

Protokoll über das Praktikum „Arzneiformenlehre“ am 20.12.2000

Thema: „Dermatika II - halb feste Arzneiformen“

Protokollführer _____ : Sabine Schmidt
Christian Fehske

1. Allgemeines:

Rektalia sind laut ihrer Monographie im Ph. Eur. zur lokalen, systematischen oder diagnostischen Anwendung bestimmt.

Die verwendeten Arzneiformen sind:

Zäpfchen, Rektalkapseln, Rektalsuspensionen, Rektallösungen, Rektalpulver (zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen), halb feste Zubereitungen, Rektalschäume und Rektaltampons.

1.1. Das Rektum

Es ist als Absorptionsort besonders geeignet, weil es gut durchblutet ist. Es befindet sich jedoch dort relativ wenig Flüssigkeit, weswegen Zäpfchen, die sich auflösen sollen, eher ungeeignet sind. Man verwendet stattdessen solche Grundlagen, die bei der gegebenen Temperatur leicht schmelzen und so den Wirkstoff freigeben.

Durch tief genug eingeführte Rektalia eine unerwünschte präsystemische Elimination vermieden werden. Findet diese Umsetzung in der Leber statt, so spricht man hierbei auch vom sog. „first-pass-Effekt“¹. Weitere Umgehungsmöglichkeiten außer Rektalia: Inhalate, nasale Applikation.

hier gehört eigentlich
eine fette Graphik des
Rektum hin,
zu groß fürs Netz

Rektum:

1. Colon sigmoideum
2. Mastdarm
3. Analkanal
4. Afterschließmuskel

¹ Lüllmann, Mohr, Pharmakologie und Toxikologie 14, Auflage 1999 S. 37

1.2. Zäpfchen (=Suppositorien)

Definition: Suppositorien sind einzeldosierte Arzneizubereitungen mit fester Konsistenz. Ihre Form, Größe und Konsistenz sind der rektalen Verabreichung angepaßt.

Es finden sich keine genaueren Angaben zu Größe und Gewicht. Das DAB 10 gibt als Richtgrößen 1 - 3g pro Zäpfchen an (Erwachsene: ca. 2g, Kinder ca. 1g).

Es gibt verschiedene Arten von Zäpfchen:

- **Lösungs-zäpfchen** (der Wirkstoff wird in der Grundlage gelöst)
- **Suspensionszäpfchen** (der Wirkstoff wird in der Grundlage dispergiert (am häufigsten))
- **Emulsionszäpfchen** (flüssiger Wirkstoff in fettiger Grundlage (kaum verwendet))

Erlaubte Zusätze bei Zäpfchen sind:

Emulgatoren, Füllmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe (bei Fetten als Grundlage nicht notwendig)

1.2.1. Die Herstellung von Zäpfchen

Es gibt zwei verschiedene Verfahren zur Herstellung von Zäpfchen:

- Das **Preßverfahren**: die geraspelte Grundmasse wird mit dem Wirkstoff vermischt und in die Form gepreßt (in der Industrie üblich)
- Das **Gießverfahren**: die Grundmasse wird mit dem Wirkstoff vermischt, auf dem Wasserbad geschmolzen und anschließend in einer Form ausgegossen (in der Apotheke üblich)

1.2.2. Verwendete Grundmassen

Es werden lipophile und hydrophile Grundmassen verwendet.

Als lipophile kommen vor allem Hartfett oder Kakaobutter (heute obsolet) in Frage. Diese Stoffe schmelzen bei Körpertemperatur und geben so den Wirkstoff frei.

Hydrophile Grundmassen können sein: Makrogole (Polyethylenglykol) oder Glycerol-Gelatine-Wasser-Mischungen. Die Wirkstofffreigabe erfolgt hier durch Auflösen im Rektum (nicht begünstigt, da im Rektum wenig Wasser zu finden ist!).

1.2.3. Die verschiedenen Gießverfahren von Zäpfchen

- Das **Klarschmelzverfahren**:
Der Wirkstoff wird zusammen mit der Grundlage bis 1-2°C über den Erstarrungspunkt erhitzt und anschließend ausgegossen. Dieses Verfahren wird hauptsächlich in der Industrie verwendet. Es eignet sich nicht für alle Grundlagen.
- Das **Cremschmelzverfahren**:
Der Wirkstoff wird mit der Grundlage zusammen auf dem Wasserbad erwärmt, bis eine breiartige Masse entsteht (nicht bis völlig geschmolzen!). Das Wasserbad sollte höchstens 40 °C haben. Die breiartige Masse wird dann ausgegossen.
Vorteile sind, daß hitzelabile Wirkstoffe schonender verarbeitet werden können. Bei Kakaobutter muß dieses Verfahren angewendet werden (-> unten).
Nachteile sind, daß man am Stück nur 2-3 Zäpfchen gießen kann, da dann die Masse meist schon wieder erstarrt ist. Außerdem arbeitet man leicht Luft beim Rühren mit ein.

1.2.4. Laut Arzneibuch vorgeschriebene Prüfungen

- Prüfung auf die Gleichförmigkeit des Gehalts/der Masse
- Prüfung auf die Zerfallszeit
- Prüfung auf Bruchfestigkeit
- diverse weitere Prüfungen (z.B. Schmelzprüfung, nicht im Arzneibuch enthalten)

1.2.5. Dosiermethoden

- Nach „Münzel“ (relativ einfache Methode, für die Apotheke geeignet):
 1. Der Wirkstoff wird für n+1 Zäpfchen mit etwas weniger Grundmasse als (nach grober Berechnung) eigentlich erforderlich angerieben.
 2. Die Gußhauben werden abgeschabt, angeschmolzen und in den leeren Zäpfchenkanal ausgegossen.
 3. Nun wird mit reiner Grundmasse aufgefüllt und die überstehenden Häubchen (bestehend aus reiner Grundmasse) abgeschabt.
 4. Um eine homogene Verteilung zu bekommen, wird nun alles entnommen, erneut eingeschmolzen und ausgegossen. Man erhält nun n Zäpfchen

- Modifizierte Münzelmethode nach DAC:
 1. Alle Bohrungen der Zäpfchengießform (n+1) werden zu $\frac{3}{4}$ mit einer Mischung aus gesamtem Wirkstoff und weniger Grundmasse als erforderlich gefüllt.
 2. Nun wird mit reiner Grundmasse aufgefüllt und die überstehenden Häubchen verworfen (bestehen aus reiner Grundmasse).
 3. Alle Zäpfchen werden entnommen und nochmals eingeschmolzen. Nach erneutem Ausgießen resultieren n Zäpfchen.
- Die Eichfaktormethode:
Rechnerisch muß der Verdrängungsfaktor bekannt sein (DAC-Tabelle). Andernfalls müsste er experimentell bestimmt werden, was sehr langwierig wäre.
Zur Bestimmung des Eichfaktors wird die zu verwendende Zäpfchengießform mit reiner Grundmasse gefüllt und gewogen, wieviel g ein Zäpfchen reiner Grundmasse wiegt. Durch den Verdrängungsfaktor des Wirkstoffs läßt sich nun nach einer Formel berechnen, wieviel Grundmasse und wieviel Wirkstoff eingewogen werden müssen.

2. Aufgaben

2.1. Wollwachsalkoholsalbe DAB 2000 100,0

Rp. Cetylstearylalkohol	0,5
Wollwachsalkohole	6,0
Weißes Vaseline	zu 100,0
d.s. Äußerlich!	

Gerätebedarf: Waage, Fantaschale mit Pistill, Wasserbad, Thermometer, Kartenblatt, Spatel und Spatelschlitten, Löffel, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung:

- Cetylstearylalkohol mit Wollwachsalkohol und weißem Vaseline in Fantaschale einwiegen
- auf dem Wasserbad schmelzen, anschließend kaltrühren
- in etikettierte Nunc-Dose abfüllen

Inhaltsstoffe:

Wollwachs:

Wollwachs ist eine wachsartige, gelbliche Substanz.

Es besteht aus Estern einwertiger, höherer Alkohole (vor allem Cholesterol) mit Fettsäuren (95 %) und Kohlenwasserstoffen. Es ist ein W/O- Emulgator und kann 2 - 3 Teile Wasser aufnehmen.

Gewonnen wird es aus dem Haarfett der Schafe. Anhaftender Schmutz wird mit kaltem Wasser ausgelaugt und die Waschlauge abzentrifugiert. Nun wird das Wachs von der Wolle z.B. durch Extraktion entfernt.

Wollwachs hat ein allergenes Potential.

Wollwachsalkohole:

Wollwachsalkohole sind eine hellgelbe, wachsartige, in der Wärme knetbare Masse. Sie bestehen aus einem Gemisch von Sterolen (70 – 80 %) und aliphatischen Alkoholen und sind ebenfalls ein W/O-Emulgator.

Gewonnen werden sie durch alkalische Verseifung von Wollwachses, Extraktion der unverseifbaren Anteile mit organischen Lösungsmitteln und anschließendem Bleichen (Ausbeute ca. 50 %).

Wollwachsalkoholsalbe:

Sie war früher (DAB10) eine Standardgrundlage für Rezepturen, wenn nichts anderes vorgegeben ist und eine W/O- Salbe. Denn sie ist stark fettend, haftend und nicht ohne Seife abwaschbar (=> Okklusionseffekt (Verdunstung durch Haut wird verhindert)).

Da zu ihrer Herstellung ein Naturprodukt verarbeitet wird, kommt es zu einer wechselnden Zusammensetzung der Inhaltsstoffe.

Eventuelle Pestizidreste können Irritationen und Allergien verursachen (allergenes Potential von Wollwachs). Die Unverträglichkeit mit phenolischen Arzneistoffen ist ebenfalls möglich.

Die Stabilisierung erfolgt häufig durch Vitamin E als Antioxidans (sonst bilden sich bei der Lagerung häufig Peroxide => wird ranzig!). Die Salbe ist 6 Monate haltbar.

Nach dem DAB darf man die Rezeptur etwas verändern und Teile der Vaseline durch dickflüssiges Paraffin ersetzen.

2.2. Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe DAB 2000 50,0

Rp. Wollwachsalkoholsalbe	1 Teil
Wasser	1 Teil
d.s. Äußerlich!	

Gerätebedarf: Waage, Fantaschale mit Pistill, Wasserbad, Thermometer, Kartenblatt, Spatel und Spatelschlitten, Löffel, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung:

- 25g Wollwachsalkoholsalbe in tarierte Fantaschale einwiegen und auf dem Wasserbad bei 60 – 70°C schmelzen
- 25g gereinigtes Wasser auf die gleiche Temperatur erwärmen und portionsweise in die geschmolzene Wollwachsalkoholsalbe einarbeiten
- kaltrühren und eventuell verdampftes Wasser ergänzen
- in Nunc-Dose abfüllen und etikettieren

Anmerkungen:

Die wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe ist eine W/O- Creme, die angenehmer auf der Haut ist als die reine Wollwachsalkoholsalbe, da der Okklusionseffekt gemildert ist. Die Bezeichnung als „Salbe“ ist also nicht richtig, aber historisch bedingt.

2.3. Lanolin DAB 2000 50,0

Rp. Wollwachs	32,5
Wasser	10,0
Dickflüssiges Paraffin	7,5
d.s. Äußerlich!	

Gerätebedarf: Waage, Fantaschale mit Pistill, Wasserbad, Thermometer, Kartenblatt, Spatel und Spatelschlitten, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung:

- Ölige Bestandteile (Wollwachs und dickflüssiges Paraffin) auf 60°C erwärmen
- getrennt davon gereinigtes Wasser auf die gleiche Temperatur erwärmen und portionsweise in die ölige Phase einrühren
- kaltrühren und eventuell verdampfte Wasser ergänzen
- in Nunc-Dose abfüllen und etikettieren

Anmerkungen:

Es handelt sich um eine stark fettende W/O- Creme.

Bei Produkten, die Lanolin enthalten, ist wegen der Allergiegefahr der Hinweis „Enthält Lanolin“ nötig. Wollwachs kann das 2 – 3fache seines Gewichtes an Wasser aufnehmen, bei Wollwachsalkoholen nur wenig Wasser zusetzbar. Außerdem ist die Emulgierfähigkeit geringer als bei Wollwachsalkoholen.

2.4. Kakaobutterzäpfchen Nr. VI

Rp. Kakaobutter	q.s.
m.f. suppositoria Nr. VI	
d.s. Kakaobutterzäpfchen	
Kühl lagern! Zur rektalen Anwendung!	

Gerätebedarf: Waage, Wasserbad, Thermometer, Spatel, Zäpfchengießschale und Pistill, Zäpfchengießform, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung:

- Zäpfchengießform mit dünnflüssigem Paraffin auspinseln, da Kakaobutter keine Volumenkontraktion zeigt
- Masse für 6 Zäpfchen beträgt ca. 12g; um Verluste auszugleichen werden 15g Kakaobutter abgewogen und auf dem Wasserbad vorsichtig bei ca. 35°C bis zur Cremeschmelze aufgeschmolzen (die Temperatur des Wasserbades darf auf keinen Fall 40°C überschreiten)
- Cremeschmelze in die Form gießen, nach ca. 3 Zäpfchen abgekühlte Masse nochmals kurz erwärmen und in die restlichen Zäpfchenkanäle gießen
- bei geeigneter Konsistenz (Masse sollte nicht zu fest / zu weich sein) Gußhauben abschaben
- nach dem Abkühlen Zäpfchengießform vorsichtig mit den beiden Öffnungsdornen öffnen und Zäpfchen entnehmen
- Zäpfchen in etikettierte Nunc-Dose geben

Inhaltsstoffe:Kakaobutter:

Kakaobutter besteht aus blaßgelben, spröden Raspeln oder Tafeln.

Zu ihrer Herstellung werden Kakaokerne zerkleinert und die Kakaomasse ausgepresst. Der entstehende Extrakt ist die noch nicht getrocknete Kakaobutter. Die Stammpflanze ist Theobroma cacao.

Sie enthält ein Triglyceridgemisch aus den Fettsäuren Stearinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure und Linolsäure. Der Anteil der ungesättigten Fettsäuren beträgt ca. 40 %

Kakaobutter liegt in verschiedenen Modifikationen vor (Polymorphie):

- b - Modifikation: Schmelzpunkt bei 34,5°C (erwünscht)
- b' - Modifikation: Schmelzpunkt bei 31,5°C
- a - Modifikation: Schmelzpunkt bei 22°C

Daher darf man sie höchstens auf 31 – 33 °C erhitzen, sonst erhält man ungünstige Modifikationen!

Nachteile:

- relativ weiche Zäpfchen
- schnellerer Verderb als Hartfett
- keine Volumenkontraktion – Form muß mit dünnflüssigem Paraffin ausgepinselt werden
- langsame Verfestigung nach dem Schmelzen
- industrielle Verarbeitung kaum möglich

2.5. Hartfettzäpfchen

Rp. Hartfett q.s.
 m.f. suppositoria Nr. VI
 d.s. Hartfettzäpfchen
 Kühl lagern!

Gerätebedarf: Waage, Wasserbad, Thermometer, Spatel, Zäpfchengießschale mit Pistill, Zäpfchengießform, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung:

- ca. 15 g Hartfett in Zäpfchengießschale einwiegen und auf dem Wasserbad bei ca. 40°C bis zur Cremeschmelze aufschmelzen (Auspinseln nicht notwendig!!!)
- Masse in Zäpfchengießform gießen, so dass Gußhauben entstehen (Volumenkontraktion)
- bei geeigneter Konsistenz (Masse sollte noch nicht zu fest sein) Gußhauben abschaben
- nach dem Erstarren (beim Draufdrücken kann man ein Klacken spüren) die Form vorsichtig mit Hilfe der Öffnungsdornen öffnen und Zäpfchen entnehmen
- in etikettierte Nunc-Dose geben

Inhaltsstoffe:Hartfett:

Es ist ein halbsynthetischer Stoff, der aus natürlichen Fetten gewonnen wird. Die Herstellung erfolgt durch Verseifung, Hydrierung und Abtrennung der niedermolekularen Fettsäuren, indem geeignete Fettsäuren mit Glycerin erneut verestert werden

Die Polymorphieerscheinungen sind nicht so ausgeprägt wie bei Kakaobutter.

Es sind Hartfette mit verschiedenen Schmelzpunkten (Typ I, II, III), Hydroxylzahlen oder mit eingearbeitetem Emulgator erhältlich (verschiedene Handelsnamen: „Adeps solidus“, „Stadimol“, „Massa Estarinum“).

Im Gegensatz zur Kakaobutter kommt es zur Volumenkontraktion - es ist also kein Auspinseln nötig und die Verwendung ist angenehmer als die von Kakaobutter.

2.6. Macrogol-Zäpfchen

Nr. VI

Rp. Macrogol 2000 m.f. suppositoria Nr. VI d.s. Macrogol 2000 Zäpfchen	q.s.
--	------

Gerätebedarf: Waage, Wasserbad, Thermometer, Spatel, Zäpfchengießschale mit Pistill, Zäpfchengießform, Nunc-Dose mit Etikett

Herstellung:

- ca. 15g Macrogol 2000 bei 50 – 60°C auf dem Wasserbad durchschmelzen (Klarschmelzverfahren)
- in Zäpfchengießform ausgießen, so dass Gußhauben entstehen (Volumenkontraktion)
- Gußhauben bei geeigneter Konsistenz abnehmen
- nach dem Erstarren die Form vorsichtig mit Hilfe der Öffnungsdornen öffnen und Zäpfchen entnehmen
- Zäpfchen in etikettierte Nunc-Dose abfüllen

Inhaltsstoffe:

Polyethylenglykol (PEG):

Es sind im Ph.Eur. aufgeführt: Macrogol 300 (flüssig), Macrogol 400, Macrogol 1000 (halbfest) (Die Zahl hinter dem Namen gibt das Molekulargewicht an (bis zu 4000)). Die Kenngrößen geben an, wie viele Restmonomere enthalten sind (wichtig, da Monomere stark schleimhautreizend sind) Die verschiedenen Makrogole sind untereinander mischbar und mikrobiell nicht anfällig.

Die chemische Formel lautet:



Mit steigendem Molekulargewicht steigt auch der Schmelzpunkt, die Festigkeit nimmt zu und die Wasserlöslichkeit ab.

Die Herstellung erfolgt durch die Polymerisation von Ethylenoxid.

Nachteile sind:

- PEG kann Wirkstoffe (z.B. Penicillin) komplexieren. Dies führt zur unvollständigen Freigabe bzw. zur Inaktivierung von Wirkstoffen.
- Inkompatibilitäten mit verschiedenen Wirkstoffen (z.B. Acetylsalicylsäure, phenolische Arzneimittel, Sulfonamide, Gerbsäure)
- Die Anlösung von Kunststoffen ist möglich

Vorteile sind:

- relativ einfache Verarbeitung, Vertrieb und Lagerung
- in tropischen, subtropischen Gebieten einsetzbar, da verhältnismäßig hoher Schmelzpunkt

Unterschrift Protokollführer: _____
(Sabine Schmidt)

_____ (Christian Fehske)