

Diss. ETH Nr. 7944

**HARTGELATINEKAPSELN  
ALS ARZNEISTOFFTRÄGER FÜR DIE  
REKTALE APPLIKATION**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

vorgelegt von

**MARTIN HAGENLOCHER**

approbierter Apotheker  
geb. am 30. November 1957  
Deutscher Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. P. Speiser, Referent  
Prof. Dr. M. Soliva, Korreferent

1986

## 11 ZUSAMMENFASSUNG

Bislang kam die neue Technologie der Flüssigbefüllung von Hartgelatine-kapseln nur für Kapseln zur peroralen Anwendung zum Einsatz. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Eignung der Hartgelatinesteck-kapsel für die rektale Applikation aufzuzeigen.

Unter Verwendung von Paracetamol als Modellarzneistoff wurden pastöse Füllgüter entwickelt. Die Auswahl der Excipientien erfolgte nach ihrer Lipophilie (HLB-Wert) sowie ihrer rheologischen Eigenschaften. Um eine leichte und angenehme Applikation zu ermöglichen, wurden die Kapseln versiegelt und anschließend mit Gleitschichten versehen. Hierfür wurden Mehrschichtlackierungen auf der Basis von Polymethacrylaten und Polyethylenglykolen entwickelt, welche gut auf der Kapselwand haften, ohne ein Verspröden der Kapseln zu bewirken.

Zur Prüfung der Bioverfügbarkeit der "Hartgelatinerektalkapseln" wurden eine lipophile - thixotrope sowie eine amphiphile - thermocape Formulierung ausgewählt. Die Kapseln wurden in einem Crossover- Experiment mit vier freiwilligen Versuchspersonen gegen ein lipophiles Suppositorium, eine wäßrige rektale Suspension und eine wäßrige, peroral verabreichte Lösung des Arzneistoffs verglichen. Die Bestimmung der Arzneistoff - konzentrationen erfolgte im Speichel. Extraktionsverfahren und HPLC - Bedingungen wurden für die Bedürfnisse der Speichelanalytik modifiziert.

Zur Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter wurden die Meßwerte an kompartimentale Modelle angepaßt. Da eine sichere Ermittlung von Absorptionskonstanten für die meisten rektalen Formen nicht möglich war, wurde die Geschwindigkeit der Wirkstoffinvasion in - vivo mittels Deconvolution bestimmt. Zur genaueren Interpretation der in - vivo ablaufenden Vorgänge wurden die mittleren Verweilzeiten für die Arzneiformen berechnet und den Prozessen Desintegration, Dissolution, Absorption und Disposition zugeordnet.

Aus den Ergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden:

- \* Die geprüften Hartgelatinerektalkapseln sind im Ausmaß der Bioverfügbarkeit klassischen rektalen Arzneiformen ebenbürtig
- \* Die Geschwindigkeit der Wirkstoffinvasion kann durch Variation der Lipophilie der Füllgüter bis zu einem gewissen Grad gesteuert werden
- \* Die Geschwindigkeit der Wirkstofffreigabe wird wahrscheinlich nur durch das Füllgüt kontrolliert; die Kapseln geben ihren Inhalt in - vivo innerhalb weniger Minuten frei
- \* Mit dem gewählten Modell zur Bestimmung der Wirkstofffreigabe in - vitro ist keine Korrelation mit den in - vivo Ergebnissen möglich
- \* Die Applikation der Hartgelatinerektalkapseln ist leicht und wird als angenehm empfunden, die Verträglichkeit ist gut

Die Hartgelatinerektalkapsel kann demnach als eine vielversprechende Alternative zu herkömmlichen rektalen Arzneiformen betrachtet werden.

## SUMMARY

Until now liquid or semisolid filled hard gelatin capsules were used exclusively for oral administration. The aim of the present work was to demonstrate the suitability of hard gelatin capsules filled with a semi-solid as a rectal dosage form.

The model drug chosen was Acetaminophen. Excipients were selected according to their lipophilicity (HLB - value) and to the rheological properties of the formulations. To improve stability and to guarantee ease of application the capsules were sealed and then finished with a gliding coat. Multilamellar coats were developed using polymethacrylates as isolation layers and polyethyleneglycols as a gliding layer. The adherence on the capsule surface was good, and brittleness was not induced in the gelatin shell.

Assessment of the bioavailability was carried out in a cross - over experiment in four volunteers. For the filler of the hard gelatin capsules, two different formulations were chosen: one lipophilic - thixotropic, and the other amphiphilic. These were compared to a hard fat suppository, an aqueous suspension administered as a microenema and an oral solution of the drug. The drug levels were measured from saliva using HPLC.

The data obtained were fitted to compartmental models. A correct determination of absorption rate constants was not possible; therefore the rate of drug input was computed by a deconvolution method. In addition, mean residence times of the different forms were calculated and interpreted as mean times for disintegration, dissolution, absorption and disposition of the drug.

From the in vivo study, several conclusions can be drawn:

- \* hard gelatin rectal capsules, filled with a semisolid, are bioequivalent to conventional rectal dosage forms
- \* the rate of drug input can be modified by variation of the lipophilicity of the excipients
- \* in vivo disintegration of the capsules is fast
- \* capsules are easily applied and well accepted.

Hard gelatin capsules can be regarded as an alternative to conventional rectal dosage forms.