

Sonderdruck aus
Deutsche Apotheker-Zeitung, 109. Jahrgang, 1969, Nr. 43, S. 1672-1674
Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, Birkenwaldstraße 44

Zwei-Schicht-Suppositorien aus Gelatine-Glycerin-Grundmasse

Von Dr. Wolfgang Wiegrefe, 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 Filterpapier 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. Hais und K. Macek, Handbuch der Papierchromatographie, VEB G. Fischer Verlag, Jena 1958, S. 471 (dort D §4).

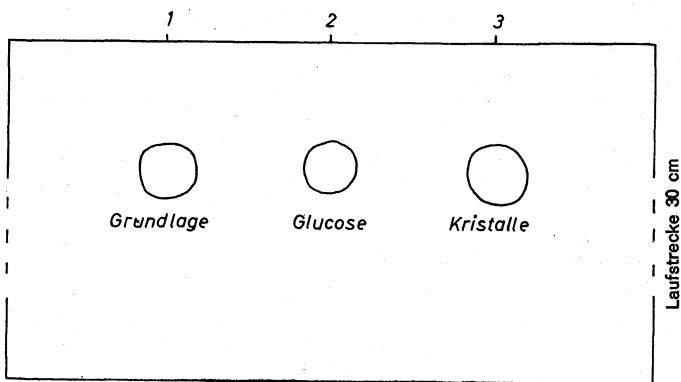


Abb. 1.
Papier: Schleicher & Schüll 2043 b Mgl; Fließmittel: n-Butanol 40, Eisessig 10, Wasser 50, org. Phase, absteigend; Detektion: Anilin-Phthalat-Lösung²⁾.

mit Glucotest-Papier nachzuweisen, wohl aber papierchromatographisch.

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

b) Untersuchung der Kristalle

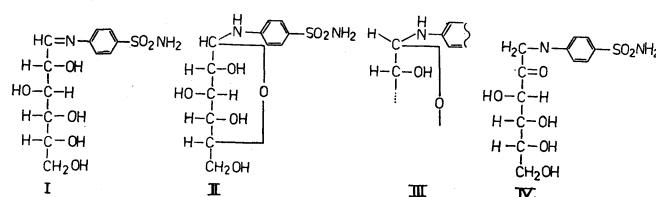
Nach Trocknung im Vakuum-Exsikkator wogen die aus einem Suppositorium gewonnenen Kristalle 0,84 g. Dieser Befund

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 Mischkristallisates 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 verzögert⁸.

Aus diesen Versuchen folgt, daß sich die ringständige Amino-Gruppe des Sulfanilamids mit der Glucose zu einer Verbindung umgesetzt hat, die sich säurekatalysiert hydrolysiert 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 Birkofe⁵) kondensierten Sulfanilamid mit D-Glucose und erhielten ein Produkt der Zusammensetzung $C_{12}H_{18}N_2O_7S$ vom Schmp. 195° ($[\alpha]^{22}_D = -123^\circ$; $c = 0,8$; Wasser). Die Autoren berichten, daß der Schmp. bei der Umkristallisation aus 75proz. Methanol auf 204° ansteigt.

Nanasi und Bognar⁶) 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 75 proz. Methanol bei 203° (Z) schmolz und nach Mischschmp., Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum (KBr) mit der nach Kuhn⁵) hergestellten Verbindung identisch ist. Kuhn und Birkofe 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 gefolgerter 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}

- * Herrn Prof. Dr. F. Schneider, Direktor des Instituts für Landwirtschaftliche Technologie und Zuckerindustrie, danke ich für diese Drehwertbestimmung im Mikro-Maßstab.
- ⁵ H. Mühlmann, A. Bürgin, Qualitative Arzneimittelanalyse, E. Reinhardt, Verlag München/Basel, 2. Aufl. 1956, S. 80.
- ⁶ W. H. Gray, G. A. Buttle und D. Stephenson, Biochem. Journ. 31, 729 (1937).
- ⁷ R. Kuhn und L. Birkofe, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 621 (1938).
- ⁸ P. Nanasi und R. Bognar, J. chem. Soc. (London) 1961, 323.

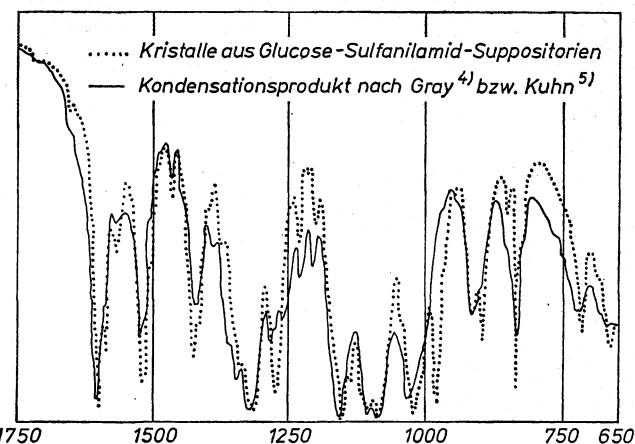


Abb. 2
Infrarot-Spektren

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-

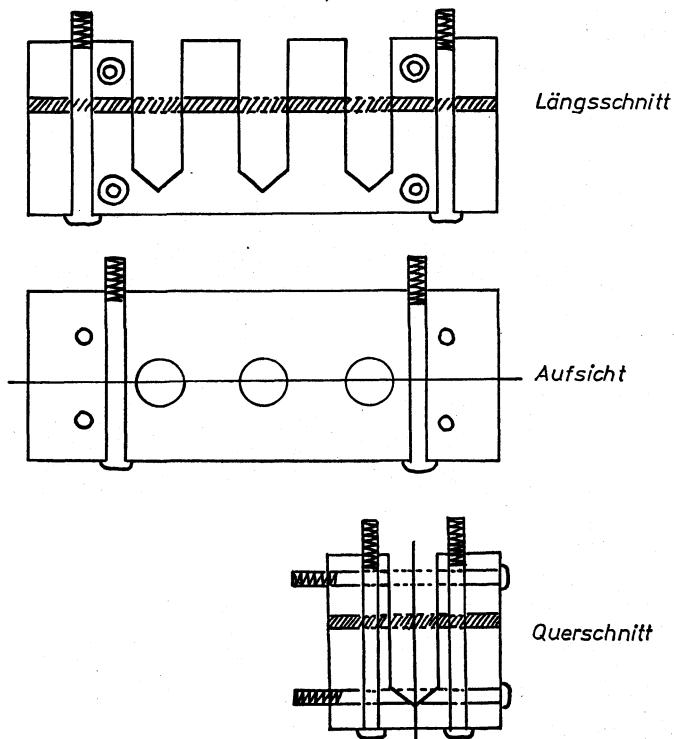


Abb. 8
Skizze der Gießform für Zwei-Schicht-Suppositorien

- * 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.

möglichkeit für die technologische Aufgabenstellung: Glucose und Sulfanilamid müssen getrennt verarbeitet werden. Wir erreichten dieses Ziel in der Form der Zwei-Schicht-Suppositorien^{a)}, die wir in einer speziell angefertigten Gießform herstellten.

Eine Suppositorienform mit Längsschnitt¹⁰⁾ wird zusätzlich in halber oder $\frac{2}{3}$ Höhe quergeschnitten. Zwischen beide Querschnitt-Teilstücke legt man ein 3 mm starkes Kupfer- oder Messingblech, dessen Bohrungen mit denen der Gießform konzentrisch sind und den gleichen Durchmesser haben. Der Längsschnitt des Bleches deckt sich mit dem der Form. Man bestimmt das Volumen der Bohrungen im oberen und unteren Querschnitt-Teilstück und berechnet wie üblich unter Berücksichtigung des Wirkstoff-Verdrängungsfaktors die für die Füllung notwendigen Mengen Vehikel. In unserem Fall wurde das Sulfanilamid in $\frac{2}{3}$ der für das Gesamtzäpfchen verfügbaren Grundmasse suspendiert und im unteren Gußformabschnitt ausgegossen. Man schiebt die überstehenden Gußkappen mit einem angewärmt Spatel ab, legt die Kupferblech-Hälften ein und gießt die Bohrungen mit Grundmasse aus, die keine Wirkstoffe enthält. Die Gußkappen werden entfernt, der obere Gußform-Abschnitt wird aufgesetzt und mit der Lösung bzw. Suspension des zweiten Wirkstoffs ausgegossen. In unserem Fall war die Glucose im restlichen Drittel Grundmasse gelöst.

Verhalten bei der Lagerung

Zwei-Schicht-Suppositorien der o. a. Zusammensetzung mit und ohne Trennschicht wurden unter Lichtausschluß in Glasgefäßen bei Zimmertemperatur verschlossen aufbewahrt. Bei den Suppositorien ohne Trennschicht begann die Kristallisation an der Grenzschicht nach 13 Tagen, bei Suppositorien mit Trenn-

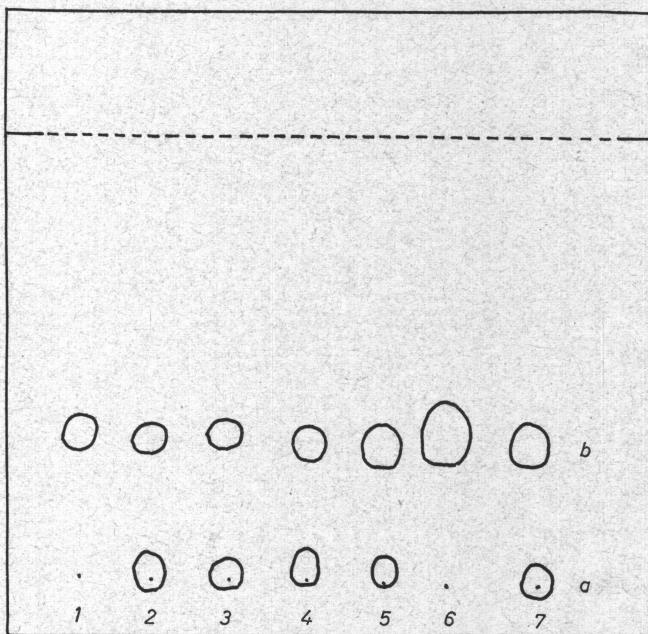


Abb. 4

Schichtmaterial: Kieselgel GF 254 „Merk“
Fließmittel: Methanol 10, Aceton 30, Benzol 60 (v/v)
Detektion: Ehrlich's Reagens (R 144 DAB 7); die a-Flecke reagieren erwartungsgemäß verzögert.

- 1 und 6: Sulfanilamid
- 2: Kondensation nach Kuhn^{b)}; 2b sehr schwach
- 3: Kristalle aus Suppositorien; 3b sehr schwach
- 4: Kristalle an Suppositorien ohne Trennschicht
- 5: Kristalle an Suppositorien mit Trennschicht
- 7: Suppositorien-Grundmasse, aus der die Kristalle entfernt wurden

^{a)} H. v. Czetsch-Lindenwald, Pharmaz. Industrie, 19, 425 (1957).

^{b)} F. Götter, Einführung in die Arzneibereitung, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m. b. H., 3. Aufl., Stuttgart 1968, S. 162.

schicht in Abhängigkeit von der Stärke dieser Schicht (3–6 mm) nach 15 bis 21 Tagen. Es fiel auf, daß die Kristalle hauptsächlich, bei einigen Suppositorien ausschließlich, an der Oberfläche wuchsen. Die dünnenschichtchromatographische Untersuchung (Abb. 4) zeigte keine Unterschiede zwischen diesen Kristallen und den aus den Suppositorien gewonnenen.

Bei verschiedenen Versuchen, diese Umsetzung zu unterdrücken, zeigte sich, daß die Kristallbildung in Gegenwart von Calciumchlorid als Trocknungsmittel verzögert wird bzw. unterbleibt: nach einmonatiger Lagerung beobachteten wir in Suppositorien ohne Trennschicht Trübungen des Glucose-haltigen Abschnitts in der Grenzschicht als Anzeichen beginnender Kristallisation. Nach einer Lagerung von 6 Wochen waren in Suppositorien mit 3 mm starker Trennschicht keine Kristallisierungsanzeichen zu beobachten (Abb. 5), nach 10 Wochen war die 3-mm-Trennschicht etwa zur Hälfte mit Kristallen überwachsen, bei Suppositorien mit 6-mm-Trennschicht waren keine Kristallisationserscheinungen zu bemerken.

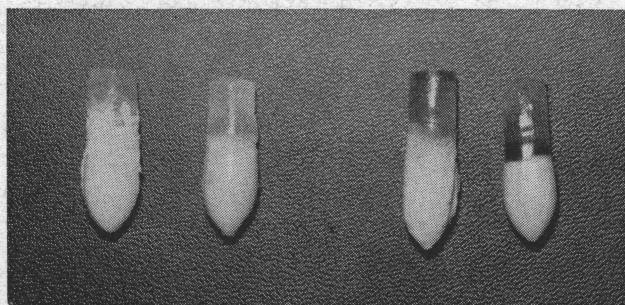


Abb. 5

Lagerungsversuch; Befund 6 Wochen nach Herstellung
v. l. n. r.: ohne Trennschicht; ohne Trocknungsmittel gelagert
ohne Trennschicht; über CaCl_2 gelagert
mit Trennschicht; ohne Trocknungsmittel gelagert
mit Trennschicht; über CaCl_2 gelagert

Das Trocknungsmittel läßt die Suppositorien besonders in der Trennschicht leicht schrumpfen. — Die hier abgebildeten Supp. stammen aus Vorversuchen und wurden nicht in der o.a. Gießform hergestellt. Die Konzentrationen an Sulfanilamid bzw. Glucose entsprechen den oben gemachten Angaben, die Dicken von Ober- und Unterschicht sind zufällig, die Stärke der Trennschicht wurde durch Pipettieren festgelegt.

Anwendungsmöglichkeiten

Zwei-Schicht-Suppositorien bieten sich als technologische Lösungsmöglichkeit dann an, wenn inkompatible Stoffe verarbeitet werden sollen^{a)}. Das Verfahren ist nicht auf Gelatine-Gallerie beschränkt, auch Hartfett DAB 7 ist geeignet. In allen Fällen ist es wichtig, die aufeinanderfolgenden Schichten dann zu gießen, wenn die vorausgegangene Schicht gerade so weit erstarrt ist, daß sie sich mit der folgenden nicht mehr mischt, aber unter dem Einfluß der warmen Gußmasse eine schmale Diffusionszone bildet. Läßt man im Kühlschrank erstarrten, so beobachtet man häufig, daß diese Diffusionsschicht nicht entsteht und die Suppositorien an der Nahtstelle brechen. Durch die Volumenkontraktion beim Erstarren von Hartfett ist die Trennschicht gelegentlich nicht eben, sondern hat eine hohlkegelähnliche Form. Statt Zwei-Schicht-Suppositorien kann man bei entsprechender Konstruktion der Gießform auch Suppositorien mit mehr als zwei Schichten herstellen.

Zusammenfassung

In Gelatine-Vaginalsuppositorien, die Glucose und Sulfanilamid enthalten, bildet sich ein Kondensationsprodukt, für das Struktur II wahrscheinlich gemacht wurde. Zwei-Schicht-Suppositorien bieten eine Möglichkeit, diese Inkompatibilität zu umgehen.

Anschrift: Doz. Dr. W. Wiegrefe, 33 Braunschweig, Pockelsstraße 4, Technische Universität.