

DAC-Anlage F

Verdrängungsfaktoren für Zäpfchen und Vaginalzäpfchen

1. Verdrängungsfaktor-Verfahren

Mit Hilfe des Verdrängungsfaktor-Verfahrens wird die Masse an Grundlage errechnet, die im Gemisch mit den Wirkstoffen und Hilfsstoffen zur Herstellung von N Zäpfchen und Vaginalzäpfchen eines vorgegebenen Volumens benötigt wird. Nachfolgend wird aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung zwischen Zäpfchen und Vaginalzäpfchen nicht unterschieden und der Ausdruck „Suppositorien“ verwendet. Die tabellierten Werte gelten größtenteils für Hartfett.

Bestimmung des Kalibrierwertes

Zur Ermittlung des Fassungsvermögens der Suppositorienform an Grundlage in Gramm werden alle Bohrungen unter Anwendung des Klarschmelzverfahrens mit reiner Grundlage gefüllt.

Nach dem Erkalten wird die Gießschwarte abgestreift, die Suppositorien werden der Form entnommen und gewogen. Der Kalibrierwert errechnet sich als:

$$\bar{E} = \frac{E}{N}$$

\bar{E} = Durchschnittsmasse eines Suppositoriums aus reiner Grundlage (Kalibrierwert) in Gramm.

E = Gesamtmasse von N Suppositorien aus reiner Grundlage in Gramm.

N = Anzahl der ausgegossenen Suppositorien.

Berechnung der erforderlichen Menge an Suppositoriengrundlage

Mit Kenntnis des Verdrängungsfaktors lässt sich die für eine Rezeptur erforderliche Masse an Grundlage ermitteln. Bei der Berechnung ist ein Zuschlag notwendig, um Verluste bei der Herstellung auszugleichen. Zur Höhe des Zuschlags siehe Allgemeine Hinweise **I.12.3.1**.

$$M_N = N \cdot (\bar{E} - f \cdot A)$$

M_N = erforderliche Masse an Grundlage für N Suppositorien in Gramm.

N = Anzahl der anzufertigenden Suppositorien, einschließlich des für den Ansatz gewählten Überschusses.

\bar{E} = Durchschnittsmasse eines Suppositoriums aus reiner Grundlage (Kalibrierwert) in Gramm.

f = Verdrängungsfaktor.

A = Stoffmasse pro Suppositorium in Gramm.

Bei zwei oder mehreren (bis zu s) Ausgangsstoffen erweitert sich die Formel zu:

$$M_N = N \cdot (\bar{E} - f_1 \cdot A_1 - f_2 \cdot A_2 \dots - f_s \cdot A_s)$$

f_1, f_2, f_s = Verdrängungsfaktoren für den 1., 2. und s -ten Stoff.

A_1, A_2, A_s = Masse des 1., 2. und s -ten Stoffes pro Suppositorium in Gramm.

Die errechnete Masse bezieht sich auf die herzustellende Ansatzgröße mit Überschuss und nicht auf die Zahl der tatsächlich abzugebenen Zäpfchen. In die Stoffmassen müssen bei Wirkstoffen die Einwaagekorrekturfaktoren einbezogen werden.

Verdrängungsfaktoren wichtiger Wirk- und Hilfsstoffe

Die Verdrängungsfaktoren häufig verwendeter Ausgangsstoffe können der folgenden Tabelle entnommen werden. Der Wert gibt an, wieviel Gramm Grundlage durch 1 g eines suspendierten Ausgangsstoffes verdrängt werden. Die Bestimmung erfolgt nach dem unter „Experimentelle Ermittlung des Verdrängungsfaktors“ beschriebenen Verfahren. Die aufgeführten Werte sind keine Stoffkonstanten, sondern können in Abhängigkeit vom physikalischen Zustand der Substanz und des angewendeten Herstellungsverfahrens der Suppositorien geringfügig variieren. Die tabellierten Werte gelten größtenteils für Hartfett als Grundlage. Falls vorhanden, sind Verdrängungsfaktoren für andere Grundlagen, wie Macrogol, in eckigen Klammern des jeweiligen Stoffes angegeben.

Ausgangsstoff	f (für Hartfett) [andere Grundlagen]
Acetylsalicylsäure	0,67
Adipheninhydrochlorid	0,75
Allantoin	0,52
Eingestellter Aloetrockenextrakt	0,65
Basisches Aluminiumacetat	0,59
Basisches Aluminiumacetat-tartrat	0,68
Aluminiumchlorid-Hexahydrat	0,53
Ambroxolhydrochlorid	0,51

Ausgangsstoff	<i>f</i> (für Hartfett) [andere Grundlagen]
Ammoniumbituminosulfonat/ Glycerol 85 %-Mischung 1:1	0,80
Ammoniumbituminosulfonat/Wasser-Mischung 1:1	[0,91 für tensid- haltiges Hartfett]
Arginin	0,66
Atropinsulfat-Monohydrat	0,74
Baldrianwurzeltrokenextrakt	0,62
Eingestellter Belladonnablättertrockenextrakt	0,63
Benzocain	0,83
Benzoessäure	0,66
Betamethasonvalerat	0,92
Bisacodyl	0,76
Bismutchloridoxid	0,13
Basisches Bismutgallat	0,37
Basisches Bismutnitrat	0,20
Bismutoxid	0,18
Bromhexinhydrochlorid	0,59
Budesonid	0,71
Butylscopolaminiumbromid	0,70
Carbamazepin	0,70
Chininhydrochlorid-Dihydrat	0,76
Chloralhydrat	0,53
Chlorthephyllin	0,60
Cinchocainhydrochlorid	0,79
Clindamycinhydrochlorid	0,65
Clotrimazol	0,73
Codein-Monohydrat	0,74
Codeinphosphat-Hemihydrat	0,69
Coffein	0,67
Coffein-Natriumbenzoat	0,63
Dequaliniumchlorid	0,80
Dexamethason	0,71
Dexpanthenol-Konzentrat 50 % (Trägermaterial: Propylenglycol)	0,83
Diazepam	0,70
Diclofenac-Natrium	0,64
Dihydroergotaminmesilat	0,74

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

Ausgangsstoff	<i>f</i> (für Hartfett) [andere Grundlagen]
Dimenhydrinat	0,75
Diphenhydraminhydrochlorid	0,82
Diprophyllin	0,64
Docusat-Natrium	0,82
Doxylaminhydrogensuccinat	0,74
Drofeninhydrochlorid	0,85
Ephedrinhydrochlorid	0,76
Ergotamintartrat	0,77
Erythromycin	0,79
Estradiolbenzoat	0,78
Estriol	0,75
Flupentixoldihydrochlorid	0,68
Glutathion	0,61
Glycerol 85 %	0,73
Guaifenesin	0,67
Hamamelisextrakt	0,66
Heparin-Natrium	0,56
Hydrocortison	0,79
Hydrocortisonacetat	0,73
Ibuprofen	0,90
Indometacin	0,68
Lactose-Monohydrat	0,55
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	0,81
Mannitol	0,59
Melatonin	0,65
Mepyraminmaleat	0,85
Mesalazin	0,57
Metamizol-Natrium-Monohydrat	0,70
Methadonhydrochlorid	0,74
Metoclopramid	0,73
Metoclopramidhydrochlorid	0,74
Metronidazol	0,67
Morphinhydrochlorid-Trihydrat	0,80
Naproxen	0,70
Natriumacetat-Trihydrat	0,61
Natriumbenzoat	0,59
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,47

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ auf Seite B der Ph. Eur.

Ausgangsstoff	<i>f</i> (für Hartfett) [andere Grundlagen]
Natriumhydrogencarbonat	0,46
Natriumpropionat	0,60
Neomycinsulfat	0,79
Nystatin	0,77
Omeprazol	0,66
Opium	0,67
Oxazepam	0,63
Papaverin	0,73
Papaverinhydrochlorid	0,72
Paracetamol	0,72
Phenazon	0,75
Phenobarbital	0,68
Phenobarbital-Natrium	0,68
Phenylbutazon	0,83
Piroxicam	0,66
Povidon-Iod	0,78
Prednisolon	0,70
Prednisolonacetat	0,75
Prednison	0,75
Procainhydrochlorid	0,80
Progesteron	0,85
	[1,0 für Macrogolträger]
Promethazinhydrochlorid	0,77
Propyphenazon	0,84
Pyridoxinhydrochlorid	0,69
Reisstärke	0,57
Rhabarbertrockenextrakt, Eingestellter	0,70
Roskastaniensamentrockenextrakt, Eingestellter	0,64
Salicylamid	0,70
Sojalecithin	0,87
Sulfanilamid	0,62
Sulfathiazol	0,61
Sulindac	0,72
Testosteron	0,82
Tetracyclinhydrochlorid	0,60
Theophyllin	0,66
Theophyllin-Ethylendiamin	0,69

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

Ausgangsstoff	f (für Hartfett) [andere Grundlagen]
Theophyllin-Monohydrat	0,65
Thiaminchloridhydrochlorid	0,70
Triamcinolonacetonid-Verreibung 10 % mit Mannitol	0,59
Triamcinolonacetonid-Verreibung 10 % mit Stärke	0,62
Triglyceride, Mittelkettige	0,96
Zinkoxid	0,16

Experimentelle Ermittlung des Verdrängungsfaktors

Liegt ein Stoff vor, dessen Verdrängungsfaktor in der Tabelle nicht enthalten ist, so lässt sich dieser Wert folgendermaßen ermitteln: 2,50 g fein gepulverte Substanz (90) werden auf dem Wasserbad mit 7,50 g geschmolzenem Hartfett angerieben, die Mischung wird nach dem Klarschmelzverfahren bei 36 bis 38 °C ausgegossen. Die Anzahl der Suppositorien, die sich einwandfrei ausgießen lässt, wird gewogen und die Gesamtmasse bestimmt. Der Verdrängungsfaktor f wird nach folgender Formel berechnet:

$$f = \frac{100 \cdot (n \cdot \bar{E} - G_n)}{G_n \cdot 25} + 1$$

n = Anzahl der einwandfrei ausgegossenen Suppositorien.

\bar{E} = Durchschnittsmasse eines Suppositoriums aus reiner Grundlage (Kalibrierwert) in Gramm.

G_n = Gesamtmasse von n wirkstoffhaltigen Suppositorien in Gramm, die einwandfrei ausgegossen wurden.

Abschätzung von Verdrängungsfaktoren

Bei fehlenden Tabellenwerten können folgende Regeln zur Abschätzung des Verdrängungsfaktors herangezogen werden:

- Bei Dosierungen unter 5 % Wirkstoffanteil kann der Verdrängungsfaktor ohne großen Fehler mit $f = 1,0$ angenommen werden.
- Bei Hartfettmassen kann der Verdrängungsfaktor für organische Molekülverbindungen in mittlerer Dosis (5 bis 20 % Wirkstoffanteil) ohne großen Fehler mit $f = 0,7$ angenommen werden.
- Bei Glycerol-Gelatine- und bei Macrogolmassen kann der Verdrängungsfaktor für organische Molekülverbindungen in mittlerer Dosis (5 bis 20 % Wirkstoffanteil) ohne großen Fehler mit $f = 1,0$ angenommen werden.

- Bei Dosierungen zwischen 0,1 und 1,0 g (steigender Einfluss mit höherer Konzentration) soll der Verdrängungsfaktor f zumindest auf eine Nachkommastelle genau berücksichtigt werden.
- Für Wasser und wässrige Lösungen kann der Verdrängungsfaktor ohne großen Fehler mit $f = 0,92$ angenommen werden.

Weiterführende Anwendungsbeschreibung

Allgemeine Hinweise **I.12.** „Zubereitungen zur rektalen und zur vaginalen Anwendung“

Rechenhilfe zu „Zäpfchen und Vaginalzäpfchen: Ansatzberechnung und Inprozessprüfungen“ bei den DAC/NRF-Tools.

