Dtsch. Apoth. Ztg. **40**. 1207 (1925)
- 104 T. Budde, Dtsch. Apoth. Ztg. **41**. 1387 (1926)
- 105 H. Eschenbrenner, Pharm. Ztg. **72**. 469 (1927)
- 106 W. Hartmann, Pharm. Ztg. **72**. 1051 (1927)
- 107 W. Scoville, The art of compounding, Philadelphia (1937) S. 271
- 108 J. Aas, Z. Unters. Lebens. **73**. 281 (1937)
- 109 K. Täufel, Fette und Seifen, **45**. 179 (1938)

L E B E N S L A U F

Am 18. August 1913 wurde ich in Fahrwangen (Kt. Aargau) geboren. Nach Absolvierung der Primarschule in Zürich besuchte ich daselbst die Kantonsschule und später das Gymnasium in Schwyz, das ich mit der Maturität abschloß. An der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich durchlief ich die naturwissenschaftlichen und fachwissenschaftlichen Studien, unterbrochen durch das Praktikum und das Assistentenjahr, welche ich in Zürcher Apotheken absolvierte. Das Staatsexamen legte ich im Herbst 1939 ab.

Mit der vorliegenden Arbeit beschäftigte ich mich ab Frühjahr 1941 bis Ende 1942 an der Galenischen Abteilung des Pharm. Institutes der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich.