

Optimierung der Herstellung von niedrig dosierten Kapseln

A. Gremaud, M. Endres, V. Figueiredo, R. Werner, C. Surber, R. Leu Marseiler
Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Einführung

- In der Pädiatrie sind Fertigarzneimittel in geeigneter Dosierungsstärke häufig nicht erhältlich und müssen deshalb defektur- oder rezepturmässig in Spitalapotheken hergestellt werden.
- In der Spital-Pharmazie des Universitätsspitals Basel werden für diese Zielgruppe vor allem Kapseln hergestellt - traditionell von Hand mit Mörser und Pistill sowie Feton Kapsel Gerät. Mit diesem Verfahren hergestellte, niedrig dosierte Kapseln entsprachen häufig nicht den Anforderungen bezüglich Gehalt und Gleichförmigkeit des Gehalts.
- Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Mischgeräte evaluiert, mit dem Ziel, Gehalt und Gleichförmigkeit des Gehalts für niedrig dosierte Kapseln sicher zu stellen.
- In einem ersten Schritt wurden anhand einer Modellsubstanz folgende Mischgeräte untersucht: Mörser und Pistill, Mörsermühle, Unguator und Turbula-Mischer. Durch diese Untersuchungen wurde das Gerät identifiziert, welches die beste Mischgüte mit der besten Reproduzierbarkeit ergibt.
- In einem zweiten Schritt wurde mit dem besten Gerät das Mischverfahren weiter mit der Modellsubstanz optimiert und anschliessend mit anderen Wirkstoffen untersucht.

Methoden

- Folgende Pulvermischgeräte wurden evaluiert:
 - Mörser und Pistill
 - Mörsermühle
 - Unguator
 - Turbula-Mischer
- Die Mischgüte (Gehalt und Gleichförmigkeit des Gehalts) von Pulvermischungen wurde in Funktion der Mischzeit beurteilt. Pulvermischungen und daraus hergestellte Kapseln wurden auf Gehalt und Gleichförmigkeit des Gehalts überprüft.
- Als Modellsubstanz diente Furosemid.
- Die Furosemid-Mischungen wurden in drei Mischverhältnissen hergestellt: 1:100, 1:340, 1:1000.
- Das für Furosemid am besten geeignete Pulvermischverfahren bzw. -gerät wurde anschliessend auch mit Phenobarbital und Folsäure evaluiert.
- Furosemid und Folsäure wurden mittels UV/VIS-Spektroskopie, Phenobarbital mittels HPLC quantifiziert.
- Die eingesetzten Wirkstoffe sowie der Füllstoff Mannitol wurden einer Korngrössenanalyse unterzogen.

Mörser und Pistill

- Zusatz eines Farbstoffes zur Beurteilung der Pulverhomogenität.
- Herstellung von Pulvermischungen einerseits in ihren Endverhältnissen, andererseits ausgehend einer Vormischung 1:10.



Mörsermühle

- Herstellung von Pulvermischungen ohne vorherige Stammverreibung.
- Versuch mit gesiebten sowie mit ungesiebten Mischungskomponenten.



Unguator

- Der Unguator wird in der Regel zur Herstellung von halbfesten Formulierungen eingesetzt.
- Untersuchung auf dessen Eignung zum Mischen von Pulvern.



Turbula-Mischer

Furosemid

- Einwaage: Furosemid und Mannitol wurden zuerst getrennt eingewogen.

Zur Verminderung von Wirkstoffverlusten wurde dann das Sandwich-Verfahren eingesetzt:

Eine Waagschale wurde mit einem Teil des abgewogenen Mannitols gut bedeckt. Darauf wurde Furosemid eingewogen und mit einer weiteren Schicht Mannitol bedeckt.

- Zusatz von Aerosil (0.3%) zur Erhöhung der Homogenität.
- Vormischung im Mörser (1:4, 1:10): Vor dem Mischen in der Turbula wurde eine Vormischung Furosemid:Mannitol im Mörser hergestellt.

Phenobarbital

- Untersuchung der Mischverfahren ohne und mit Vormischung.

Folsäure

- Untersuchung der Mischverfahren ohne und mit Vormischung.



Resultate

1) Vergleich der Geräte

Zur Beurteilung der verschiedenen Mischgeräte wurden die hergestellten Mischungen anhand der Anforderungen nach FDA (Technical Report No. 25, Vol. 51, No. 3, 1997, Suppl.) verglichen.

Prüfparameter	Anforderungen (FDA)	
Gehalt	90 - 110%	✓ erfüllt ✗ nicht erfüllt
Relative Standardabweichung (RSD)	< 5%	✓ erfüllt ✗ nicht erfüllt

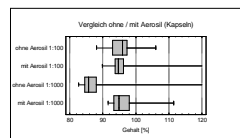
Mischgerät	Mischverfahren	Mischung 1:100		Mischung 1:1000	
		Gehalt	RSD	Gehalt	RSD
Mörsermühle	Mit Sieben	✗	✓	✗	✓
	Ohne Sieben	✗	✓	✗	✓
Unguator		-	-	-	-
Mörser und Pistill	Ohne Vormischung	✓	✓	✗	✓
	Mit Vormischung 1:10	✓	✓	✗	✓
Turbula (15 min)	getrennt eingewogen	✓	✓	✗	✓
	Sandwich-Verfahren	✓	✓	✓	✓

- ⇒ Der Turbula-Mischer war den anderen Mischgeräten überlegen.
- ⇒ Die optimalste Mischzeit betrug 15 Minuten.
- ⇒ Das Mischverfahren mit dem Turbula-Mischer wurde optimiert.

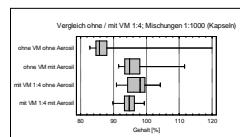
2) Optimierung des Mischverfahrens mit dem Turbula-Mischer

Furosemid

- Die Zugabe von 0.3% Aerosil verbesserte das Fließen des Pulvergemisches, hatte aber keinen Einfluss auf die Homogenität.



- Einzelne erhöhte Furosemid Konzentrationen deuteten auf die Anwesenheit von Furosemid-Agglomeraten hin.
- Um Agglomerate aufzulösen, wurde das Furosemid vor dem Mischen in der Turbula mit einer Teilmenge des Mannitols im Mörser gemischt.
- Die Vormischung mit Mörser und Pistill verbesserte die Homogenität deutlich.



⇒ Die beste Herstellung für niedrig dosierte Furosemid Mischungen ergab sich ausgehend von einer mit Mörser und Pistill hergestellten Vormischung (1:10) und einer Weiterverarbeitung mittels Turbula.

Folsäure

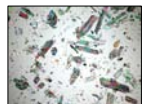
Eine Vormischung (1:10) war wie bei Furosemid zur Verminderung der Streuung notwendig.

Phenobarbital

Eine Vormischung war nicht notwendig.

Korngrössenanalyse

Phenobarbital und Mannitol wiesen eine ähnliche Verteilung mit einer mittleren Korngrösse von ca. 100 µm auf.



Phenobarbital (Vergrösserung 1:40)

Furosemid und Folsäure lagen in mikronisierter Form vor (< 10 µm).



Furosemid (Vergrösserung 1:40)

Konklusion

- Heute stehen viele Wirkstoffe in mikronisierter Form zur Verfügung. Diese Pulver neigen generell zur elektrostatischen Aufladung. Mit solchen Wirkstoffen ist bei der Pulverzubereitung mit Mörser und Pistill mit grossen, nicht mehr tolerierbaren Wirkstoffverlusten zu rechnen. Zusätzlich lässt sich das manuelle Mischverfahren nicht standardisieren. Ähnliches gilt für die Pulverzubereitung mit der Mörsermühle.
- Der Turbula-Mischer erwies sich als geeignetes Mischgerät für die defektur- und rezepturmässige Herstellung von niedrig dosierten Pulvermischungen. Das Mischverfahren war reproduzierbar und Wirkstoffverluste konnten minimiert werden.
- Um den Gehalt und die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Kapseln sicherzustellen, werden für die Wirkstoffe Furosemid, Phenobarbital und Folsäure folgende Mischverfahren vorgeschlagen:

Wirkstoff	Vormischung mit Mörser und Pistill	Mischdauer in der Turbula
Furosemid	1:10	15 Minuten
Phenobarbital	-	15 Minuten
Folsäure	1:10	15 Minuten

- Die Korngrössenanalyse zeigte, dass bei Wirkstoffteilchen < 50 µm eine Vormischung mit Mörser und Pistill vor dem Mischen mittels Turbula benötigt wird. Wirkstoffe > 50 µm können ohne vorherige Verarbeitung im Mörser mittels Turbula gemischt werden.
- Um die Homogenität bei Pulvern mit mikronisierten Wirkstoffen zu gewährleisten, ist ein Vormischen im Mörser zur zusätzlichen Pulverdesagglomeration notwendig.