

Zwei-Schicht-Suppositorien aus Gelatine-Glycerin-Grundmasse

Von Dr. Wolfgang Wiegrebe, Braunschweig

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig

Nach Angaben von Rüther¹⁾ ist ein Gemisch aus Sulfanilamid und Glucose zur Therapie von Vaginitiden geeignet.

Wir bemerkten, daß sich in Vaginalzäpfchen, die diese Wirkstoffe in Gelatine-Glycerin-Gallerte DAB 7 enthalten, nach etwa zwei Wochen Kristallaggregate bilden, und stellten uns die Aufgabe, diese Veränderung während des Lagerns bei unveränderter Wirkstoffkombination zu unterbinden oder wenigstens zu verzögern. Das DAB 7 empfiehlt Gelatine-Gallerte als Grundmasse für Vaginal-Zäpfchen; die Grundlage sollte daher möglichst beibehalten werden. Um die erwähnte Aufgabe zu lösen, war es notwendig, die Kristalle und die zurückbleibende Grundlage zu untersuchen.

Die Kristallaggregate wurden mit einem Spatel aus dem Vehikel herausgehoben und mit 1 bis 2 ml eiskaltem Wasser gewaschen, um Reste anhaftender Grundmasse zu erweichen. Durch Wälzen der Kristalle auf Filtrierpapier konnte die Gallerte daraufhin entfernt werden.

a) Untersuchung der Suppositorien-Grundmasse

Erwärmte man die Gallerte mit n HCL und führte nach dem Abkühlen durch Zugabe von Natriumnitrit und α -Naphthol — gelöst in 4n NaOH — eine Diazoreaktion durch, so fiel sie positiv aus. Glucose war im neutralen, wässrigen Auszug der Grundmasse weder mit Fehlingscher Lösung (R 171 des DAB 7), noch

¹⁾ D. H. E. Rüther, Münchener Medizinische Wochenschrift 92, Nr. 9/10 (1950) „Eine Betrachtung der neuen Fluormittel“

²⁾ I. M. Hats und K. Macek, Handbuch der Papierchromatographie, VEB G. Fischer Verlag, Jena 1958, S. 471 (dort D 84).

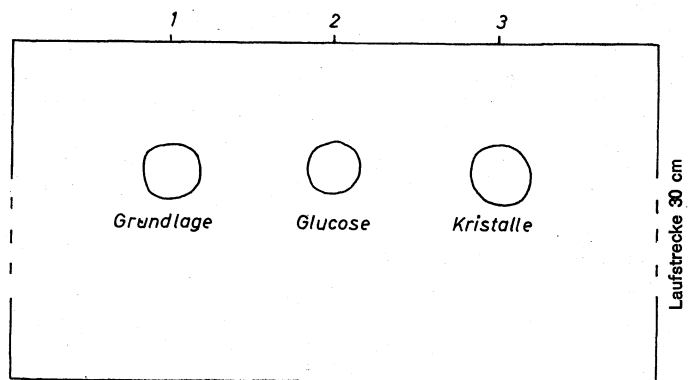


Abb. 1.

Papier: Schleicher & Schüll 2043 b Mgl; Fließmittel: n-Butanol 40, Eisessig 10, Wasser 50, org. Phase, absteigend; Detektion: Anilin-Phthalat-Lösung²⁾.

mit Glucotest-Papier nachzuweisen, wohl aber papierchromatographisch.

Im Dünnschichtchromatogramm (Bedingungen s. Abb. 4) war Sulfanilamid mit Ehrlichs Reagens nachweisbar.

b) Untersuchung der Kristalle

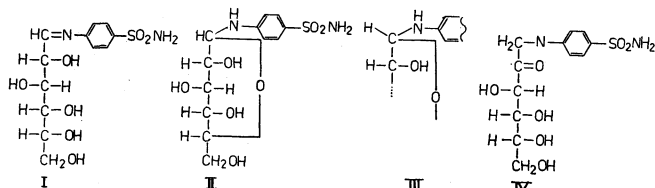
Nach Trocknung im Vakuum-Exsikkator wogen die aus einem Suppositorium gewonnenen Kristalle 0,84 g. Dieser Befund

schließt den naheliegenden Gedanken aus, daß es sich um Sulfanilamid handeln könne (Gehalt 0,7 g pro Zäpfchen) und macht den Schluß wahrscheinlich, daß es sich bei den Kristallen entweder um Mischkristalle aus Sulfanilamid und Glucose (Gehalt 0,4 g pro Zäpfchen) oder um eine Verbindung zwischen beiden handelt. Löst man die Kristalle durch Erwärmen in n HCl, so fällt die Diazoreaktion positiv aus. Durch Chromatographie im o. a. — sauren! — System (Abb. 1) wurde Glucose nachgewiesen. Die Kristalle ließen sich aus wenig Wasser verlustreich umkristallisieren, der Schmp. lag bei 194° (Z). Das beweist, daß es sich nicht um Sulfanilamid (Schmelztemp. 163–167° lt. DAB 7) handeln kann. Damit ist die Möglichkeit eines Mischkristallites ausgeschlossen. Gibt man zu einer wässrigen Lösung der Kristalle das gleiche Volumen 2n HCl und führt die Diazoreaktion aus, so ist das Ergebnis negativ; kocht man aber nach dem Ansäuern 2 Min. lang, so wird die Probe positiv. Während eine frisch bereitete Mischung aequimolarer Mengen Sulfanilamid und Glucose mit alkoholischer α -Naphthol-Lösung und konzentrierter Schwefelsäure in der Ringprobe auf Kohlenhydrate sofort reagiert, reagieren die Kristalle nur verzögert³⁾.

Aus diesen Versuchen folgt, daß sich die ringständige Amino-Gruppe des Sulfanilamids mit der Glucose zu einer Verbindung umgesetzt hat, die sich säurekatalysiert hydrolysieren läßt. Die Verbrennungsanalyse der Kristalle Schmp. 194° ergibt die Zusammensetzung $C_{12}H_{18}N_2O_7S$. Die spez. Drehung $[\alpha]_{23}^D$ beträgt +99° (c=1,05; Wasser)*.

$C_{12}H_{18}N_2O_7S$ (334,3) Ber.: C 43,10 H 5,41
Gef.: C 43,14 H 5,29

Von Gray et al. ist ein Kondensationsprodukt der gleichen Summenformel vom Schmp. 210° beschrieben worden, dem die Autoren ohne nähere Begründung die Struktur I zuschreiben. Eine Angabe der spez. Drehung fehlt.



Kuhn und Birkofer⁵⁾ kondensierten Sulfanilamid mit D-Glucose und erhielten ein Produkt der Zusammensetzung $C_{12}H_{18}N_2O_7S$ vom Schmp. 195° ($[\alpha]_{22}^D = -123^\circ$; c = 0,3; Wasser). Die Autoren berichten, daß der Schmp. bei der Umkristallisation aus 75proz. Methanol auf 204° ansteigt.

Nanasi und Bogনার⁶⁾ beschrieben vor einigen Jahren die mehrstufige Synthese des N-(p-Sulfamoyl-phenyl)- α -D-glucosamins (II, Partialstruktur III) vom Schmp. 189° ($[\alpha]_{23}^D = 184^\circ$; c = 0,5; Methanol).

Wir arbeiteten die Vorschriften von Gray⁴⁾ bzw. Kuhn⁵⁾ nach und fanden, daß aus einem Ansatz nach Gray⁴⁾ ebenfalls ein Produkt vom Schmp. 195° entsteht, das nach Umkristallisieren aus 75proz. Methanol bei 203° (Z) schmolz und nach Mischschmp., Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum (KBr) mit der nach Kuhn⁵⁾ hergestellten Verbindung identisch ist. Kuhn und Birkofer fanden, daß ihr Kondensationsprodukt $C_{12}H_{18}N_2O_7S$ kein Penta- sondern ein Tetraacetat bildet und schlossen daraus auf eine Ringstruktur II. Das IR-Spektrum steht mit der von Kuhn⁵⁾ aus dem Acetylierungsexperiment gefolgerten Ringstruktur im Einklang (keine Bande zwischen 1610 und 1700 cm^{-1}) und widerlegt damit die von Gray⁴⁾ postulierte Struktur I.

Auch das IR-Spektrum der aus den Suppositorien gewonnenen Kristalle vom Schmp. 194° enthält im Bereich 1610–1700 cm^{-1}

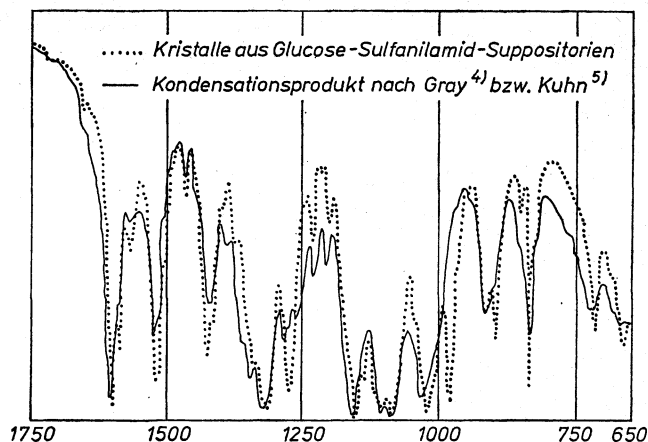


Abb. 2
Infrarot-Spektren

keine Bande, so daß auch für dieses Produkt die Struktur I, für die eine Bande zwischen 1630 und 1670 cm^{-1} zu fordern ist⁷⁾ (konjugierte C=N-Schwingung), ausgeschlossen und damit die Struktur II wahrscheinlich gemacht ist. Das IR-Spektrum dieser Kristalle ist dem der Kuhnschen Verbindung⁵⁾ ähnlich, aber nicht damit identisch.

Das IR-Spektrum schließt auch die Struktur IV aus, die durch Amadori-Umlagerung⁸⁾ entstanden sein könnte. Die Frage der Stereochemie konnten wir wegen Substanzmangel bisher noch nicht bearbeiten. Die Struktur eines Furanose-Derivates konnte durch das Massenspektrum des O-Tetraacetates ausgeschlossen werden, das in Anlehnung die von Kuhn⁵⁾ gegebene Arbeitsvorschrift hergestellt wurde. Dieses Spektrum zeigte ein intensives Signal bei M-73 (Abspaltung von $H_2C-O-CO-CH_3$), während ein Signal bei M-145 (Spaltung zwischen C-4 und C-5) nicht nachzuweisen war.

Aus den analytischen Befunden und den eingangs genannten Anforderungen an das fertige Arzneimittel folgt eine Lösungs-

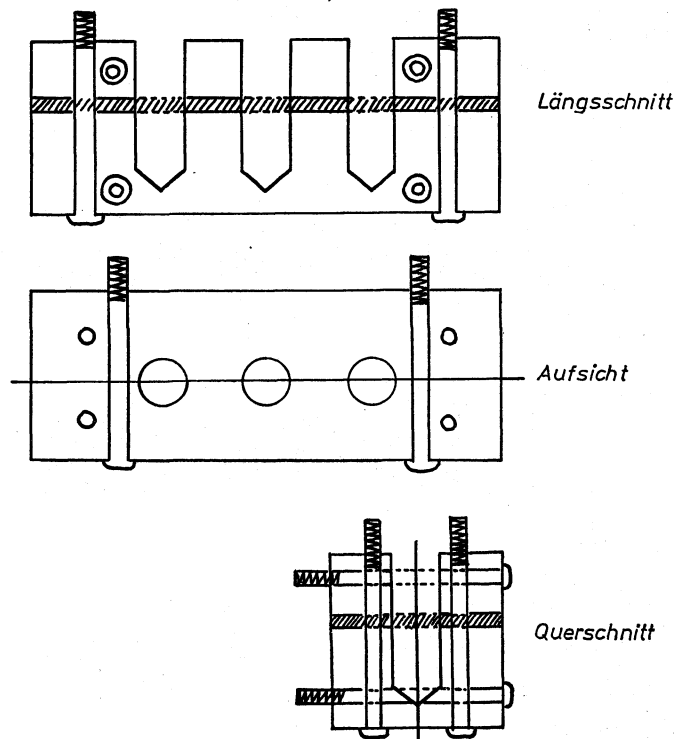


Abb. 3
Skizze der Gießform für Zwei-Schicht-Suppositorien

* Herrn Prof. Dr. F. Schneider, Direktor des Instituts für Landwirtschaftliche Technologie und Zuckerindustrie, danke ich für diese Drehwertbestimmung im Mikro-Maßstab.

³⁾ H. Mühlemann, A. Bürgin, Qualitative Arzneimittelanalyse, E. Reinhardt, Verlag München/Basel, 2. Aufl. 1956, S. 80.

⁴⁾ W. H. Gray, C. A. Buttle und D. Stephenson, Biochem. Journ. 31, 729 (1937).

⁵⁾ R. Kuhn und L. Birkofer, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 621 (1938).

⁶⁾ P. Nanasi und R. Bogনার, J. chem. Soc. (London) 1961, 323.

* Herrn Doz. Dr. Budzikiewicz, Braunschweig, danke ich für Aufnahme und Interpretation des Massenspektrums.

⁷⁾ W. Oetting, Spektrale Zuordnungstafel der Infrarot-Absorptionsbanden, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963.

⁸⁾ H. Krauch und W. Kunz, Namenreaktionen der organischen Chemie, Dr. A. Hüthig-Verlag, Heidelberg, 3. Aufl. 1966, S. 23.

