I. Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. Dr. L. Lewin in Berlin.

Ueber Suppositorien und eine Methode, sie darzustellen.

Von Prof. Dr. L. Lewin und Dr. F. Eschbaum,

Apotheker der thierärztlichen Hochschule.

Die Frage, wie Suppositorien bereitet werden müssen, um den ärztlichen Anforderungen zu genügen, ist bisher nur selten zu beantworten versucht worden, während dagegen die Klagen über unzweckmässig bereitete Suppositorien seit Jahren nicht verstummen. Es soll nicht verkannt werden, dass von pharmaceutischer Seite bis in die letzte Zeit hinein mannichfache Versuche zur Abänderung der bisher üblichen Herstellungsarten dieser recht häufig verordneten und sehr nützlichen Arzneiform vorgenommen wurden. Dieselben haben jedoch unserer Ansicht nach nicht das Ziel erreicht, den Arzt, der die Wirkung seiner Verordnungen gut verfolgt, zu befriedigen, da gerade hierbei mehr wie sonst die Arzneimittelwirkung von der Güte der Darreichungsform beeinflusst wird.

Die folgenden Zeilen sollen als ein weiterer Schritt zur Erfüllung des Wunsches betrachtet werden, den der eine von uns früher schon an dieser Stelle aussprach: die Bereitungsart der Arzneiformen im deutschen Arzneibuche festgelegt zu sehen. Es würde hiermit in gewissen Grenzen der Willkür ein Ziel gesetzt werden, mit der bisher in den verschiedenen Apotheken Heilstoffe „lege artis“ zu einer bestimmten Form verarbeitet werden. Dieser Zustand frommt weder dem Arzt und dem Kranken, noch kann er dem Apotheker angenehm sein, der gegenüber etwaigen ärztlichen Recriminationen sich jetzt nur auf das von ihm irgendwo und irgendwie Erlernte, aber nicht auch auf das allseits ärztlich als gut Befundene stützen kann.

Das, was der Arzt von einem Suppositorium erwarten darf, umfasst folgende Punkte:

1. Das Medicament soll im Suppositorium gleichmässig vertheilt sein.
2. Das Medicament muss leicht und schnell aus dem Suppositorium frei werden.
3. Das Suppositorium soll möglichst steril sein.
4. Das Suppositorium soll sich leicht einführen lassen.
5. Das Suppositorium muss sich, soweit die Dosis des incorporirten Medicamentes in Frage kommt, exact bereiten lassen.

I. Die Cacaobutter-Suppositorien.

Die bisherigen Bereitungsformen erfüllen nur zum geringen Theil die vorerwähnten Forderungen. Vorzüglich gilt dies von den, wie meistens, aus Cacaobutter hergestellten Suppositorien. Man schmilzt nach dem gebräuchlichsten Verfahren das Cacaoöl und versucht ihm — was gewöhnlich nicht gelingt — das Medicament gleichmässig beizumischen. Dann giesst man die im Erstarran befindliche Masse in Düten aus Wachspapier. Es ist selbstverständlich, dass selbst wenn man den Erstarrungspunkt der Cacaobutter genau getroffen hat, in allen Fällen, in denen das Medicament (Morphin, Cocain etc.) der Grundmasse nur mechanisch zugemischt ist, die gleichmässige Vertheilung desselben auf alle Suppositorien fast ausgeschlossen ist. Die vom Arzt gut überlegte Dosirung wird nicht eingehalten, und was in dem einen Stuhlzäpfchen an Medicament zu viel ist, fehlt an einem anderen. Gewöhnlich sind die zuletzt ausgegossenen gehaltreicher als die ersten.

Aber sogar die Vertheilung des Medicamentes in einem Suppositorium kann aus denselben Gründen ungleichmässig sein und ist es auch meistens. Die Spitze enthält den grössten Theil der Dosis, gleichgültig ob der Arzneistoff in Wasser gelöst oder pulverförmig dem Cacaoöl zugemischt wurde. Dies beweisen die folgenden Zahlen:

1. Cacaoöl-Suppositorium mit 10 % Kochsalz.
Gewicht: 4,4 g.
Unterer Theil: 0,70 g schwer, enthält 0,00225 g NaCl = 0,3225 % NaCl.
Spitze: 0,225 g schwer, enthält 0,09739 g NaCl = 43,29 % NaCl.

2. Cacaoöl-Suppositorium mit 10 % Jodkalium.
Gewicht: 4,8 g.
Unteres Ende: 1,66 g schwer, enthält 0,01826 g KJ = 1,10 % KJ.
Spitze: 0,305 g schwer, enthält 0,0946 g KJ = 31,02 % KJ.

3. Cacaoöl-Suppositorium mit Jodkalium, aus einer Apotheke bezogen.
Gewicht: 2,20 g.
Unteres Ende: 0,774 g schwer, enthält 0,01079 g KJ = 1,39 % KJ.
Spitze: 0,178 g schwer, enthält 0,02324 g KJ = 13,06 % KJ.

4. Cacaoöl-Suppositorium mit Bismutum subnitricum.
Gewicht 2,98 g.

Unteres Ende: 0,780 g schwer, enthält 0,0704 g = 9,02 % trockenes Bismutum subnitricum.

Spitze: 0,217 g schwer, enthält 0,0458 g = 21,1 % trockenes Bismutum subnitricum.

Es giebt noch andere, weniger gebräuchliche Verfahrungsweisen, die ein besseres Resultat als das berichtete liefern. Stösst man z. B. das Medicament mit Cacaobutter und etwas Fett oder Oel zu einer plastischen Masse an, rollt diese aus und formt sie in Kegelform, so ist die verordnete Dosis für jedes Stuhlzäpfchen annähernd gewährleistet.

Will man diese Bereitungsform bei Cacao-Suppositorien direkt zum Ausdruck bringen und hoffen, dass sie auch nach Wunsch vollzogen wird, so verschreibt man z. B.:

Kali jodati 0,2
Butyri Cacao 3,0
Adipis suilli q. s.

ut f. exactissime terendo massa e qua forma suppos.

D. tal. dos. No. . . .

Das Einfüllen des Medicamentes in fertige Hohl-suppositorien ist wegen der unvollkommenen Vertheilung zu verwerfen.

II. Die Glyceringelatine-Suppositorien.

In jeder Beziehung sind die Stuhlzäpfchen aus Glyceringelatine denjenigen aus Cacaobutter überlegen. Das in Wasser gelöste Medicament kann in der wässrigen Glyceringelatinelösung vollkommen gleichmässig vertheilt sein. Die auf dem Receipt vermerkte Dosis kommt nicht nur ganz in den Mastdarm, sondern ist auch an jedem Theil des Suppositoriums die gleiche. Während schon bei der Bereitung der starren Arzneiform aus Cacaobutter und bei der Einführung in den Darm durch eine warme Hand Verluste an Medicament immer zustande kommen, kann das elastische Glyceringelatine-Suppositorium leicht und intact an den Applicationsort gebracht werden. Aber auch die Resorption des in die Grundmasse eingebetteten Arzneimittels geht bei der letztgenannten Form leichter vor sich, da die Glyceringelatine durch die Feuchtigkeit des Darms sich bald löst und ebenso wie das Medicament schnell in das Blut aufgenommen wird. Demgegenüber ist zu bedenken, dass die Cacaoölmasse schmelzen muss, um das in ihr befindliche Medicament frei zu machen. Da sie selbst nicht resorbirt wird — der Mastdarm nimmt Fett nicht auf —, so stellt sie theilweise durch die Einfettung der Darmwand sogar ein hinderndes Moment für die Aufnahme des Arzneimittels dar.

Die Nachtheile der Suppositorien aus Glyceringelatine sind aber folgende:

1. Sie sind meistens nicht steril.
2. Sie werden aus Leim bereitet, der seiner Provenienz nach nicht immer gekannt ist und der oft basische und andere Producte enthält, die für den menschlichen Organismus als nicht gleichgültig anzusehen sind.
3. Sie enthalten nicht unbedeutende Mengen von Glycerin, die örtlich den Darm reizen.

Aus diesen Gründen sind wir schon vor fast zwei Jahren an die Erprobung einer anderen Grundlage für Stuhlzäpfchen gegangen, nämlich des Agar, das mancherlei vor den bisherigen Grundlagen voraus hat und auch schon mehrfach für diese Arzneiform empfohlen wurde. Unsere Versuche, damit eine gute Methode für die Suppositoriumbereitung auszubilden, haben zu einem Ziele geführt. Wir glauben, dass unsere Methode die Eingangs dieser Abhandlung aufgestellten Forderungen am besten erfüllt, sind aber auch überzeugt, dass dieselbe auf der von uns gelieferten Basis in Einzelheiten noch weiter ausgebaut werden kann.

III. Die Agar-Suppositorien.

Agar-Agar, die Producte aus getrockneten ostasiatischen Meeresalgen, die für technische und bacteriologische Zwecke verwandt werden, liefern, je nach ihrer Abstammung z. B. von Gelidium corneum, Gelidium Amansii, Gracilariaria lichenoides oder Eucheuma spinosum mit mehr oder weniger Wasser eine Gallerte.

Erwärmt man 1 Theil des im Handel befindlichen, fein gepulverten Agar mit 29 Theilen Wasser einige Minuten im Dampfbade, so erhält man eine Masse, die sich leicht ausgiessen lässt und nach kurzer Zeit zu einer schlüpfrigen, geschmeidigen, zähen, widerstandsfähigen Masse erstarrt.

Das Agar reagirt sauer. Wir neutralisiren es, indem wir auf 10 g des pulverförmigen Agar 0,1 g Natrium bicarbonicum hinzusetzen.

Die gelatinöse Masse braucht nicht vorrätig gehalten zu werden, wird vielmehr am besten ex tempore bereitet. Wir geben hierfür folgende Vorschrift: Ein Theil neutralisirtes Agarpulver wird sammt dem, für die gewünschte Zahl von Suppositorien abgewogenen, in Wasser löslichen Medicament in eine kleine Medicinflasche gebracht; hierzu wiegt man 29 Theile Wasser und schüttelt tüchtig um. Man bindet dann den Stopfen an den Flaschenhals fest und bringt die Flasche für 5—10 Minuten in siedendes Wasser. Den hierbei entwickelten Druck halten die Fläschchen aus, wenigstens ist bei den vielen Versuchen, die wir angestellt haben und bei denen wir uns ausnahmslos der Medicinfläschchen bedienten, auch nicht eine gesprungen. Als Form für die Aufnahme der flüssigen Agarmasse wird am besten Paraffinpapier benutzt. Nach Erforderniss werden ca. 4 cm im Quadrat fallende Stücke solchen Papiers spitzdütenartig gerollt, die Spitzen umgebogen und in einem kleinen, auf die Tarirwaage setzbaren Gestell befestigt. Dieses auf drei Füßchen ruhende, aus dünnem und leichtem Holz gefertigte Gestell hat zwei, resp. drei über einander concentrisch befestigte Scheiben (5 bis 9 cm Durchmesser), in denen sich zum Einstecken der Suppositoriumformen entsprechend weite Löcher (ca. 3 mm) befinden. Ist die gewünschte Zahl von Düten für die Suppositorien eingesteckt worden, dann kann in sie nach einander die heisse Agarmasse nach Auflegen der erforderlichen Gewichte ausgegossen werden. In den Papierhüllen bleiben die Suppositorien bis zu dem Gebrauche.

Will man z. B. Jodkalium-Suppositorien mit einem Gehalte von je 0.1 g Jodkalium darstellen, so füllt man:

- 1 g neutrales Agarpulver und
- 1 g Jodkalium

in das Medicinfläschchen, fügt 29 g Wasser hinzu, schüttelt, bis das Jodkalium sich gelöst hat, schliesst die Flasche auch durch Verschütten des Korkes, erhitzt fünf bis zehn Minuten im Wasserbade und giesst die flüssige Agarmasse zu je 3 g in zehn Papierformen.

Einige Medicamente, wie Unguentum Hydrargyri cinereum und Bismutum subnitricum lassen sich nicht nach der vorstehenden Vorschrift zu Suppositorien formen. Sie werden mit der fertigen Agarmasse angerieben.

Zu Antipyrin muss etwas mehr Agarpulver genommen werden. Eine Masse mit 10 % Antipyrin erfordert die doppelte, und eine solche mit 50 % Antipyrin die dreifache Menge der oben angegebenen Agarmenge.

Tannin-Suppositorien werden ohne Anwendung von Wärme bereitet. Es werden:

- 1 Theil Tannin und
- 2 Theile Agarpulver gemischt und mit
- 7 Theilen Wasser geknetet.

Die Masse wird dann ausgerollt und in die entsprechende Zahl von Suppositorien getheilt.

Wir nehmen davon Abstand, hier weitere Resultate über die Bereitung von Stuhlzäpfchen, z. B. aus Chininsalzen, Plumbum tannicum, Plumbum aceticum, Gallussäure, Argentum nitricum, zu geben. Dieselben lassen sich leicht darstellen. Wird die Methode, was wir hoffen, sich allgemein Eingang verschaffen, dann werden Verbesserungen bezüglich des einen oder anderen Medicamentes von Apothekern sehr bald und vollständig geliefert werden.

Für die Zuverlässigkeit der Methode liefern wir den folgenden analytischen Beleg:

Agar-Suppositorium mit 10 % Jodkalium.

Gewicht: 3,4 g.

Unteres Ende: 0,967 g schwer, enthält 0,09628 g = 9,65 % Jodkalium.

Spitze: 0,292 g schwer, enthält 0,02905 g = 9,95 % Jodkalium.

Auch die Darstellung von Stuhlzäpfchen als Träger unlöslicher Arzneistoffe giebt nach dieser Methode bessere Resultate als mit Cacaoöl. Das Medicament wird mit dem Agarpulver innig verrieben und die weitere Bereitung nach den vorstehenden Angaben vorgenommen. Die folgende Analyse liefert einen Anhalt für die Beurtheilung unserer Methode auch nach dieser Richtung:

Agar-Suppositorium mit 20 % Bismutum subnitricum.

Gewicht: 3,17 g.

Unteres Ende: 0,6293 g schwer, enthält 0,1054 g = 16,74 % trocknes Bismutum subnitricum.

Spitze: 0,2021 g schwer, enthält 0,0337 g = 16,68 % trocknes Bismutum subnitricum.

Demnach schlagen wir vor, Suppositorien von jetzt an nach dieser Methode zu verordnen und darzustellen, also z. B. Morphin-Suppositorien so zu verschreiben;

Rp. Morphini hydrochlor. 0,05

Pulv. Agar neutr. q. s.

ut fiant lege art. suppos. V.

Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, dass auch **Medicinalstäbchen** und **Vaginalkugeln** sich in analoger Weise darstellen lassen. Will man z. B. Jodoformbougies (10 %) bereiten, so mischt man:

- 1 g neutrales Agarpulver und
- 3 g Jodoform,

bringt die Mischung in das Fläschchen, wiegt 29 g Wasser hinzu, schüttelt, erhitzt im Wasserbade und giesst die Masse heiss in die entsprechende Zahl von Papierformen, für die auf dem oben beschriebenen Wägestell noch passende Löcher zum Einstecken angebracht werden können. Für Vaginalkugeln kann ein mit Höhlungen versehener Holzblock gebraucht werden. Ein geeigneter Holzstempel drückt Pergament- oder Wachspapier in die Höhlungen, in welche die heisse Agarmasse gegossen wird.