



11 Suppositorien

Dr. Kirsten Seidel

Der Begriff Suppositorium leitet sich vom lateinischen Wort „supponere“ ab, was darunterlegen bedeutet. Für die Herstellung von Zäpfchen wird meistens eine feste, fettähnliche Grundlage aufgeschmolzen. Im flüssigen Zustand wird der Wirkstoff eingearbeitet. Die Masse wird anschließend in Formen ausgegossen. In diesen Formen härten die Zäpfchen aus. Die Anwendung durch den Patienten erfolgt durch Einführen der Zäpfchen in den After. Dort werden sie wieder flüssig, der Wirkstoff gelangt wieder aus der Grundlage heraus und kann seine Wirkung entfalten.

11.1 Allgemeines zur Arzneiform

Im Europäischen Arzneibuch sind Suppositorien als eine der „Arzneiformen zur rektalen Anwendung“ zu finden. Die Arzneibuch-Anforderungen beziehen sich vor allem auf die Einheitlichkeit (und Richtigkeit) des Gehalts sowie eine angemessene Zerfallszeit bei 36–37°C (maximal 30 Minuten für fetthaltige Grundmassen und maximal 60 Minuten für wasserlösliche Grundmassen). Liegen ungelöste Feststoffe vor, soll ihre Partikelgröße „geeignet“ sein, ohne dass genaue Vorgaben gemacht werden.

Suppositorien kommen vor allem dann zur Anwendung, wenn Patienten nicht in der Lage sind, Arzneimittel zu schlucken. Sehr häufig werden Suppositorien daher in der Kinderheilkunde eingesetzt (die klassischen „Fieberzäpfchen“). Auch bei bewusstlosen Patienten bzw. bei Krampfanfällen kann die rektale Gabe von Arzneimitteln eine gute Lösung sein. Zusätzlich ist es bei Übelkeit eine gute Alternative, die Arzneimittel, die die Übelkeit vermindern sollen, nicht zu schlucken, sondern rektal zuzuführen.

Auch eine gewünschte lokale Wirkung kann Grund zur Applikation von Suppositorien sein, beispielsweise zur Behandlung von Hämorrhoiden oder auch als Abführzäpfchen.

Die in der Apotheke hergestellten Zäpfchen werden meist in der Torpedoform hergestellt, indem eine geschmolzene Grundlage mit dem Wirkstoff vermischt wird und diese warme und flüssige Mischung auf Formen verteilt wird, in denen sie dann zu Suppositorien aushärtet. Es gibt verschiedene Größen, wobei Kinder bis 4 Jahre meistens Suppositorien mit einer Masse von etwa 1 g erhalten, für Erwachsene ist die Standardgröße 2 g, und für eine besonders hohe Wirkstoffdosis können auch Formen für Suppositorien von 3 g verwendet werden. Diese sind in **Abb. 11.1** zu sehen.

Im Körper wird die Masse dann wieder flüssig – durch Schmelzen oder Lösen –, und der Wirkstoff steht lokal zur Verfügung oder kann durch die Schleimhaut in das Blut aufgenommen werden.

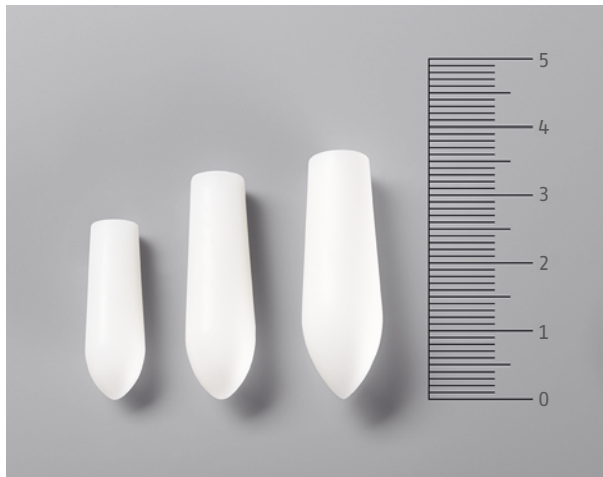


Abb. 11.1
Unterschiedliche
Zäpfchengrößen

Je nach Eigenschaften von Grundlagen und Wirkstoff kann der Wirkstoff in der Grundlage suspendiert vorliegen, in wenig Wasser gelöst und in der Grundlage emulgiert sein oder in der Grundlage gelöst vorliegen.

11.1.1 Grundmassen

Hartfett

Hartfett ist die Grundlage, die heutzutage der Standard in der Herstellung von Suppositorien ist. Es wird so hergestellt und zur Herstellung in einer geeigneten Qualität ausgewählt, dass es bei Körpertemperatur schmilzt, aber bei normaler Raumtemperatur fest ist und gelagert werden kann. Es hat damit die Kakaobutter abgelöst, die ebenfalls diese gewünschten Schmelzeigenschaften aufweist, jedoch in der Verarbeitung anspruchsvoller ist und aufgrund ungesättigter Fettsäuren vergleichsweise schnell ranzig wird.

Die Substanz, die im Europäischen Arzneibuch als „Hartfett“ bezeichnet wird, ist im technologischen Sinne gar kein „Fett“ (Fette sind Triglyceride, also drei Fettsäuren an einem Grundgerüst aus Glycerol), sondern es handelt sich um ein Gemisch aus Mono-, Di- und Triglyceriden. Das bedeutet, dass am Glycerol zum Teil auch noch eine oder zwei freie OH-Gruppen erhalten bleiben. Der genaue Anteil an freien OH-Gruppen beeinflusst die Eigenschaften des erhaltenen Hartfetts. Er wird durch die Hydroxylzahl beschrieben. Je niedriger sie ist, umso härter ist das Fett, umso höher sein Schmelzpunkt und umso geringer die Aufnahmefähigkeit für Wasser. Auch eine Veränderung der Eigenschaften während der Lagerung („Nachhärtung“) ist hier eher weniger zu erwarten. Je höher die Hydroxylzahl ist, umso stärker unterscheiden sich die Schmelz- und die Erstarrungstemperatur. Dies ist Vor- und Nachteil zugleich: Dass sich solche Grundmassen während der Verarbeitung länger im flüssigen Zustand befinden, macht sie leichter zu verarbeiten, weil den einzelnen Schritten beim Anreiben und Ausgießen mehr Zeit gewidmet werden kann. Gleichzeitig erhöht sich dadurch jedoch das Zeitfenster, in dem eine Sedimentation stattfinden kann. Hartfettgrundlagen mit einer höheren Hydroxylzahl weisen eine größere Elastizität als solche mit einer niedrigen Hydroxylzahl auf, zeigen daher beim Erkalten eine größere Volumenkontraktion und lassen sich daher leichter aus Edelstahlformen entnehmen.



MERKE

Hartfette mit einer niedrigen Hydroxylzahl erhalten in ihrer Bezeichnung häufig die Bezeichnung „H“ für hart und die mit einer höheren Hydroxylzahl die Bezeichnung „W“ für weich.

Für Apotheken sind aus unterschiedlichen Bezugsquellen verschiedene Hartfette lieferbar. Die Auswahl muss jedoch nicht aus eigenem Wissen erfolgen, sondern ein für den jeweiligen Wirkstoff geeignetes Hartfett ist in den standardisierten Rezepturen angegeben.

Die meisten Arzneistoffe liegen in Hartfett suspendiert vor, sodass eine Aufnahme des Wirkstoffs in den Körper erst möglich ist, wenn das Suppositorium so weit erweicht ist, dass der Arzneistoff aus der erweichten Grundmasse in den Rektalschleim sedimentieren kann und sich die Partikel dort lösen.

Sollen sehr wasserlösliche Arzneistoffe in Hartfett-Suppositorien verarbeitet werden, können Emulsionszäpfchen hergestellt werden, indem der Wirkstoff in einer kleinen Menge Wasser gelöst und diese Lösung dann durch Rühren in die Schmelze eingearbeitet und emulgiert wird. Für solche Emulsionssuppositorien wird dem Hartfett meist ein geeigneter Emulgator zugesetzt.

NOCH MEHR INFOS

Das Video hinter dem QR-Code zeigt die Herstellung von Emulsions-suppositorien.



Lösungszäpfchen aus Hartfett kommen in der Rezeptur eher selten vor, spielen jedoch bei Suppositorien mit einer Macrogol-Grundlage eine Rolle.

Macrogol

Suppositorien aus Macrogol (Polyethylenglycol) müssen sich nach der Applikation auflösen, da ihre Schmelztemperatur deutlich über der Körpertemperatur des Menschen liegt. Das gelöste Macrogol kann im Rektalschleim dafür sorgen, dass die Löslichkeit von Arzneistoffen durch einen Cosolvens-Effekt erhöht ist (► Kap. 4).

Nachteilig ist, dass durch osmotische Effekte deutlich mehr Reizerscheinungen als bei der Verwendung von Hartfett zu erwarten sind. Außerdem bestehen deutlich mehr chemische Inkompatibilitäten mit Arzneistoffen, einerseits bedingt durch die Etherstruktur der Macrogole, die in Wechselwirkungen mit phenolischen OH-Gruppen treten können, andererseits durch bei der Lagerung entstehende Peroxide, die oxidationsempfindliche Substanzen beeinflussen.

Suppositorien auf Macrogol-Basis werden als „tropenfeste“ Suppositorien bezeichnet, da ihre Lagerung auch bei höheren Temperaturen möglich ist. Nichtsdestotrotz sollten sie nur hergestellt werden, wenn Untersuchungen zu Kompatibilität und Wirksamkeit verfügbar sind.

Zur Herstellung wird eine Mischung aus einem festen und einem flüssigen Macrogol aufgeschmolzen, wobei sich die verwendeten Kettenlängen und Anteile unterscheiden können. Im NRF ist eine Rezeptur für Vaginalsuppositorien enthalten (► Kap. 12), die entweder aus 60 Teilen Macrogol 400 und 40 Teilen Macrogol 6000 hergestellt wird oder aus gleichen Teilen Macrogol 400 und Macrogol 4000. In den Niederlanden wird zumeist eine Mischung aus einem Teil Macrogol 1500 mit 2 Teilen Macrogol 4000 genutzt.

Weitere

Eine Besonderheit stellen Glycerol-Natriumstearat-Zäpfchen dar, die als Abführzäpfchen eingesetzt werden (Glycerol-Zäpfchen NRF 6.15. und Glycerol-Zäpfchen für Kinder NRF 6.16.). Sie werden hergestellt, indem Stearinsäure gemeinsam mit Natriumbicarbonat-Monohydrat und Wasser für 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad unter Rühren erhitzt wird. Es entsteht Natriumstearat. Auch nach dem Glycerolzusatz wird dieses Erhitzen fortgeführt. Schließlich wird Wasser zugesetzt, und die fertige Lösung wird bei etwa 70 °C in die Formen gegossen.

11.2.3 Gießvorgang

Der Kasten „Auf einen Blick“ zeigt den **Ablauf des Gießvorgangs**.



AUF EINEN BLICK



Nach dem Berechnen der Grundmassenmenge wird diese eingewogen.



Auf dem Wasserbad kann die Grundmasse gleichmäßig aufschmelzen.



Die Temperatur der Schmelze sollte überwacht und kontrolliert werden.



Mit der hergestellten Grundmasse wird nun der Wirkstoff angerieben.



Die Grundlage wird nach und nach anteilig zu dem angeriebenen Wirkstoff gegeben.

AUF EINEN BLICK (FORTSETZUNG)

Die Grundmasse wird so lange zugeführt, bis die Endmasse erreicht ist.



Die fertige Suppositorienmasse muss nun auf knapp über den Erstarrungspunkt abkühlen.



Mithilfe eines Glasstabs wird die Suppositorienmasse in die Gießform gegossen.



Der überschüssige Ansatz wird verworfen.



ZUSAMMENFASSUNG

- Suppositorien sind einzeldosierte Arzneiformen zur rektalen Anwendung.
- Sie können zu einer lokalen oder zu einer systemischen Wirkung führen.
- Meistens bestehen sie aus Hartfett, in dem ein Wirkstoff suspendiert vorliegt.
- Das Hartfett muss im Körper schmelzen, und die Wirkstoffpartikel müssen sich für die Wirkung auflösen.
- Auch Gemische aus Macrogol können als Grundlage verwendet werden. Diese müssen sich im Körper auflösen.
- Die Ermittlung der benötigten Menge an Grundlage kann rechnerisch mithilfe des Verdrängungsfaktors erfolgen. Zur experimentellen Ermittlung wird das zweifache Ausgießen nach Münzel angewendet.
- Um eine hohe Qualität zu erzielen, wird meistens mit einem großzügigen Aufschlag von rechnerisch mehreren Suppositorien gearbeitet. Nicht benötigte Grundmasse wird dann entweder gar nicht erst ausgegossen, oder die Suppositorien vom Ende des Gießvorgangs werden verworfen.
- Für Kinder bis 4 Jahre wiegen die Suppositorien meist 1 g, Suppositorien für Erwachsene wiegen meist circa 2 g. Für besonders große Wirkstoffdosen können auch Suppositorien von etwa 3 g hergestellt werden.
- Als Gießformen stehen Einmalformen oder Edelstahlformen zur Mehrfachverwendung zur Verfügung.
- Zum Gießen können Edelstahlgießschalen mit Pistill/Glasstab oder Gießflaschen aus Kunststoff verwendet werden.
- Suppositorien werden immer mit einer Gießschwarte gegossen, die kurz vor dem vollständigen Erstarren entfernt wird.

11.6 Praktische Übungen

11.6.1 Bestimmung des Kalibrierwerts

Bestimmen Sie den Kalibrierwert einer Suppositorien-Gießform für Hartfett verschiedener Qualitäten und für Macrogol, indem Sie mit den folgenden Grundlagen jeweils 10 Suppositorien gießen:

- a) Hartfett H15,
- b) Hartfett W30,
- c) Macrogol (60 Teile Macrogol 400 und 40 Teile Macrogol 6000).

Lassen Sie die Suppositorien erstarren, entfernen Sie die Gießschwarte und wiegen Sie alle Suppositorien gemeinsam. Teilen Sie die Gesamtmasse durch die Anzahl der erhaltenen Suppositorien.

11.6.2 Dimenhydrinat-Suppositorien 150 mg (ZRB R08-01)

Dimenhydrinat	0,15 g
Hartfett (Hydroxylzahl 30–50)	q.s.

Berechnen Sie mithilfe des Verdrängungsfaktors, wie viel Hartfett zur Herstellung von 10 Suppositorien nötig ist, die jeweils aus Hartfett W 35 (Hydroxylzahl 30–50) mit einer Einzeldosis von 0,15 g Dimenhydrinat bestehen. Planen Sie einen Aufschlag entsprechend der Auflistung unter ►Kap. 11.2.2 ein. Stellen Sie die Suppositorien entsprechend her.

11.6.3 Ammoniumbituminosulfonat-Zäpfchen 300 mg (NRF 25.6.)

Bei dieser Rezeptur handelt es sich um Emulsionssuppositorien. Für eine Einmalgießform (Torpedo) mit einer Suppositoriengröße von 2 g werden je Suppositorium die folgenden Bestandteile benötigt:

Ammoniumbituminosulfonat	0,3 g
Gereinigtes Wasser	0,3 g
Tensidhaltiges Hartfett	1,52 g

Hinweis: 100 g tensidhaltiges Hartfett besteht aus 2,0 g Macrogol-8-stearat, 3,0 g gebleichtem Wachs und 95,0 g Hartfett mit einer OH-Zahl von 20–30, die gemeinsam aufgeschmolzen werden.

Stellen Sie 6 Suppositorien nach dieser Rezeptur her. Stellen Sie hierfür zunächst das tensidhaltige Hartfett im Überschuss durch Aufschmelzen und Verrühren her. Es darf vor der Weiterverarbeitung erstarren (in der Schale oder in der Suppositorienform). Wiegen Sie nun das benötigte tensidhaltige Hartfett, das Wasser und das Ammoniumbituminosulfonat in eine Gießschale ein und schmelzen Sie alles auf dem Wasserbad auf. Ergänzen Sie verdunstetes Wasser und rühren Sie die Masse, bis sie ein gleichmäßiges dunkelbraunes Aussehen hat. Gießen Sie die Schmelze unter gelegentlichem Rühren in die Form.

11.6.4 Eisenpulver-Suppositorien nach Münzel

Stellen Sie mithilfe der Methode nach Münzel 10 Suppositorien her, bei denen jeweils eine Einzeldosis einen Gehalt von 0,1 g Eisenpulver enthält. Verwenden Sie dabei für das erste Ausgießen das Klarschmelzverfahren, um eine Sedimentation des Eisens innerhalb der Suppositorien zu provozieren. Für das zweite Ausgießen wählen Sie bitte eine deutlich niedrigere Gießtemperatur. Prüfen Sie die fertigen Suppositorien auf die Gleichförmigkeit der Masse, indem Sie alle hergestellten Suppositorien einzeln auswiegen und die relative Standardabweichung der Masse berechnen.

11.7 Theoretische Aufgaben

?

FRAGEN

● leicht ●● mittel ●●● schwer

- 1. Definieren Sie die Standardgrundlage für Suppositorien.
 2. Nennen Sie das rechnerische Verfahren zur Bestimmung der Grundmasse bei der Herstellung von Suppositorien sowie das experimentelle Verfahren zur Herstellung von Suppositorien.

- 1. Erklären Sie, warum bei der Herstellung von Suppositorien mit suspendiertem Wirkstoff ein vergleichsweise großer Rezepturaufschlag verwendet werden muss.
 2. Nennen Sie die Grundlage, die für sogenannte tropenfeste Suppositorien verwendet werden kann. Erklären Sie den Grund dafür.

- 1. Beschreiben Sie vier Unterschiede in den Eigenschaften zwischen Hartfetten mit hoher und niedriger Hydroxylzahl.
 2. Berechnen Sie das Gewicht eines Suppositoriums, das in einer 2-g-Einmalform (Kalibrierwert 2,12 g) gegossen wird und aus 200 mg Arzneistoff ($f = 0,78$) sowie der erforderlichen Menge an Hartfett besteht.