

## Versuchsprotokoll Versuch Halbfest 9

# Wirkstoffhaltige Suppositorien

### 1. Stichworte

- Suppositorien (*Anwendung, Grundlagen, Hilfsstoffe*)
- Herstellung (*Münzel-Verfahren, Eichwert-Verfahren, Gießbecher-Verfahren*)
- Anforderungen (*Gleichförmigkeit von Gewicht und Gehalt, Bruchfestigkeit, Freisetzung*)

### 2. Einleitung

Am Beispiel Diclofenac-Na enthaltender Suppositorien soll untersucht werden, ob das Herstellungsverfahren – Cremeschmelzverfahren, Klarschmelzverfahren – einen Einfluß auf den Einzelgehalt der Zäpfchen hat.

### 3. Versuchsdurchführung

In Absprache mit dem Assistenten werden jeweils 10 Suppositorien mit einem angestrebten Gehalt von 25 mg Diclofenac-Na hergestellt, wobei einmal das Klarschmelzverfahren, ein anderes Mal das Cremeschmelzverfahren – jeweils nach Münzel – angewendet wird. In Anlehnung an das Praktikumsskript<sup>1</sup> werden alle Suppositorien gewogen und auf Konformität mit den Anforderungen der *Ph.Eur. V.5.2.1* geprüft, wobei die Anzahl der Stichproben auf 10 reduziert wird. Das jeweils als zweites, viertes, sechstes, achtens und zehntes gegossene Zäpfchen der beiden Chargen wird auf seinen Gehalt hin geprüft, und mittels F-Test, t-Test und einem Ausreißertest nach Nalimov wird beurteilt, ob sich die beiden Chargen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu einer Charge vereinigen lassen. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes nach *Ph.Eur. V.5.2.2* wird analog zur Prüfung nach *Ph.Eur. V.5.2.1* durchgeführt, wobei die Stichprobe von fünf Suppositorien als Grundgesamtheit angenommen wird.

Zur Gehaltsbestimmung wird jedes zu überprüfende Suppositorium in ein 50 ml PE-Fläschchen gegeben, das nach Zugabe von 50,0 ml Wasser dicht verschlossen und auf dem Wasserbad erwärmt wird. Sobald das Zäpfchen dispergierbar ist wird jeder Ansatz mit einem Ultraschallbad homogenisiert und beiseite gestellt. 4 Tage später ist die Fettphase ausreichend aufgerahmt und erhärtet, sodass eine UV-photometrische Gehaltsbestimmung anhand einer Kalibriergeraden bei 275 nm und pH 7 durchgeführt werden kann.

### 3.1 Benutzte Stoffe und Geräte

Gerätschaften	Stoffe	Charge
Suppositoriengießform Suppositoriengießschale, Pistill, Pflastermesser Wasserbad Ultraschallbad UV-Vis Spektrometer <i>UV Mini 1240, Shimadzu</i>	Witepsol E 75 Diclofenac	k.A. 0212110

## 4. Messdaten

### 4.1 Einwaagen

<b>Rezeptur Chremeschmelzverfahren (10 + 1 Supp.)</b>		
	Soll	Einwaage
Diclofenac-Na	275 mg	275 mg
Witepsol E 75	q.s.	q.s.

<b>Rezeptur Klarschmelzverfahren (10 + 1 Supp.)</b>		
	Soll	Einwaage
Diclofenac-Na	275 mg	278 mg
Witepsol E 75	q.s.	q.s.

<b>Kalibriergerade</b>	
Diclofenac-Na	5,1 mg
Wasser	ad 100,0 ml

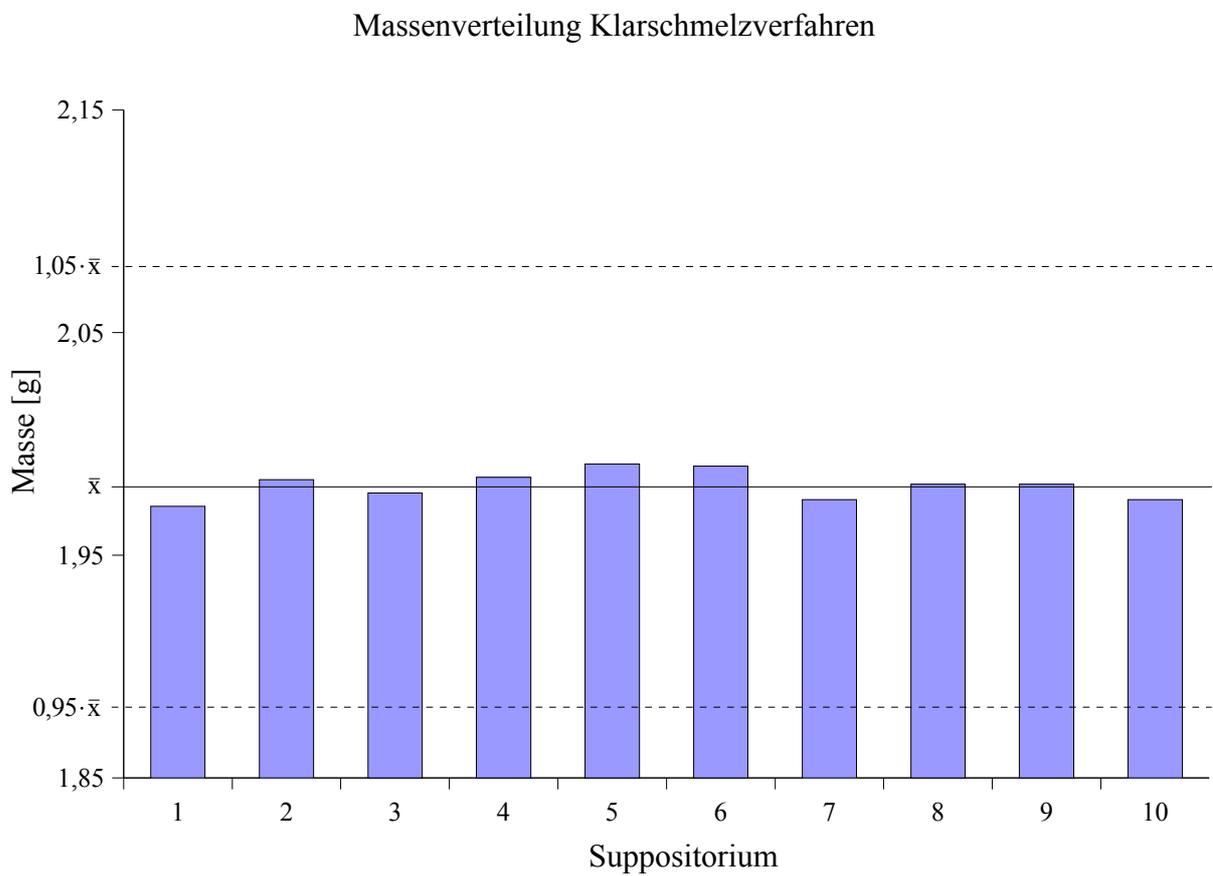
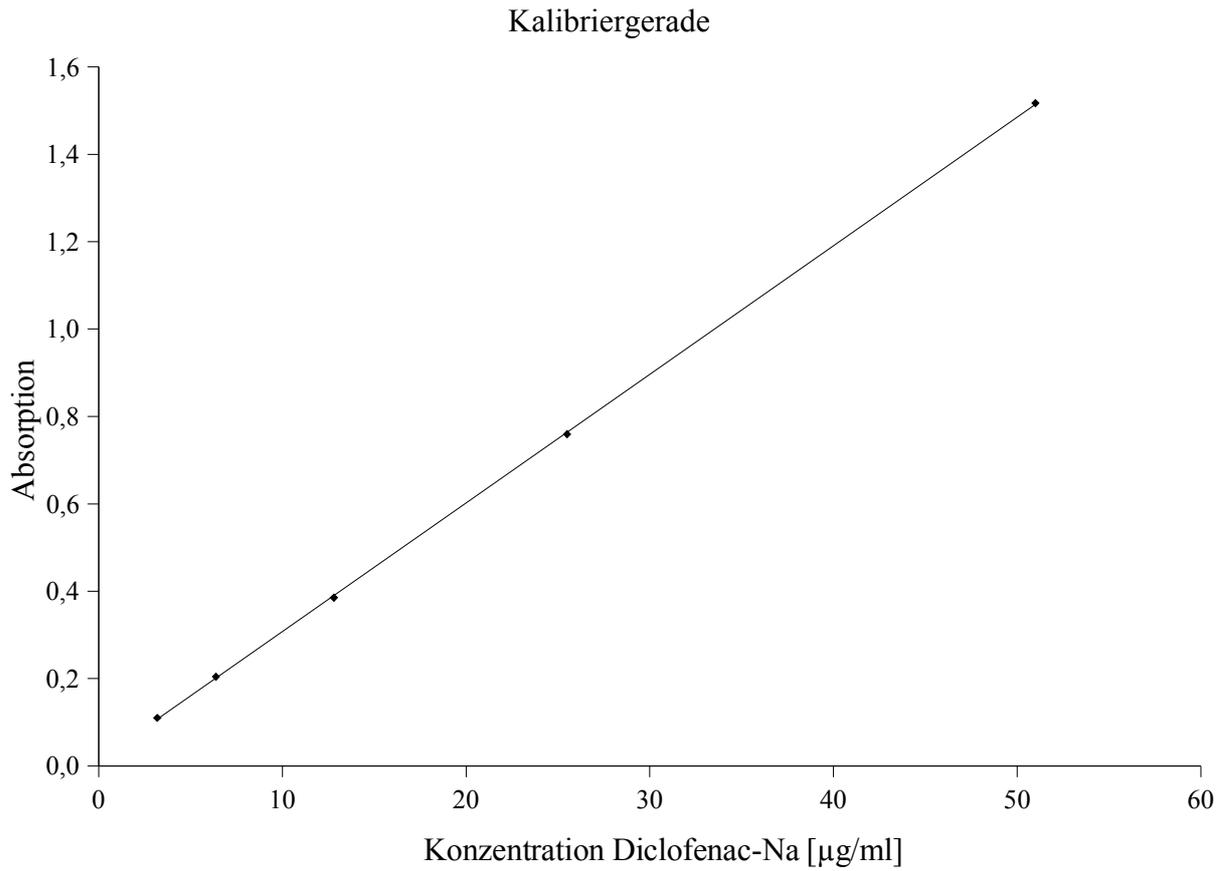
### 4.2 Messdaten

<b>Kalibriergerade</b>	
Konzentration Diclofenac-Na [ $\mu\text{g/ml}$ ]	UV-Absorption
51,0	1,5171
25,5	0,7595
12,8	0,3851
6,38	0,2043
3,19	0,1101

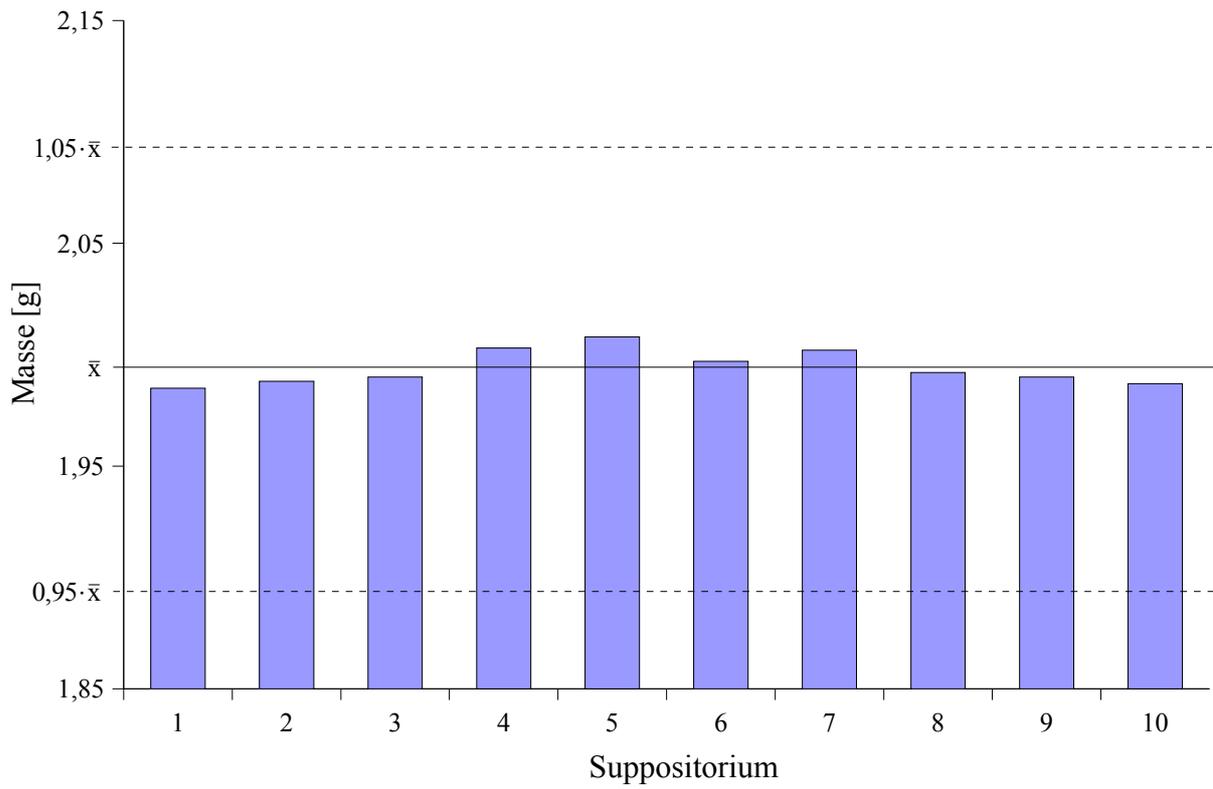
<b>Messreihe</b>			
<b>Klarschmelzverfahren</b>			
Suppositorium	Absorption	Gewicht [g]	Gehalt [mg]
1	–	1,972	–
2	0,6080	1,984	20,3
3	–	1,978	–
4	0,6659	1,985	22,2
5	–	1,991	–
6	0,5155	1,990	17,1
7	–	1,975	–
8	0,5726	1,982	19,1
9	–	1,982	–
10	0,6901	1,975	23,0
$\bar{x}$	–	1,981	20,3
s	–	$6,398 \cdot 10^{-3}$	2,38
$s_{rel}$	–	$3,229 \cdot 10^{-3}$	$1,17 \cdot 10^{-1}$

<b>Messreihe</b>			
<b>Cremeschmelzverfahren</b>			
Suppositorium	Absorption	Gewicht [g]	Gehalt [mg]
1	–	1,985	–
2	0,4729	1,988	15,7
3	–	1,990	–
4	0,5831	2,003	19,4
5	–	2,008	–
6	0,6024	1,997	20,1
7	–	2,002	–
8	0,5210	1,992	17,3
9	–	1,990	–
10	0,5261	1,987	17,5
$\bar{x}$	–	1,994	18,0
s	–	$7,829 \cdot 10^{-3}$	1,76
$s_{rel}$	–	$3,926 \cdot 10^{-3}$	$9,78 \cdot 10^{-2}$

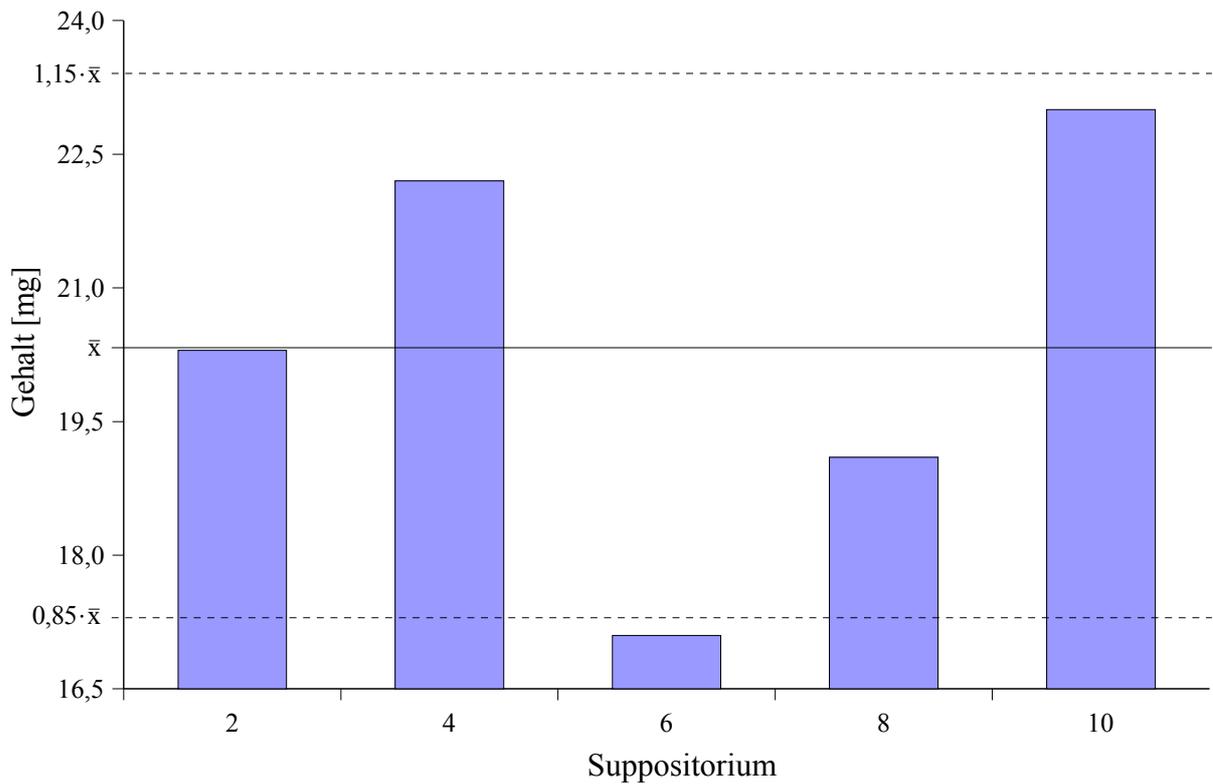
## 5. Auswertung der Messdaten



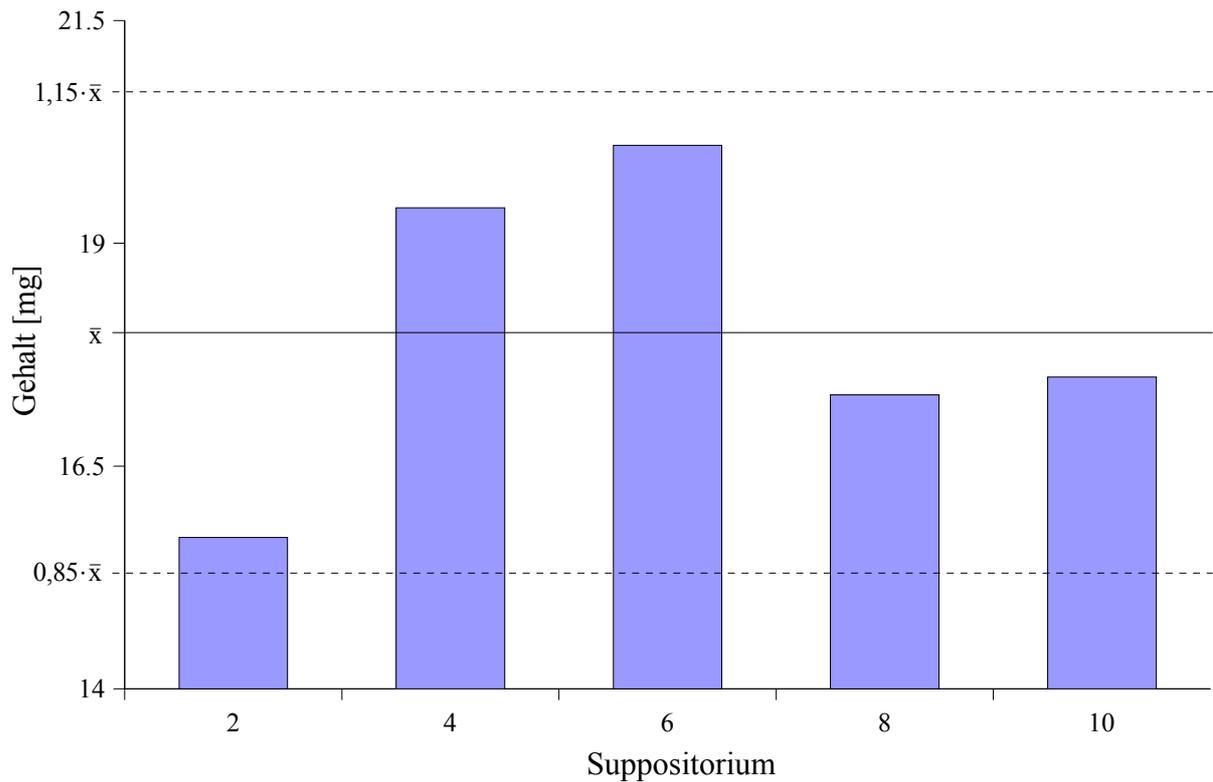
### Massenverteilung Cremeschmelzverfahren



### Arzneistoffgehalt Klarschmelzverfahren



## Arzneistoffgehalt Cremeschmelzverfahren



### 6. Statistische Auswertung der Gehaltsbestimmungen

#### 6.1 F-Test<sup>3</sup>

$$F = \frac{s_K^2}{s_C^2} = \frac{\frac{1}{n_K - 1} \cdot \sum_{i=1}^{n_K} (x_{Ki} - \bar{x}_K)^2}{\frac{1}{n_C - 1} \cdot \sum_{i=1}^{n_C} (x_{Ci} - \bar{x}_C)^2} = \frac{5,66}{3,10} = 1,83 \quad \text{mit } f_K = f_C = 4 \text{ und } \alpha = 0,05 \rightarrow F_{krit} = 6,39$$

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Varianzen der beiden Chargen.

#### 6.2 t-Test (zweiseitig)<sup>2</sup>

$$t_b = \frac{|\bar{x}_K - \bar{x}_C|}{\sqrt{\frac{s_K^2 \cdot (n_K - 1) + s_C^2 \cdot (n_C - 1)}{n_K + n_C - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_K \cdot n_C}{n_K + n_C}} = \frac{|20,3 - 18,0|}{\sqrt{\frac{2,38^2 \cdot (5 - 1) + 1,76^2 \cdot (5 - 1)}{5 + 5 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{5 \cdot 5}{5 + 5}} = 1,74$$

mit  $f = n_K + n_C - 2 = 8$  und  $\alpha = 0,05 \rightarrow t_{krit} = 2,31$

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Chargen.

### 6.3 Ausreißertest nach Nalimov<sup>3</sup>

$$r_K = \frac{|x_{AK} - \bar{x}_K|}{s_K} \cdot \sqrt{\frac{n_K}{n_K - 1}} = \frac{|17,1 - 20,3|}{2,38} \cdot \sqrt{\frac{5}{5 - 1}} = 1,50 \quad \text{mit } f = 3 \text{ und } \alpha = 0,05 \rightarrow r_{krit} = 1,76$$

Es handelt sich mit 95%iger Wahrscheinlichkeit nicht um einen Ausreißer.

$$r_K = \frac{|x_{AK} - \bar{x}_K|}{s_K} \cdot \sqrt{\frac{n_K}{n_K - 1}} = \frac{|15,7 - 18,0|}{1,76} \cdot \sqrt{\frac{5}{5 - 1}} = 1,46 \quad \text{mit } f = 3 \text{ und } \alpha = 0,05 \rightarrow r_{krit} = 1,76$$

Es handelt sich mit 95%iger Wahrscheinlichkeit nicht um einen Ausreißer.

## 7. Diskussion der Versuchsergebnisse

Die hergestellten Suppositorien entsprechen in beiden Chargen den Anforderungen des Arzneibuches an die Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt, wenn man vom Umfang der Stichproben absieht. Zwischen den Produkten beider Herstellungsverfahren kann mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die beiden Chargen können unter diesem Gesichtspunkt zu einer Charge zusammengefasst werden.

Eine leichte Trübung der Prüflösungen bei der Gehaltsbestimmung hat keinen Einfluß auf das Spektrum der Lösung und wird sicherlich durch suspendierte Hartfettpartikel hervorgerufen. Eine Beeinträchtigung der Gehaltsbestimmung durch den Einsatz von Aerosil als Viskositätserhöhender Hilfsstoff sollte infolgedessen in Frage gestellt und untersucht werden.

Während eine hohe Massenkonstanz erzielt werden konnte, schwankt der Wirkstoffgehalt bei beiden Verfahren deutlich. Nichtsdestotrotz entsprechen die Suppositorien mit nur einem Gehalt außerhalb des 85 – 115% Intervalls den Anforderungen des Arzneibuches. Die Verwendung eines Hartfettes mit breiterem Schmelzbereich sollte die Durchführung des Cremeschmelzverfahrens erleichtern und könnte zu einem signifikanten Unterschied der beiden Methoden führen.

## 7. Quellen

- 1 Arbeitsvorschriften für das Praktikum Arzneiformenlehre II, Pharmazeutische Technologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 14. Nachdruck der 4. Auflage Sep. 1996
- 2 Bauer, Frömming, Führer: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Auflage, 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Seite 63 – 64
- 3 <http://barolo.ipc.uni-tuebingen.de/pharma>