

21. Feb. 1989

**Diss. ETH**

Diss. ETH Nr. 8803

Hartgelatinekapselfn  
mit pulverförmigem Inhalt  
als effiziente rektale Darreichungsform  
für Insulin

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von  
DANIEL ROBERT PASCHELES  
eidg. dipl. Apotheker  
geboren am 25. September 1961  
von Zürich

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. P. P. Speiser, Referent  
Prof. Dr. W. Hopff, Korreferent  
Dr. M. Hagenlocher, Korreferent



Zürich 1989

*[Handwritten signature]*

## 10. ZUSAMMENFASSUNG

Peptide und Proteine sind normalerweise grosse Moleküle, haben eine kurze biologische Halbwertszeit, sind chemisch nicht stabil, werden gastrointestinal rasch zerstört und zeigen schlechte Permeabilität durch Biomembranen. Aus all diesen Gründen ist bis heute der gebräuchlichste Applikationsweg für Peptide und Proteine die parenterale Verabreichung. In letzter Zeit zeigen jedoch verschiedene Untersuchungen die Möglichkeit der nicht-parenteralen Verabreichung von Peptiden und Proteinen auf, wie die buccale, oculare, nasale, transdermale, vaginale und rektale Applikation. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Eignung pulverbefüllter Hartgelatine kapseln für die rektale Applikation von Peptiden und Proteinen aufzuzeigen.

Unter Verwendung von Insulin als Modellpeptid wurden Pulverfüllgüter entwickelt, welche physiologisch und toxikologisch unbedenklich sein sollten. In den Kapselformulierungen wurde das Modellpeptid an kolloidales Siliciumdioxid (Aerosil<sup>®</sup>200) adsorbiert, um eine gute Verteilung zu erhalten. Um eine kontrollierte Freigabe und gute Löslichkeit von Insulin nach rektaler Gabe zu erzielen wurde Natriumcarboxymethylstärke (Primojel<sup>®</sup>) und Zitronensäure den Formulierungen zugegeben. Durch die Verwendung der Zitronensäure sollte ein saures "Mikroklima" (pH 3,5) im ausgequollenen Gel, welcher sich nach Gabe der Rektalkapsel in-vivo bildet, sichergestellt werden.

Die hergestellten Hartgelatine kapseln wurden in-vitro auf Quellverhalten und Wirkstofffreigabe untersucht. In den in-vivo Versuchen wurde die Bioverfügbarkeit aufgrund der Blutzuckerspiegelreduktion an jeweils 6 Kaninchen bestimmt. Die Kapseln (5 Dosierungen: 1, 2.5, 10, 20, 40 I.E./kg) wurden gegen i.v.-Lösungen (3 Dosierungen: 0.05, 0.1, 0.2 I.E./kg), rektale Lösungen (3 Dosierungen: 10, 20, 40 I.E./kg) und Suppositorien verglichen.

Dabei zeigten sich folgenden Ergebnisse:

- \* Die Insulin-Hartgelatine kapsel (Dosierung 10 I.E./kg) zeigte gegenüber der rektalen Lösung eine Verdoppelung der Bioverfügbarkeit.
- \* Die Hartgelatine kapseln zeigten gegenüber Suppositorien ebenfalls eine Verdoppelung der Bioverfügbarkeit.
- \* Die Streuungen der Resultate konnte durch die Zugabe von Primojel<sup>®</sup> verringert werden.
- \* Die Reproduzierbarkeit der in-vivo Experimente konnte anhand der Rektalkapseln ebenfalls gezeigt werden. (kleine inter- und intraindividuelle Unterschiede)

Die Rektalkapseln führen zu einer Verzögerung der Wirkstofffreigabe in-vivo. Dies konnte anhand der berechneten mittleren Verweilzeiten gezeigt werden.

Es kann aus den erhaltenen Resultaten festgestellt werden, dass pulverbefüllte Hartgelatine kapseln mit Insulin zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit, verglichen mit anderen rektalen Arzneiformen (Suppositorien, Lösungen), führen. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ohne die Verwendung oberflächenaktiver Substanzen eine absolute Bioverfügbarkeit von 9 % bei relativ geringen Streuungen der Resultate erreicht werden kann. Es zeigte sich, dass die Hartgelatine kapsel mit pulverförmigem Inhalt eine geeignete rektale Arzneiform für Polypeptide darstellt und noch einiges für die Zukunft erwarten lässt.

**SUMMARY**

Peptides and proteins usually have a large molecular size, a short biological half-life, are chemically unstable, degrade rapidly in the gastrointestinal tract, and show a poor permeability across the intestinal epithelium. These unique properties have prevented the development of an appropriate nonparenteral dosage form for peptides and proteins in the past. However, recent investigations have demonstrated the feasibility of nonparenteral routes of administration, including ocular, buccal, nasal, transdermal, rectal, and vaginal. The aim of the present work was to demonstrate the feasibility of powder-filled hard gelatin capsules as a rectal dosage form for peptides and proteins.

Insulin was chosen as a model drug. Main criteria for the selection of excipients was a good physiological compatibility. In the capsule formulations the model peptide insulin was adsorbed to colloidal siliciumdioxid (Aerosil<sup>®</sup> 200) to ensure a good dispersion of the drug. To control release rate and improve solubility of insulin after administration, sodium starch glycolate (Primojel<sup>®</sup>) and citric acid were added, respectively. The concentration of citric acid chosen should guarantee an acid microenvironment (pH 3,5) in the outswollen gel which is formed in-vivo after administration of the rectal capsules.

Swelling and dissolution rate of the hard gelatin capsules were tested in-vitro. Assessment of bioavailability was carried out in an in-vivo model with rabbits. The biological response to the administration of insulin was measured by determining the blood glucose level. The rectal capsules (5 doses: 1, 2.5, 10, 20, 40 I.E./kg) were compared to i.v. solutions (3 doses: 0.05, 0.1, 0.2 I.E./kg), rectal solutions (3 doses: 10, 20, 40 I.E./kg) and suppositories (n=6).

After rectal administration of the hard gelatin capsules with insulin (dose 10 I.E./kg) the following results were obtained:

- \* absolute bioavailability was 9 %, twice as high compared to the rectal solutions or suppositories
- \* the addition of sodium starch glycolate reduced the variation of the blood glucose reduction-time profiles
- \* low inter- and intraindividual fluctuation

The rectal capsules showed sustained release in-vivo. This could be demonstrated with the calculated mean residence times.

In the present work, it could be demonstrated that improved and reproducible absorption of insulin in rabbits can be achieved without using tensioactive compounds. It can be concluded that powder-filled hard gelatin capsules are a suitable dosage form for the rectal administration of polypeptides to improve their bioavailability and reduce variability.