

**Qualitätsgesicherte Herstellung von
Kapselrezepturen mit niedrig dosierten
pädiatrischen Wirkstoffen in der
Apothekenpraxis**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Janosch Raphael Klinger
aus Filderstadt

Tübingen
2021

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen

Tag der mündlichen Qualifikation:

23.04.2021

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Rolf Daniels

2. Berichterstatterin:

Prof. Dr. Dominique Lunter

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Rolf Daniels, für die herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die Möglichkeit, meine Doktorarbeit bei ihm am Lehrstuhl anfertigen zu können. Danke für die zahlreichen hilfreichen Gespräche und Anregungen, aber auch das Fördern von Eigeninitiative und schlussendlich für das Korrekturlesen dieser daraus resultierenden Arbeit. Ein weiteres Dankeschön dafür, dass Sie stets ein offenes Ohr beziehungsweise eine offene Bürotür hatten.

Weiterhin gilt mein tiefster Dank meinem Zweitbetreuer, Herrn Professor Wahl, für die Vielzahl an konstruktiven Anregungen und für die kulinarische Betreuung im Rahmen des Sommerfestes mit fantastischem Grillfleisch oder mit traditionellem Gebäck zum Mutscheltag.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau Professorin Dominique Lunter für die Übernahme der Zweitbetreuung sowie die vielen hilfreichen Tipps und das Einlernen in die Raman-Spektroskopie. Vielen Dank auch für die Übernahme des Korreferats und die Korrektur meiner Arbeit.

Ein freundliches Dankeschön richtet sich auch an Herrn Professor Robert Lukowski und Herrn Professor Harald Groß für das Amt des Prüfungsbeisitzes.

Bedanken möchte ich mich zudem bei der Dr. August und Dr. Anni Lesmüller-Stiftung für die Finanzierung meiner Forschungsstelle.

Weiterhin möchte ich allen weiteren Angestellten des Lehrstuhls danken:

- Vielen lieben Dank an Klaus Weyhing für eigentlich so ziemlich alles. Angefangen bei den zahlreichen REM-Aufnahmen, über sämtliche HPLC-Hilfestellungen, bis hin zu kleineren Problemen bei der Partikelgrößenanalytik und Praktikumsfragen. Vielen Dank auch für dein offenes Ohr und das „Ertragen“ meines exzellenten Musikgeschmacks.
- Ein herzliches Dankeschön an Boguslawa Adamek für die Unterstützung bei der Kapselherstellung und -auswertung sowie die Bestellung benötigter Materialien. Dank Deiner Hilfe war Vieles einfacher!
- Vielen Dank auch an Jutta Bloschies für die Organisation und Bestellung benötigter Utensilien.
- Bei Ingrid Straub möchte ich mich für das Bearbeiten sämtlicher administrativer Angelegenheiten bedanken.

Vielen herzlichen Dank an alle Studierenden, die im Rahmen von Master- und Wahlpflichtarbeiten sowie weiteren Forschungspraktika an meinem Thema mitgewirkt haben. Mein besonderer Dank gilt hierbei Jana Huissel, die einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Zudem möchte ich mich bei all meinen Kollegen für die wunderbare Zeit am Lehrstuhl und das gemeinsame Essengehen herzlichst bedanken. Einen besonderen Dank widme ich:

- Anja Hoffmann für die hilfreichen Gespräche, das Korrekturlesen von Postern und Präsentationen und die netten Espresso-Runden im Pausenraum.
- Kashif Ahmad Ghaffar für die fachlichen und sonstigen Unterhaltungen sowie die angenehme Zeit als Nebensitzer.
- Richard Krombholz für die Übernahme des Nebensitzes sowie die damit verbundenen lustigen Gespräche und die gelegentlichen „Achtung-Die-Kurve-Runden“ in den Pausen.
- Ulrike Söpfer für das Korrekturlesen meiner Arbeit sowie amüsante Abende, Kaffee und Kuchen im Garten und sämtliche Konzertbesuche.
- Bei Markus Schmidberger bedanke ich mich für die fachlichen und weniger fachlichen Gespräche sowie die Aktivitäten außerhalb des universitären Alltags.
- Ilka Kemmer für das Korrekturlesen meiner Arbeit, das Dauerlächeln und viele witzige Unternehmungen.
- Nadine Löw für Koch-, Grill- und Kuchenaktivitäten.

Vielen Dank widme ich ebenfalls den Doktoranden, die im Rahmen meiner Forschungsarbeit an den „Kapsel-Versuchen“ teilgenommen haben. Danke an: Melanie Sigg, Sabrina Hermann, Ann-Kathrin Widmann, Yali Liu, Nadine Löw, Ulrike Söpfer, Ilka Kemmer, Manuel Bunk, Marc Schönherr und Richard Krombholz.

Meinen Mitbewohnern Lara Müller und Koray Saglam danke ich für die großartige Zeit in der Südstadt, sämtliche Kochabende und sonstige schöne Momente.

Vielen herzlichen Dank an Stefan Bleher, Daniel Eckardt und Antonia Bues für die erholsamen und unvergesslichen Urlaube sowie die Brettspielrunden während meiner Promotionszeit.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Morgane Scherer und Maximilian Scherer für mein zweites Zuhause in Freiburg und die zahlreichen schönen Unternehmungen bedanken.

Mein tiefster Dank gilt auch Tobias, Julia und Leon Mochel für die vielen schönen Unternehmungen und die Ablenkung vom universitären Alltag.

Bei Robert Staiger bedanke ich mich für sein stets offenes Ohr und die netten Unterhaltungen.

Danke auch an Mark Simon und Christina Wolf für die großartige Zeit in Tübingen, mit Abenden auf dem Balkon sowie musikalischen Exkursen.

Vielen Dank an Frank Lettenmaier für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Vor allem bedanke ich mich bei meiner Familie: Catarina, meinen Eltern und Großeltern; insbesondere Oma Waldtraudt. Tausend Dank für die stetige Unterstützung, euer Vertrauen und euren Rückhalt!

Posterpräsentationen

Janosch Klinger, Rolf Daniels

Suitability of a centrifugation method to characterize the adhesion of metoprolol tartrate powder mixtures to surfaces

11. PBP World Meeting, Granada, März 2018

„Es steckt oft mehr Geist und Scharfsinn in einem Irrtum als in einer Entdeckung.“

Joseph Joubert

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	GRÜNDE FÜR PÄDIATRISCHE ARZNEIFORMEN	1
1.2	BESSERE ARZNEIMITTEL FÜR KINDER	3
1.3	KINDGERECHTE ARZNEIFORMEN.....	5
1.3.1	FLÜSSIGE DARREICHUNGSFORMEN FÜR KINDER	6
1.3.2	FESTE DARREICHUNGSFORMEN FÜR KINDER	7
1.4	REZEPTURMÄßIGE HERSTELLUNG „KINDGERECHTER“ ARZNEIFORMEN	7
1.4.1	REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN AN REZEPTUREN	8
1.5	DARREICHUNGSFORM KAPSELN	10
1.5.1	HARTKAPSELN.....	10
1.5.2	KAPSELBEFÜLLUNG MIT PULVERN	13
1.5.2.1	MANNITOL	13
1.5.2.2	LACTOSE-MONOHYDRAT.....	14
1.5.2.3	MIKROKRISTALLINE CELLULOSE	15
1.6	WIRKSTOFFE MIT PÄDIATRISCHER RELEVANZ	16
1.6.1	HYDROCORTISON	16
1.6.2	ENALAPRILMALEAT	17
1.6.3	SPIRONOLACTON.....	18
1.6.4	BACLOFEN	19
1.7	MISCHEN	20
1.7.1	INTERAKTIVE MISCHUNGEN.....	21
1.8	ZIEL DER ARBEIT	22
2	<u>MATERIAL UND GERÄTE</u>	24
2.1	CHEMIKALIEN.....	24

2.2	VERBRAUCHSMATERIAL	26
2.3	GERÄTE	27
3	METHODEN	30
3.1	PULVERANALYTIK.....	30
3.1.1	PARTIKELGRÖßENBESTIMMUNG NACH PH. EUR. 2.9.31.....	30
3.1.2	BESTIMMUNG DER SPEZIFISCHEN OBERFLÄCHE MITTELS GASADSORPTION NACH PH. EUR. 2.9.26.....	30
3.1.3	BESTIMMUNG DER SCHEINBAREN DICHTe MITTELS GASPYKNOMETRIE NACH PH. EUR. 2.9.23.....	31
3.2	FÜLLMITTELHERSTELLUNG DURCH VERREIBEN	31
3.3	FÜLLMITTELHERSTELLUNG DURCH VERMISCHEN.....	32
3.4	FÜLLMITTELANALYTIK	33
3.4.1	BESTIMMUNG DER SCHÜTTDICHTe NACH DAC PROBE 21	33
3.4.2	BESTIMMUNG VON SCHÜTT- UND STAMPFDICHTE NACH PH. EUR. 2.9.34.....	33
3.4.3	BESTIMMUNG DER KOMPRIMIERTEN DICHTe	34
3.4.4	GRAVIMETRISCHE METHODE ZUR KAPSELHERSTELLUNG UNTER EINBEZUG DER STAMPFDICHTE	35
3.4.5	GRAVIMETRISCHE METHODE ZUR KAPSELHERSTELLUNG UNTER EINBEZUG DER KOMPRIMIERTEN DICHTe	36
3.4.6	MISCHEN IM TURBULA®-MISCHER.....	37
3.4.7	MISCHEN IM SPEEDMIXER®.....	37
3.5	BESTIMMUNG DER PULVERHOMOGENITÄT	37
3.6	PROBENVORBEREITUNG FÜR DIE HPLC-UV-ANALYTIK	38
3.7	HPLC-ANALYTIK	40
3.7.1	BESTIMMUNG DES GEHALTES AN HYDROCORTISON MITTELS UV-VIS-HPLC-ANALYTIK.....	40
3.7.2	BESTIMMUNG DES GEHALTES AN ENALAPRILMALEAT MITTELS UV-VIS-HPLC-ANALYTIK	40
3.7.3	BESTIMMUNG DES GEHALTES AN SPIRONOLACTON MITTELS UV-VIS-HPLC-ANALYTIK	41
3.7.4	BESTIMMUNG DES GEHALTES AN BACLOFEN MITTELS UV-VIS-HPLC-ANALYTIK.....	41
3.7.5	BESTIMMUNG DES WIRKSTOFFRÜCKSTANDS AN ARBEITSMATERIALIEN	42

3.7.6	BESTIMMUNG DER AN DER KAPSELHÜLLE ADHÄRIERTEN WIRKSTOFFMENGE	43
3.8	BEURTEILUNG DER KAPSELQUALITÄT	43
3.8.1	ERMITTLUNG DER MASSENEINHEITLICHKEIT.....	43
3.8.2	BESTIMMUNG DER GLEICHFÖRMIGKEIT DES GEHALTS	44
3.8.3	BESTIMMUNG DES MASSENVERLUSTS.....	44
3.8.4	KAPSELGEHALT-MASSEN-QUOTIENT.....	45
3.9	REM-AUFNAHMEN.....	45
3.10	WIRKSTOFFZERKLEINERUNG MITTELS DUALER ZENTRIFUGATION.....	45
3.11	RAMAN-SPEKTROSKOPIE	45
3.12	BESTIMMUNG DER ADHÄSION MITTELS ZENTRIFUGIER-METHODE	46
3.13	STATISTISCHE AUSWERTUNG	48
4	<u>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</u>	49
4.1	PULVERANALYTIK.....	49
4.1.1	PARTIKELMORPHOLOGIE DER WIRKSTOFFE.....	49
4.1.1.1	HYDROCORTISON.....	49
4.1.1.2	ENALAPRILMALEAT.....	50
4.1.1.3	SPIRONOLACTON.....	50
4.1.1.4	BACLOFEN.....	51
4.1.2	PARTIKELMORPHOLOGIE DER HILFSSTOFFE.....	52
4.1.2.1	FÜLLSTOFF MCC	52
4.1.2.2	FÜLLSTOFF LACTOSE-MONOHYDRAT	52
4.1.2.3	FÜLLSTOFF MANNITOL 35.....	53
4.2	FÜLLMITTELANALYTIK	54
4.2.1	REM-AUFNAHMEN.....	54
4.2.2	BET-OBERFLÄCHE	54
4.2.3	PARTIKELGRÖßENANALYTIK.....	56
4.2.3.1	EINFLUSS DER MISCHZEIT AUF DIE PARTIKELGRÖßE	57
4.2.4	VERGLEICH VON SCHÜTT- UND STAMPFDICHTE.....	59
4.2.5	VERGLEICH VON SCHÜTTDICHT UND KOMPRIMIERTER DICHT.....	60

4.2.6	REPRODUZIERBARKEIT DER METHODE ZUR BESTIMMUNG DER KOMPRIMIERTEN DICHTE.....	62
4.2.7	RESULTIERENDE FÜLLMITTELEINWAAGEN.....	63
4.3	RAMAN-AUFNAHMEN DER WIRKSTOFF-FÜLLMITTEL-MISCHUNGEN.....	64
4.3.1	HYDROCORTISON	64
4.3.2	ENALAPRILMALEAT	65
4.3.3	SPIRONOLACTON.....	66
4.3.4	BACLOFEN	67
4.4	PULVERHOMOGENITÄT	67
4.5	QUALITATIVE BEWERTUNG DER HERGESTELLTEN KAPSELN	70
4.5.1	KAPSELN MIT HYDROCORTISON.....	70
4.5.1.1	BEURTEILUNG MÖGLICHER MISCHMETHODEN.....	70
4.5.1.2	KAPSELN MIT 1 MG HYDROCORTISON UND 10 % ZUSCHLAG (N = 30).....	72
4.5.1.2.1	FÜLLMITTEL MIT MANNITOL 35	73
4.5.1.2.2	FÜLLMITTEL MIT LACTOSE-MONOHYDRAT	74
4.5.1.2.3	FÜLLMITTEL MIT MCC	75
4.5.1.3	KAPSELN MIT 1 MG HYDROCORTISON UND 10 % ZUSCHLAG (N = 60).....	76
4.5.1.3.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	76
4.5.1.3.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	78
4.5.1.3.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	79
4.5.1.4	BEI DER HERSTELLUNG VON HYDROCORTISON-KAPSELN AUFTRETENDER WIRKSTOFFVERLUST	80
4.5.1.4.1	VERGLEICH DES WIRKSTOFFVERLUSTS IN ABHÄNGIGKEIT DER CHARGENGRÖÙE..	81
4.5.1.5	FAZIT	82
4.5.2	KAPSELN MIT ENALAPRILMALEAT.....	82
4.5.2.1	KAPSELN MIT 1,5 MG UNZERKLEINERTEM ENALAPRILMALEAT UND 10 % ZUSCHLAG (N = 30)	83
4.5.2.1.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	83
4.5.2.1.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	84
4.5.2.1.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	85
4.5.2.2	KAPSELN MIT 1,5 MG ZERKLEINERTEM ENALAPRILMALEAT UND 10 % ZUSCHLAG (N = 30)	86
4.5.2.2.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	88
4.5.2.2.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	89
4.5.2.2.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	90

4.5.2.2.4	FAZIT.....	91
4.5.2.3	KAPSELN MIT 1,5 MG ZERKLEINERTEM WIRKSTOFF UND 10 % ZUSCHLAG (N = 60).....	92
4.5.2.3.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	92
4.5.2.3.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	93
4.5.2.3.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	94
4.5.2.3.4	FAZIT.....	95
4.5.2.4	KAPSELN MIT 1,5 MG UNZERKLEINERTEM ENALAPRILMALEAT OHNE ZUSCHLAG (N = 30)	96
4.5.2.4.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	96
4.5.2.4.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	97
4.5.2.4.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	98
4.5.2.4.4	FAZIT.....	99
4.5.2.5	BEI DER HERSTELLUNG VON ENALAPRILMALEAT-KAPSELN AUFTRETENDER WIRKSTOFFVERLUST	99
4.5.2.5.1	VERGLEICH DES WIRKSTOFFVERLUSTS IN ABHÄNGIGKEIT DER CHARGENGRÖßE.....	100
4.5.2.5.2	VERGLEICH DES WIRKSTOFFVERLUSTS IN ABHÄNGIGKEIT DER PARTIKELGRÖßE.....	101
4.5.2.5.3	FAZIT.....	102
4.5.3	KAPSELN MIT SPIRONOLACTON.....	103
4.5.3.1	KAPSELN MIT 0,5 MG SPIRONOLACTON UND 10 % ZUSCHLAG (N = 30)	103
4.5.3.1.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	103
4.5.3.1.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	104
4.5.3.1.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	105
4.5.3.1.4	FAZIT.....	107
4.5.3.2	KAPSELN MIT 2 MG SPIRONOLACTON UND 10 % ZUSCHLAG (N = 30).....	107
4.5.3.2.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	107
4.5.3.2.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	108
4.5.3.2.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	109
4.5.3.2.4	FAZIT.....	111
4.5.3.3	KAPSELN MIT 2 MG SPIRONOLACTON UND 10 % ZUSCHLAG (N = 60).....	111
4.5.3.3.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	111
4.5.3.3.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	112
4.5.3.3.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	113
4.5.3.3.4	FAZIT.....	115
4.5.3.4	KAPSELN MIT 4 MG SPIRONOLACTON UND 10 % ZUSCHLAG (N= 30).....	115
4.5.3.4.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	115
4.5.3.4.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	116

4.5.3.4.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	117
4.5.3.4.4	FAZIT.....	118
4.5.3.5	BEI DER HERSTELLUNG VON SPIRONOLACTON-KAPSELN AUFTRETENDER WIRKSTOFFVERLUST	119
4.5.3.5.1	AUFTRETENDE VERLUSTE BEI VERWENDUNG DES FÜLLMITTELS AUS MANNITOL 35	119
4.5.3.5.2	AUFTRETENDE VERLUSTE BEI VERWENDUNG DES FÜLLMITTELS AUS LACTOSE- MONOHYDRAT	121
4.5.3.5.3	AUFTRETENDE VERLUSTE BEI VERWENDUNG DES FÜLLMITTELS AUS MCC.....	122
4.5.3.5.4	FAZIT.....	122
4.5.4	KAPSELN MIT BACLOFEN.....	123
4.5.4.1	KAPSELN MIT 1 MG BACLOFEN UND 10 % ZUSCHLAG	124
4.5.4.1.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	124
4.5.4.1.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	125
4.5.4.1.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	126
4.5.4.1.4	FAZIT.....	127
4.5.4.2	KAPSELN MIT 2,5 MG BACLOFEN UND 10 % ZUSCHLAG (CHARGENGRÖÙE N = 30).....	128
4.5.4.2.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	128
4.5.4.2.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	129
4.5.4.2.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	130
4.5.4.2.4	FAZIT.....	131
4.5.4.3	KAPSELN MIT 2,5 MG BACLOFEN UND 10 % ZUSCHLAG (CHARGENGRÖÙE N = 60).....	132
4.5.4.3.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	132
4.5.4.3.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	133
4.5.4.3.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	134
4.5.4.3.4	FAZIT.....	135
4.5.4.4	KAPSELN MIT 4 MG BACLOFEN UND 10 % ZUSCHLAG	136
4.5.4.4.1	FÜLLMITTEL AUS MANNITOL 35	136
4.5.4.4.2	FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT	137
4.5.4.4.3	FÜLLMITTEL AUS MCC	138
4.5.4.4.4	FAZIT.....	139
4.5.4.5	BEI DER HERSTELLUNG VON BACLOFEN-KAPSELN AUFTRETENDER WIRKSTOFFVERLUST	140
4.5.4.5.1	AUFTRETENDE VERLUSTE BEI VERWENDUNG DES FÜLLMITTELS AUS MANNITOL 35	140
4.5.4.5.2	AUFTRETENDE VERLUSTE BEI VERWENDUNG DES FÜLLMITTELS AUS LACTOSE- MONOHYDRAT	141

4.5.4.5.3	AUFRETENDE VERLUSTE BEI VERWENDUNG DES FÜLLMITTELS AUS MCC.....	142
4.5.4.6	FAZIT	143
4.5.5	KAPSELHERSTELLUNG DURCH PHARMAZEUTISCHES PERSONAL.....	144
4.5.5.1	ÜBUNGSEFFEKT BEI DER KAPSELHERSTELLUNG.....	144
4.5.5.2	HERSTELLUNG VON NIEDRIG DOSIERTEN SPIRONOLACTON-KAPSELN DURCH STUDIERENDE DER PHARMAZIE	145
4.5.5.2.1	SPIRONOLACTON-KAPSELN 0,5 MG.....	145
4.5.5.2.2	SPIRONOLACTON-KAPSELN 2 MG	148
4.5.5.2.3	SPIRONOLACTON-KAPSELN 4 MG	149
4.5.5.3	HERSTELLUNG VON NIEDRIG DOSIERTEN BACLOFEN-KAPSELN DURCH MITARBEITER DES LEHRSTUHL FÜR PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE UND BIOPHARMAZIE	151
4.5.5.4	FAZIT	154
4.5.6	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	156
4.6	WIRKSTOFFRÜCKSTÄNDE AN DER KAPSELHÜLLE NACH ENTLEEREN	158
4.6.1	HYDROCORTISON	158
4.6.2	ENALAPRILMALEAT	159
4.6.3	SPIRONOLACTON.....	160
4.6.4	BACLOFEN	161
4.6.5	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	162
4.7	ADHÄSION VON PULVERN AN EINE METALLOBERFLÄCHE	165
4.7.1	ADHÄSION DER FÜLLSTOFFE AUS LACTOSE-MONOHYDRAT, MIKROKRISTALLINER CELLULOSE UND MANNITOL 35.....	165
4.7.2	ADHÄSION DER FÜLLMITTEL AUS LACTOSE-MONOHYDRAT, MIKROKRISTALLINER CELLULOSE UND MANNITOL 35.....	167
4.7.3	ADHÄSION VON PULVERMISCHUNGEN MIT HYDROCORTISON.....	168
4.7.4	ADHÄSION VON PULVERMISCHUNGEN MIT METOPROLOLTARTRAT.....	170
4.7.5	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	172
4.8	MASSENBASIERTE KAPSELHERSTELLUNG UNTER BERECHNUNG DER ANSATZGRÖÙE.....	174
4.8.1	GRENZEN DER HERSTELLUNGSMETHODE.....	177
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	178
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	182

7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	194
----------	------------------------------	------------

8	TABELLENVERZEICHNIS	202
----------	----------------------------	------------

Abkürzungsverzeichnis

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> ; aktiver pharmazeutischer Wirkstoff
AV	<i>Acceptance Value</i> ; Akzeptanzwert
BC	Baclofen
BET	Brunauer, Emmett, Teller (Entwickler des BET-Modells)
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CYP	Cytochrome P450
DAC	Deutscher Arzneimittel Kodex
Dv	volumenbezogener D-Wert
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EMA	<i>European Medicines Agency</i> ; Europäische Arzneimittel-Agentur
ENP	Enalaprilmaleat
<i>et al.</i>	<i>et alii, et aliae</i> ; und andere
g, mg, µg	Gramm, Milligramm, Mikrogramm
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i> ; US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
h	Stunde
HC	Hydrocortison
HF	Hausner-Faktor
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> ; Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k	Kilo (Faktor 1000)

X | A B K Ü R Z U N G S V E R Z E I C H N I S

L, mL, µL	Liter, Milliliter, Mikroliter
la	Lactose-Monohydrat
m	Masse
m, cm, mm, µm, nm	Meter, Zentimeter, Millimeter, Mikrometer, Nanometer
m35	Mannitol 35
M, mM	molar [$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$], millimolar [$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$]
M	molare Molmasse [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$]
mcc	Mikrokristalline Cellulose
Min	Minute
NICHD	<i>Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development</i>
Nr.	Nummer
NRF	Neues Rezepturformularium
ODT	<i>orodispersible tablets</i> ; orodispersible Tabletten
osmol	Osmol
Pa	Pascal
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> ; Pädiatrieausschuss
PE	Polyethylen
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i> , pädiatisches Prüfkonzept
PUMA	<i>Paediatric Use Marketing Authorization</i> ; Genehmigung für die pädiatrische Verwendung
PTFE	Polytetrafluorethylen
REM	Rasterelektronenmikroskop
RH	<i>relative humidity</i> ; relative Feuchte
RP	<i>reversed phase</i> ; Umkehrphase
rpm	<i>revolutions per minute</i> ; Umdrehungen pro Minute
s	Sekunde

S _{rel}	relative Standardabweichung
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> ; Fachinformation
SP	Spirolacton
T	Temperatur
t	Zeit
UDP	Uridindiphosphat
UV/Vis	sichtbarer Bereich des ultravioletten Lichts
V	Volumen

1 Einleitung

1.1 Gründe für pädiatrische Arzneiformen

Die Anzahl der in der Europäischen Union lebenden Kinder belief sich im Jahr 2015 auf 79 Millionen (Coyette 2015). Sie bilden ein äußerst heterogenes Patientenkollektiv, das sich innerhalb der verschiedenen Altersklassen und auch im Vergleich zu Erwachsenen aufgrund ihrer physiologischen und psychologischen Entwicklung unterscheiden (Ivanovska et al. 2013). Das Wachstum verläuft hierbei nicht linear sondern stellt, insbesondere in den ersten zehn Lebensjahren, einen äußerst dynamischen Prozess dar (Kearns et al. 2003).

Um Kindern einen Wirkstoff zu verabreichen, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Bevorzugt werden vorwiegend extravaskuläre Wege, wie die orale Administrationsroute. Hierbei muss der Wirkstoff resorbiert werden, um seine systemische Wirkung entfalten zu können. Eine Vielzahl an verschiedenen chemischen, physikalischen, mechanischen und biologischen Barrieren muss in diesem Zuge überwunden werden (Kearns et al. 2003). Die Absorption ist stark vom individuellen Entwicklungsgrad abhängig. So verfügen Neugeborene bei ihrer Geburt im Magen über einen annähernd neutralen pH-Wert, der nach bis zu 48 h auf einen Wert von 1 – 3 abfällt. Bis zum achten Tag nach der Geburt steigt dieser wieder auf einen pH-Wert von ungefähr 8 an. Daraufhin nimmt der pH wieder sukzessive ab, bis nach zwei Jahren das pH-Milieu eines Erwachsenen erreicht wird (Agunod et al. 1969; Hyman et al. 1985). Hierdurch kann die Bioverfügbarkeit von säurelabilen APIs, wie beispielsweise Betalactam-Antibiotika erhöht (Huang und High 1953) und die von schwachen Basen wie Phenytoin erniedrigt werden (Albani und Wernicke 1983). Auch sind Magen-Darm-Motilität und die Frequenz der Magenentleerung zu denen von Adoleszenten verschieden (Lu und Rosenbaum 2014). Insgesamt benötigen Kinder aufgrund der erhöhten Fremdstoff-Clearance für einige Arzneistoffe eine höhere Erhaltungsdosis als Erwachsene. Für Früh- und Neugeborene ist dies wiederum nichtzutreffend, da die Eliminationsmechanismen von Leber und Niere noch nicht vollständig ausgebildet sind. Die glomeruläre Filtrationsrate ist bereits einen Monat nach der Geburt gänzlich ausgereift, wohingegen es die tubuläre Sekretion erst nach einem Jahr ist (Aktories et al. 2017). Die für den Arzneistoffmetabolismus relevanten Phase-I-Reaktionen über CYP-Enzyme sind, abhängig vom Enzym, erst nach ein bis zwei Jahren vollständig entwickelt. Auch Phase-II-Reaktionen, wie die Glukuronidierung über UDP-Glukuronyltransferasen, sind bei Neugeborenen nur geringfügig ausgeprägt und reifen erst bis zum dritten Lebensmonat aus (Lu und Rosenbaum 2014).

Pharmakologische Studien zur Gewinnung von Informationen bezüglich der Dosisfindung für Kinder sind nicht zuletzt wegen ethischer Bedenken schwierig durchführbar. Während Dosierungsregime über das Gewicht bei Kindern und Heranwachsenden zielführend sein können, ist die Anwendbarkeit für Neugeborene und Kleinkinder aufgrund der bereits erwähnten Limitierungen nicht gewährleistet (O'Hara 2016).

Nach der *NICHD Paediatric Terminology* sowie der ICH Guideline „E 11 *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*“ lassen sich „Kinder“ in acht beziehungsweise vier pädiatrische Untergruppen einteilen. Diese sind in Tabelle 1-1 dargestellt.

Tabelle 1-1: Einteilung der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen nach NICHD und ICH/EMA (Williams et al. 2012; EMA/ ICH 2000)

Alter	NICHD	ICH/EMA*
Geburt vor Ablauf der Schwangerschaftsperiode	Frühgeborene	Frühgeborene
0 – 27 Tage	Neugeborene	Neugeborene
28 Tage – 12 Monate	Säuglinge	Säuglinge und Kleinkinder
13 Monate – 2 Jahre (23 Monate)*	Kleinkinder	
2 – 5 Jahre	Frühes Kindesalter	Kinder
6 – 11 Jahre	Mittleres Kindesalter	
12 – 18 Jahre	Frühe Adoleszenz	Heranwachsende
18 – 21 Jahre	Späte Adoleszenz	-

In einem Nachtrag für die Guideline E11 (EMA/ ICH 2017) wird von einer lediglich auf diesen Altersklassen basierenden Einteilung bei pädiatrischen Studien abgeraten, da hierdurch die Entwicklung von kindgerechten Arzneiformen durch eine zu geringe Studienteilnehmerzahl unnötig hinausgezögert wird.

Für Kinder spielt bei der Ontogenese neben der Reifung organischer und enzymatischer Prozesse auch die physische Entwicklung eine Rolle. So tritt beispielsweise das Schlucken bei Neugeborenen nach ihrer Geburt nur in Verbindung mit Saugen auf, wobei das Schlucken stets mit einer Atempause verbunden ist. Die Koordination verbessert sich mit zunehmendem Alter der Babys (Weber et al. 1986).

Generell wird angenommen, dass Kinder erst ab ungefähr sechs Jahren feste Darreichungsformen schlucken können (EMA 2006). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass auch Kleinkinder und Kinder mit entsprechendem Training und unter bestimmten Voraussetzungen das Schlucken von Tabletten erlernen können (Nahiry-Ntege et al. 2012; Garvie et al. 2007). Weiterhin wurde gezeigt, dass bereits Kleinkinder in der Lage sind, Mini-Tabletten mit einem Durchmesser von 2 – 3 mm einzunehmen (Kluk et al. 2015). Auch weitere multipartikuläre Systeme wie Pellets erwiesen sich als mögliche Darreichungsform für Kinder (Lopez et al. 2018).

Seit Längerem fehlen klinische Studien in der Pädiatrie, was eine dürftige Datenlage für die Verwendung vieler zugelassener Arzneimittel für pädiatrische Zwecke zur Folge hat. Die Gründe hierfür reichen von mangelnder Vertrautheit mit der altersabhängigen Pharmakologie und der Entwicklung bei pädiatrischen Patienten über ethische Einwände bei der pädiatrischen Forschung bis hin zu einem mangelnden finanziellen Anreiz für die pharmazeutische Industrie (Allen et al. 2018). Hierdurch entgehen Kindern unter Umständen potenziell wichtige Therapieoptionen. Alternativ können die behandelnden Ärzte auf eine *Off-label*-Anwendung des Arzneimittels zurückgreifen. *Off-label-use* beschreibt den Einsatz eines Medikaments außerhalb seiner Zulassung und Indikation, die in der *Summary of Product Characteristics* definiert ist (Kimland und Odland 2012). So gilt beispielsweise die Verordnung des Medikaments als „*off-label*“, wenn hierzu keinerlei Informationen im *SmPC* gelistet sind oder wenn eine nicht zugelassene Dosierung bezüglich Alter oder Körpergewicht erfolgt (Olsson et al. 2011; Cuzzolin et al. 2003).

Die Wichtigkeit und das Bestreben die Entwicklung pädiatrischer Arzneiformen voranzutreiben, wird durch die regulatorischen Rahmenbedingungen, die von der Europäischen Union und der EMA innerhalb der letzten Jahre veröffentlicht und kontinuierlich ergänzt wurden, verdeutlicht.

1.2 Bessere Arzneimittel für Kinder

Kinder wurden lange Zeit als „Therapeutische Waisen“ bezeichnet (Shirkey 1968), was nicht zuletzt daran lag, dass die Forschung, Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln hauptsächlich auf Erwachsene ausgelegt war. Im Jahr 2007 trat die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Kraft (EMA 2007).

Ziel der Verordnung ist es (COM 2017; Lehmann 2008),

- die Entwicklung kindgerechter Arzneiformen voranzutreiben und zu verbessern
- sicherzustellen, dass Arzneimittel, die zur Behandlung von Kindern eingesetzt werden, gemäß höchsten Standards erforscht sind
- sicherzustellen, dass Arzneimittel, die zur Behandlung von Kindern eingesetzt werden, deren Anwendung entsprechend zugelassen sind
- die Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern zu verbessern

Um diese Ziele zu erreichen, wurde ein System, bestehend aus Verpflichtungen sowie Belohnungen und Anreizen, entwickelt, das mittels geeigneter Maßnahmen die ordnungsgemäße Erforschung, Entwicklung und Zulassung von kindgerechten Arzneimitteln sicherstellt. Durch die Verordnung werden Unternehmen verpflichtet, ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) vorzulegen, das Kinder bereits in der frühen Phase von Forschung und Entwicklung miteinbezieht. Sollte ein Medikament mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen pädiatrischen Nutzen haben, kann hierfür ein *Waiver* oder ein Aufschub für den Beginn der pädiatrischen Maßnahmen beantragt werden (EMA 2007; COM 2017).

Weiterhin wird für neue Arzneimittel beziehungsweise für eine Erweiterungen der Zulassung von bestehenden patentierten (oder mit ergänzendem Schutzzertifikat geschützten) Medikamenten eine sechsmonatige Verlängerung bei Einhaltung des Regelwerks in Aussicht gestellt (COM 2017; Lehmann 2008). Zudem erhalten Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drugs*), die im Rahmen von Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (*Orphan Drug Regulation*) entwickelt werden, zu den zehn Jahren Marktexklusivität weitere zwei Jahre hinzu, falls diese ebenfalls pädiatrischen Gesichtspunkten gerecht werden (COM 2017).

Ein weiteres Instrument stellt die Einführung der Zulassung über eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA) dar. Hierdurch soll ein Anreiz geschaffen werden, Arzneimittel, die bereits eine Zulassung für Erwachsene besitzen und deren Patent abgelaufen ist, auch in einer kindgerechten Arzneiform für die pädiatrische Population zuzulassen. Wird eine PUMA gewährt, erhält das Produkt eine achtjährige Datenexklusivität sowie weitere zwei Jahre Alleinvertriebsrechte (EMA 2007; Tomasi et al. 2017).

Zudem wurde im Rahmen der Verordnung der Pädiatrieausschuss (*Paediatric Committee; PDCO*) als Teil der EMA ins Leben gerufen.

Der von der EU-Kommission im Jahr 2017 veröffentlichte Bericht zum zehnjährigen Jubiläum der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zieht ein insgesamt positives Ergebnis aus den Errungenschaften. So wurden von 2006 – 2016 über 260 neue Arzneimittel für Kinder zugelassen (entweder als Neuzulassungen oder mit erweiterter Indikation) (COM 2017).

Auch wenn die Situation hinsichtlich pädiatrischer Medikamente mit neuen Wirkstoffen ein positives Bild zeigt, so besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an generischen Arzneimitteln. Ebenfalls ist eine validierte Dosisangabe für die verschiedenen pädiatrischen Populationen, trotz langjähriger Verwendung, nicht gegeben (Riedel et al. 2016). Die Einführung von PUMAs zielte primär auf eine Verringerung des *Off-label*-Einsatzes bereits zugelassener Medikamente ab. Dieses Konzept verfehlte allerdings seinen Zweck. Bis 2019 wurden lediglich sechs PUMAs zugelassen, von denen das IQWiG nur in zwei Fällen einen Zusatznutzen attestierte (Moll 2019; Müller 2019).

Die Verordnung für Kinderarzneimittel hat einen äußerst positiven Einfluss auf die Entwicklung und Verfügbarkeit von pädiatrischen Arzneimitteln (Nordenmalm et al. 2018). Das Hauptaugenmerk liegt hierbei jedoch auf der Marktzulassung neuer Medikamente, da die meisten PIPs sich auf Neuzulassungen beziehen, für welche diese verpflichtend sind. Für die APIs Losartan und Valsartan konnten Erweiterungen des *SmPCs* erfolgen, da deren Anwendung bei Kindern erforscht wurde. Im Vergleich sind Studien für die ein therapeutischer Bedarf besteht unterrepräsentiert. Arzneimittel, deren Patent abgelaufen ist und die häufig bei Kindern *off-label* angewendet werden, sind nur selten Bestandteil von PIPs (Wimmer et al. 2014). Häufig heißt das, dass Arzneimittel für Erwachsene im Rahmen der Therapie von medizinischem Personal modifiziert werden, um eine geeignete Darreichungsform oder Dosierung zu gewinnen. Dies kann beispielsweise bedeuten, dass Tabletten geteilt oder gemörsert werden, um sie leichter und unter Umständen unter der Verwendung von Hilfsmitteln zu verabreichen (Nunn 2003).

1.3 Kindgerechte Arzneiformen

Die pädiatrische Bevölkerungsgruppe ist sehr heterogen und unterscheidet sich stark in ihrem physischen und geistigen Entwicklungsstand. Eine Arzneiform zu finden, die von der gesamten Population angewendet werden kann, ist eine Herausforderung. Ziel sollte es sein, auf sichere Weise einen größtmöglichen Altersbereich mit einer einzigen Formulierung abzudecken. Das Leitprinzip sollte die Risiken-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung der Bedürfnisse dieser verletzbaren Bevölkerungsgruppe sein (WHO 2012).

Es gibt eine Vielzahl an Anforderungen für kindgerechte Arzneiformen. Die Verabreichung sollte auf eine geeignete und zuverlässige Art und Weise möglich sein, wobei die Wirkstoffdosis im Idealfall der Alterszielgruppe entsprechen sollte. Weiterhin ist eine Formulierung anzustreben, die direkt verwendbar ist und so wenig wie möglich einer Manipulation durch die behandelnde Person bedarf. Die Arzneiform sollte zudem von der gewählten Altersgruppe gut angenommen werden. Hierbei sind

sowohl die Art der Verabreichung sowie bei oralen Arzneiformen der Geschmack von Bedeutung. Vorteilhaft sind Arzneimittel, die bezüglich der Applikation eine gewisse Flexibilität bieten, was beispielsweise bei Tabletten der Fall ist, da diese intakt geschluckt oder in Wasser beziehungsweise Milch aufgelöst werden können. Eine langes Dosierintervall ist bezüglich der Adhärenz ebenfalls sehr wichtig (WHO 2012).

Der bevorzugte Weg, eine Arzneiform zu verabreichen, ist sowohl für Erwachsene als auch für Kinder die orale Applikationsroute. Weiterhin stehen mit rektaler, dermaler, nasaler, pulmonaler und okularer Anwendung auch nicht-orale Routen als nichtinvasive Therapieoption zur Verfügung (EMA 2013; WHO 2012).

1.3.1 Flüssige Darreichungsformen für Kinder

Flüssige Arzneiformen stellen eine der von vielen pädiatrische Altersgruppen bevorzugten oralen Arzneiformen dar. Hierbei muss der gewählte API in seiner gelösten oder suspendierten Form stabil sein. Weiterhin muss die Formulierung die Anforderungen hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung und Bioverfügbarkeit sowie an den Geschmack erfüllen. Im Vergleich zu festen Arzneiformen kann hier durch das Lösen des API in einem entsprechenden Medium der Auflösungsprozess umgangen werden, was die Applikation gegebenenfalls vereinfacht.

Die wässrige Lösung eines wasserlöslichen Wirkstoffs ist eine schnellfreisetzende Arzneiform. Löst sich der API jedoch nicht ausreichend in Wasser, erhält man eine Suspension, von der wiederum ein langsames Freisetzungsprofil ausgehen kann (Bar-Shalom und Rose 2014). Unabhängig davon, ob der Wirkstoff gelöst oder suspendiert vorliegt, muss dieser gegenüber Oxidation und Hydrolyse stabil sein. Aufgrund dieser Limitationen ist die Anzahl an Wirkstoffen, die als flüssige Darreichungsformen angewendet werden können, beschränkt. Außerdem ist zu beachten, dass viele APIs einen bitteren Geschmack besitzen, was die Adhärenz einschränken kann. Hier bieten feste Arzneiformen (beispielsweise Tabletten oder Kapseln) im Vergleich zu flüssigen Formulierungen den Vorteil, dass sich der Geschmack einfacher maskieren lässt (Mennella et al. 2013). Häufig ist ein Zusatz von Hilfsstoffen notwendig, von denen viele für die pädiatrische Population nicht geeignet sind (Walsh et al. 2014). Weitere kritische Punkte, wie die Notwendigkeit von sauberem Wasser zur Rekonstitution sowie kostenintensive Transport- und Lagerbedingungen, sind vor allem in ärmeren Ländern mit wärmeren Klimata problematisch (Ivanovska et al. 2014).

1.3.2 Feste Darreichungsformen für Kinder

In den letzten Jahren war eine Trendwende von flüssigen zu festen Darreichungsformen zu beobachten, was nicht zuletzt auf die Limitationen ersterer, wie Stabilität, Geschmack und Kostenaufwand, zurückzuführen ist (Lajoinie et al. 2014; Walsh et al. 2014). Weiterhin führten die Entwicklungen neuer innovativer Technologien, wie ODTs, multipartikulären Systemen und kaubaren Formulierungen, zu diesem Paradigmenwechsel (Ranmal et al. 2016).

Feste Arzneiformen bieten im Vergleich zu flüssigen eine Vielzahl an Vorteilen, wie eine höhere Stabilität und erleichterte Dosisflexibilität sowie einen einfacheren Transport und günstigere Lagerungsbedingungen (EMA 2006; Nunn 2003). Zudem werden für feste Darreichungsformen in der Regel weniger Hilfsstoffe benötigt (Stoltenberg und Breitzkreutz 2011). Dies ist von Bedeutung, da einige Hilfsstoffe ein potenzielles Risiko für die pädiatrische Population darstellen (Ernest et al. 2007). Zu den festen Arzneiformen mit pädiatrischer Relevanz gehören: Tabletten, Kapseln, Pulver in Sachets, Darreichungsformen zum Zerkauen, orodispersible Darreichungsformen und multipartikuläre Systeme wie Mini-Tabletten. Limitierend für die Anwendbarkeit und die Akzeptanz fester Arzneiformen ist die fehlende Fähigkeit der Kinder diese zu schlucken, was die Gefahr des Erstickens oder Aspirierens birgt. Es konnte für Mini-Tabletten gezeigt werden, dass diese bereits für Neugeborene und Kleinkinder eine geeignete Arzneiform darstellen können (Klingmann et al. 2015; Klingmann et al. 2013; Kluk et al. 2015). Ein weiteres Problem ist die mangelnde Dosisflexibilität beispielsweise bei Tabletten, ohne diese zu teilen oder zu mörsern (Lajoinie et al. 2014). Im Rahmen der von Ranmal et al. (2016) durchgeführten CALF-Studie (*Children's Acceptability of Oral Formulations*) wurde gezeigt, dass die Akzeptanz von Tabletten und Kapseln ab einem Alter von 14 Jahren deutlich zunahm. Weiterhin war insgesamt eine Präferenz für orodispersible und kaubare Arzneiformen zu erkennen. Multipartikuläre Systeme wurden am wenigsten favorisiert. In einer Vergleichsstudie zur Akzeptanz von Mini-Tabletten, Suspensionen, Sirup und Pulver zeigte sich, dass ein Pulver in seiner Reinform am wenigsten akzeptiert wurde (van Riet-Nales et al. 2013).

Als neue Herstellungsmethode wird zukünftig auch die 3D-Druck-Technologie für die Arzneimittelversorgung in der Pädiatrie eine wichtige Rolle spielen (Rautamo et al. 2020).

1.4 Rezepturmäßige Herstellung „kindgerechter“ Arzneiformen

Über den Zeitraum der kindlichen Entwicklung können sich die benötigten Dosen teilweise um ein Hundertfaches unterscheiden (Rocchi und Tomasi 2011). Steht ein Arzneimittel nicht in einer

pädiatrisch adäquaten Dosis oder Arzneiform zur Verfügung, ist die rezepturmäßige Herstellung einer entsprechenden Darreichungsform häufig unvermeidlich (Gasser et al. 2009; Brion et al. 2003). Hierfür wird häufig ein Arzneimittel weiterverarbeitet, um die geeignete Dosierung beziehungsweise eine für den pädiatrischen Patienten akzeptable Darreichungsform zu erhalten. Dies kann eine Vielzahl an Operationen beinhalten, wie beispielsweise das Teilen oder Mörsern von Tabletten. Das beim Mörsern gewonnene Pulver kann wiederum in einer Flüssigkeit gelöst beziehungsweise suspendiert oder mit einem geeigneten Füllmittel weiter verdünnt werden, um es in Kapseln oder Sachets zu füllen (Brion et al. 2003). Auch das Öffnen von Kapseln und Dispergieren des Inhalts stellt eine Manipulation der ursprünglichen Arzneiform dar. Während solche Maßnahmen bei Fachleuten zur gängigen Praxis gehören, sind Anweisungen hierfür nur begrenzt verfügbar (Richey et al. 2013).

Das Manipulieren und rezepturmäßige Herstellen von Arzneiformen ist allerdings risikobehaftet. Im Vergleich zu industriell hergestellten Arzneimitteln sind die analytischen Möglichkeiten zur Überprüfung der Qualität begrenzt (Nunn 2003). Madathilethu et al. (2018) und Verrue et al. (2011) beschreiben beträchtliche Massenverluste und Abweichungen der Dosis beim Teilen von Tabletten. Weitere mit dieser Praxis verbundenen Qualitätsmängel können eine fehlerhafte Dosierung sowie eine veränderte Bioverfügbarkeit sein (Sivén et al. 2017; Skwierczynski und Conroy 2008).

Die rezepturmäßige Herstellung von geeigneten Arzneiformen spielt dennoch nach wie vor eine wichtige Rolle bei der personalisierten Arzneimittelversorgung (Glowiak et al. 2005). Wenn kommerzielle Therapieoptionen ausgeschöpft oder nicht vorhanden sind, kann den Bedürfnissen pädiatrischer Patienten auf diese Weise nachgekommen werden (Heitman et al. 2019). Die Wahl der Arzneiform fällt hierbei in den verschiedenen europäischen Ländern unterschiedlich aus. So sind in Schweden flüssige Zubereitungen am häufigsten, wohingegen in Frankreich Kapseln und in Finnland Pulver bevorzugt werden (Sivén et al. 2017).

1.4.1 Regulatorische Anforderungen an Rezepturen

Die WHO beschreibt rezepturmäßige Zubereitungen als solche, die das Herstellen, Mischen, Verpacken und Kennzeichnen eines Arzneimittels oder einer Darreichungsform beinhalten und gemäß der Verschreibung durch eine lizenzierte Fachperson oder der Anforderung eines Medikaments beziehungsweise einer Initiative ausgehend von der Beziehung zwischen der Fachperson, des Patienten und des Herstellenden im Rahmen der Berufsausübung aus resultieren (WHO 2018).

Die pharmazeutische Gesetzgebung der EU erlaubt den Mitgliedsstaaten durch Richtlinie 2004/27/EG (Ergänzung zu Richtlinie 2001/83/EG) die Versorgung mit rezepturmäßig hergestellten Arzneimitteln.

Hierzu gehören Magistralrezepturen, die nach Artikel 3 (COM 2001) auf ärztliche Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet werden, und Offizinalformen, die nach Vorschrift einer Pharmakopöe für die unmittelbare Abgabe an die Patienten bestimmt sind. Die EU-Staaten setzten die Richtlinie an die nationalen Gesetzgebungen angepasst um, was in einer unterschiedlichen Definition und Regulation der rezepturmäßigen Herstellung innerhalb der EU resultierte (Minghetti et al. 2014).

Für industriell hergestellte Arzneimittel in Europa gelten die Regeln des Europäischen Arzneibuchs und der Guten Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practice*; GMP). Das GMP-Regelwerk soll sicherstellen, dass die Produkte einheitlich nach bestimmten Qualitätsstandards hergestellt und kontrolliert werden. Die Richtlinien zielen darauf ab, die Risiken in jeglichen Produktionsabläufen zu minimieren, die sich durch eine Prüfung des Endprodukts nicht beheben lassen (WHO 2020). Bouwman und Andersen (2012) kamen in ihrer publizierten Untersuchung zum Entschluss, dass eine EU-weite Implementierung der EU-GMP-Regelungen in Krankenhäusern möglich ist. Hierbei sollten für Produkte, die in größeren Mengen auf Vorrat hergestellt werden, jedoch strengere Regeln angewandt werden als für Rezepturen. Minghetti et al. (2014) beschreiben in ihrer Veröffentlichung hingegen, dass sich das GMP-Regelwerk auf rezepturmäßig hergestellte Formulierungen nicht zwangsläufig anwenden lässt. Zum einen werden Rezepturen zum unmittelbaren Gebrauch produziert, andererseits handelt es sich bei der Herstellung, anders als in der pharmazeutischen Industrie, um weniger automatisierte Arbeitsabläufe. Zudem werden Rezepturen direkt von einem Apotheker beziehungsweise von pharmazeutischem Personal unter der Aufsicht eines Apothekers hergestellt, wohingegen die industrielle Fertigung von technischem Personal durchgeführt wird.

Im Jahr 2011 führte das Ministerkomitee des Europarats eine Resolution ein, um Maßnahmen zur Sicherstellung von Qualität und Sicherheit rezepturmäßig hergestellter Arzneimittel zu garantieren und das Ziel zu verfolgen, diese innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten zu harmonisieren (Scheepers et al. 2017; COM 2016). Der Beschluss sieht vor, dass in der Apothekenpraxis hergestellte Arzneimittel in zwei Risikogruppen („Zubereitungen mit hohem Risiko“ und „Zubereitungen mit geringem Risiko“) unterteilt werden, auf die folglich zwei verschiedene Qualitätssicherungssysteme angewandt werden. Das GMP-Regelwerk ist hierbei für Zubereitungen vorgesehen, die ein hohes Risiko tragen, und der PIC/S-Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis (PIC/S 2014) für Zubereitungen, die ein geringes Risiko bergen (Minghetti et al. 2014).

Nach Erhalt der Verschreibung ist der Apotheker dazu angehalten diese zu bewerten. Es ist eine entsprechende Risiko-Nutzen-Bewertung durchzuführen und zu ermitteln, in welchem Rahmen Qualitätssicherungsmaßnahmen anzuwenden sind (Minghetti et al. 2014). Eine solche Plausibilitätsprüfung ist auch in Deutschland unter § 7 der Apothekenbetriebsordnung gesetzlich festgelegt.

Auch wenn die rezepturmäßige Herstellung potentielle Risiken birgt, überwiegt bei Einhaltung der Leitfäden und Standards der Mehrwert (Dooms und Carvalho 2018).

1.5 Darreichungsform Kapseln

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Kapsel als Arzneiform. Kapseln gehören gemäß Arzneibuch zu den festen einzeldosierten Arzneiformen. Das Ph. Eur. unterscheidet hierbei zwischen Hart- und Weichkapseln sowie in Anlehnung an die Tablettenmonografie zwischen magensaftresistenten Kapseln und solchen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sowie Kapseln aus Stärke.

In der Rezeptur ermöglichen Kapseln eine einfache, patientenindividuelle Dosierung. Zwar sind sie nicht die Darreichungsform der Wahl, wenn man die pädiatrische Population betrachtet, jedoch ist die rezepturmäßige Herstellung von Kapseln im Vergleich zu Tabletten oder ODTs im Rahmen der Apothekenpraxis wesentlich einfacher möglich. Weiterhin kann die Kapsel für pädiatrische Dosierungen als Primärpackmittel dienen, wobei das abgeteilte Pulver nach Öffnen und Entleeren dispergiert verabreicht wird (Potschadel 2018; Seidel 2016). Dies ermöglicht den Einsatz bei Schluckbeschwerden oder auch die Verabreichung des Medikaments über eine Ernährungssonde. Zu beachten ist allerdings, dass der Sondenschlauch abhängig von der Formulierung verstopfen kann (Boullata und Armenti 2010). Ebenfalls ist die Person, die die Kapsel öffnet, unter Umständen aufgewirbelten Pulverpartikeln ausgesetzt, was gewisse gesundheitliche Risiken bergen kann (Potschadel 2018).

1.5.1 Hartkapseln

Der zur Kapselhüllenherstellung vorwiegend verwendete Rohstoff ist Gelatine, wobei heutzutage auch Kapseln nicht tierischen Ursprungs erhältlich sind, welche dann zumeist aus Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) bestehen. Ferner sind in den Kapselhüllen Wasser und gegebenenfalls Farbstoffe enthalten. Durch die Verwendung von Material nicht tierischen Ursprungs können religiöse, kulturelle und ernährungsspezifische Bedürfnisse erfüllt werden (Florence und Siepmann 2009).

Die Herstellung von Hartkapseln erfolgt unabhängig davon, ob Gelatine oder HPMC verwendet wird, mittels Tauchprozess, bei welchem Tauchstifte aus Edelstahl in eine HPMC- beziehungsweise Gelatine-

Lösung getaucht werden und die Lösung auf deren Oberfläche daraufhin geliert (Fahr und Voigt 2015; Florence und Siepmann 2009).

Der Wassergehalt von Hartkapseln aus Gelatine stellt einen kritischen Parameter dar. Liegt dieser unter 12 %, neigen die Kapseln dazu spröde und zerbrechlich zu werden; steigt er über 15 %, werden sie weich (Mollet et al. 2008). Kapseln aus HPMC besitzen mit 4 – 7 % generell einen niedrigeren Wassergehalt und verfügen über eine bessere Stabilität bei niedriger Luftfeuchtigkeit. Sie sind für feuchtigkeitsempfindliche Füllgüter geeignet und gehen zudem keine Reaktion mit Aldehydgruppen ein. Aufgrund ihrer Luftdurchlässigkeit sollte bei der Verwendung von HPMC-Kapseln für oxidativ empfindliche Wirkstoffe ein Antioxidans zugesetzt werden beziehungsweise die Verpackung in luftundurchlässigen Alu-Blistern erfolgen (Florence und Siepmann 2009).

Die Kapselgrößen sind standardisiert und ihre verfügbaren Größen in Abbildung 1-1 dargestellt. Tabelle 1-2 zeigt die zugehörigen Füllvolumina.

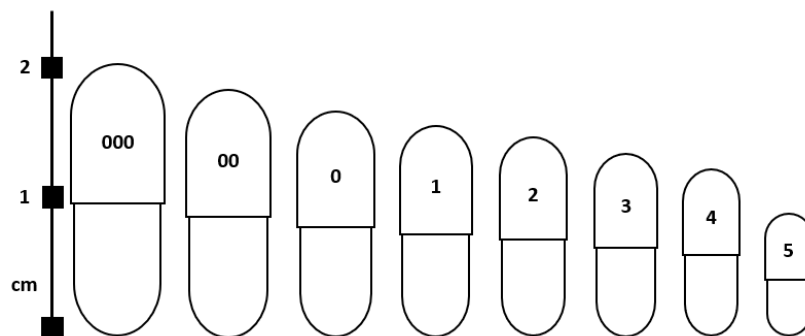


Abbildung 1-1: Kapselgrößen nach Prager (2018).

Tabelle 1-2: Kapselvolumen in Abhängigkeit der Kapselgröße (Potschadel 2018).

Kapselgröße	Füllvolumen [mL]
000	1,37
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

Kapselgröße 1 wird am häufigsten verwendet und ist auch in dieser Forschungsarbeit Gegenstand der Untersuchungen.

Bestimmte Verschlüsse verhindern das ungewollte Öffnen der Kapseln während des Transports und deren Handhabung. Erreicht wird dies durch Einkerbungen und Rillen auf der Innenseite der oberen und unteren Kapselhälften, welche beim Verschließen einrasten. Ein Beispiel hierfür sind Coni-Snap® Kapseln der Firma Capsugel® (Lonza), welche zudem noch ein konisches Unterteil besitzen, wodurch dieses leichter in die Verschlusskappe gleitet (Florence und Siepmann 2009).

In der Apotheke hergestellte Kapselrezepturen werden häufig mit Pulvermischungen befüllt. Kapseln eignen sich zudem gut zur Aufnahme von Granulaten und Pellets. Auch kleinere Tabletten und Kapseln können abgefüllt werden. Ferner ist eine Befüllung mit pastösen oder flüssigen Füllgütern möglich (Lippold et al. 2017). Wässrige Lösungen eignen sich jedoch nicht zum Abfüllen, da diese das Kapselmaterial auflösen (Fahr und Voigt 2015). Bei früheren Versuchen, Flüssigkeiten in Kapseln abzufüllen, bestand das Problem des Auslaufens. Dies ließ sich durch die Entwicklung entsprechender Verschlüsse und durch die Verwendung von Füllgütern mit hoher Fließgrenze mittlerweile allerdings beheben (Augsburger und Hoag 2017).

1.5.2 Kapselbefüllung mit Pulvern

Hartkapseln eignen sich sehr gut zur Aufnahme von festen Gütern wie Pulvern. Eine einheitliche Dosierung kann dann erreicht werden, wenn das Füllgut über gute Fließeigenschaften, eine hohe Schütt- und Stampfdichte, eine geringe Entmischungstendenz sowie eine ausreichend hohe Homogenität verfügt (Fahr und Voigt 2015).

Füllmittel sind zusammengesetzte Hilfsstoffe, die außer dem eigentlichen Füllstoff weitere Substanzen enthalten, wie beispielsweise hochdisperses Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel, die die Fließeigenschaften verbessern (DAC/NRF 2020b). Als Standardfüllmittel für die Kapselherstellung gilt eine Mischung aus 99,5 Teilen Mannitol und 0,5 Teilen hochdisperssem Siliciumdioxid, das im DAC/NRF als „Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.)“ bezeichnet wird (DAC/NRF 2020c).

Das DAC/NRF beschreibt die Verwendung anderer Füllmittel besonders für pädiatrische Formulierungen als kritisch, da es zu Schwierigkeiten bei der Herstellung und zu Stabilitätsproblemen kommen kann. Weiterhin können pharmakologische Gründe gegen die Anwendung sprechen. Die Auswahl eines Füllstoffs sollte unter Charakterisierung der Substanz im Hinblick auf deren Teilchengröße, der Dichte und der Partikelform erfolgen. Zudem ist von Bedeutung, ob Interaktionen zwischen Füll- und Wirkstoff beziehungsweise Füllstoff und Kapselhülle zu erwarten sind (DAC/NRF 2020b).

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit verwendeten Füllstoffe näher beschrieben werden.

1.5.2.1 Mannitol

Bei D-Mannitol handelt es sich um einen sechswertigen Zuckeralkohol, der gut wasserlöslich und nicht hygroskopisch ist. Seine Gleichgewichtsfeuchte beträgt praktisch null (Lippold et al. 2017). Es ist natürlich in Obst und Gemüse zu finden (Bucke 1999) und besitzt ungefähr die Hälfte der Süßkraft von Saccharose. Industriell wird Mannitol durch Hydrierung einer Fructose/Glucose-Mischung hergestellt; weiterhin ist die mikrobiologische Produktion durch Hefen und Milchsäurebakterien beschrieben (Sibirny 2019). Das weiße, kristalline Pulver hinterlässt aufgrund der positiven Lösungsenthalpie von D-Mannitol ein kühlendes Gefühl auf der Zunge (Fahr und Voigt 2015). Mannitol kann in vier verschiedenen Kristallmodifikationen (α , β , γ , δ) vorkommen, wovon β -Mannitol das stabilste Polymorph darstellt (Ohrem et al. 2014).

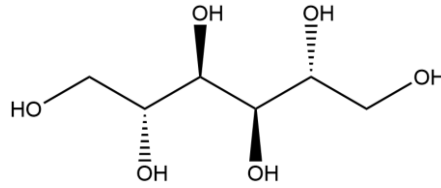


Abbildung 1-2: *D-Mannitol*

Mannitol ist weitgehend inert, da es kaum Reaktionen mit Wirkstoffen eingeht, und somit als pharmazeutischer Hilfsstoff gut geeignet (Ohrem et al. 2014).

Mannitol ist osmotisch aktiv, wird nicht vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und besitzt daher bei Dosierungen von 10 – 20 g (bei Erwachsenen) einen abführenden Effekt (Fahr und Voigt 2015). Vor allem bei Kindern sollte zur Vermeidung von Magen-Darm-Beschwerden die Menge begrenzt bleiben. Hyperosmolare Milchformulierungen stehen unter Verdacht eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bei Neugeborenen zu verursachen, weshalb bei dieser Population Hyperosmolarität zu vermeiden ist (DAC/NRF 2020b; Avery et al. 2005). Typischerweise beträgt daher die Osmolalität solcher Formulierungen weniger als $400 \text{ mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Steele et al. 2012).

Für die Apothekenpraxis ist seit 2016 „Mannitol 35“ mit definierter Partikelgröße auf dem Markt. Es wurde auch im Rahmen dieser Forschungsarbeit verwendet.

1.5.2.2 Lactose-Monohydrat

Lactose, auch bekannt unter dem Namen „Milchzucker“, ist ein Disaccharid aus D-Glucose und D-Galactose, die über eine β -1,4-glykosidische Verbindung miteinander verknüpft sind. Es handelt sich um ein weißes, kristallines, geruchloses, nicht hygroskopisches Pulver mit einem schwach süßen Geschmack (Schmidt und Lang 2015). Aufgrund der Reaktivität der Carbonylgruppe beziehungsweise der Hydroxygruppe am anomeren Kohlenstoff-Atom des Halbacetals ist Lactose nicht vollständig inert, was verschiedene Inkompatibilitäten beziehungsweise Instabilitäten begünstigt. Als reduzierender Zucker besteht die Möglichkeit, dass Lactose Maillard-Reaktionen mit primären und sekundären Aminen eingeht, wodurch es zu einer gelb-bräunlichen Verfärbung des Produkts kommt. Aus diesem Grund ist Lactose mit Wirkstoffen, die über Aminogruppen beziehungsweise über sekundäre Amine verfügen, nicht kompatibel; hierzu gehören beispielsweise Aminosäuren, Amphetamine oder auch Lisinopril (Ohrem et al. 2014; Schmidt und Lang 2015; Lippold et al. 2017).

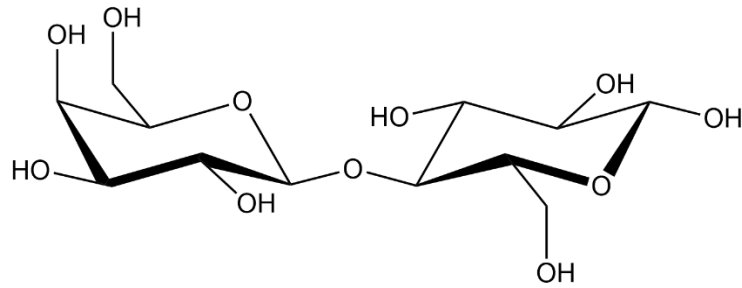


Abbildung 1-3: α -Lactose

Unter physiologischen Gesichtspunkten ist stets eine Unverträglichkeit gegenüber Lactose zu beachten. Symptome äußern sich in Durchfall, Meteorismus, Bauchschmerzen und Übelkeit. Es gibt drei verschiedene Typen der Lactose-Intoleranz. Der primäre Lactasemangel stellt die häufigste Form dar, wobei betroffene Kinder nach dem Abstillen beziehungsweise zu einem späteren Zeitpunkt geringere Mengen des Enzyms Lactase produzieren. Sie tritt in den verschiedenen Ethnien mit unterschiedlicher Prävalenz auf. Die sekundäre Lactose-Intoleranz kann durch Verletzungen des Dünndarms beziehungsweise durch Darmerkrankungen, wie Gastroenteritis oder Zöliakie, verursacht werden. Der angeborene Lactasemangel (*Congenital Lactase Deficiency*, CLD) ist eine seltene Erkrankung, die auf einer Mutation des Lactase-Gens beruht und zu schwerwiegenden gastrointestinalen Beschwerden bei Neugeborenen führt (Burns 2013; Eadala et al. 2009). Die CLD ausgenommen, tritt Lactose-Intoleranz im Regelfall erst ab einem Alter von zwei Jahren auf (Heyman 2006).

Ein generell gültiger Grenzwert für die noch verträgliche Menge an aufgenommener Lactose lässt sich aufgrund der schwankenden interindividuellen Toleranz nicht bestimmen. Die Mehrheit der Personen mit Lactose-Intoleranz vertragen bis zu 12 g Lactose als Einzeldosis, ohne starke Symptome zu zeigen (EFSA 2010). Es wurden jedoch auch wesentlich geringere verträgliche Mengen beschrieben (Petrini et al. 1997; Brandstetter et al. 1986).

1.5.2.3 Mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose (MCC) kann aus Zellstoff oder α -Cellulose hergestellt werden, indem diese mit Mineralsäuren behandelt und im Anschluss zerkleinert wird. Durch die Säurezugabe werden die amorphen Anteile herausgelöst, was insgesamt einen Anstieg der Kristallinität bewirkt. Es kommt zu einer partiellen Hydrolyse, die zu einer Reduktion des Polymerisationsgrads auf 200 – 300 führt. Durch anschließende Sprühtrocknung entstehen poröse Partikel mit einer Teilchengröße von 20 – 150 μm . Es handelt sich um ein weißes, feines oder körniges Pulver, das unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln ist (Lippold et al. 2017; Fahr und Voigt 2015; Schmidt und Lang 2015).

Cellulose besteht aus 3000 – 10000 β -1,4-glykosidisch verknüpften Glucose-Molekülen und ist weitgehend inert (Lippold et al. 2017). Der menschliche Organismus kann Cellulose aufgrund der Abwesenheit des Enzyms Cellulase nicht abbauen (Nunes und Kumar 2018).

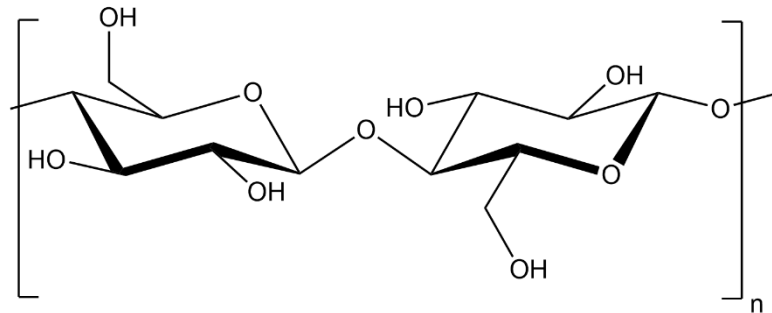


Abbildung 1-4: Cellulose; n = Polymerisierungsgrad.

Frühere Studien an Ratten suggerierten die Persorption von MCC aus dem Darm. Eine von Kotkoskie et al. (1996) ebenfalls an Ratten durchgeführte Studie, bei der der mittlere Partikeldurchmesser $6\ \mu\text{m}$ betrug, konnte dies jedoch nicht bestätigen. Eine Partikelgröße von $5\ \mu\text{m}$ sollte als Vorsichtsmaßnahme dennoch nicht unterschritten werden. Weiterhin sind keine Daten zu jungen Säugetieren und zu Kleinkindern bekannt (Hallas-Møller et al. 2002).

Es besteht die Gefahr, dass Wirkstoffe an mikrokristalline Cellulose adsorbieren, was zu einer verminderten Löslichkeit und Freisetzung von schwer löslichen APIs führt und somit die Bioverfügbarkeit reduzieren kann (Bouwman-Boer et al. 2015). Das Ausmaß der Adsorption ist abhängig von der vorliegenden Partikelgröße, wobei kleinere Partikel mehr Wirkstoff adsorbieren (El-Samaligy et al. 1986).

1.6 Wirkstoffe mit pädiatrischer Relevanz

1.6.1 Hydrocortison

Hydrocortison (Cortisol) ist ein Glucocorticoid, welches als Stresshormon in der Nebenniere gebildet wird. Es bindet an den Glucocorticoid-Rezeptor im Zytoplasma unter Bildung eines Hormon-Rezeptor-Komplexes, welcher in den Nucleus wandert. Dort kommt es zu einer DNA-abhängigen Regulierung der Proteinsynthese von Botenstoffen. Hydrocortison besitzt eine antiinflammatorische, antiproliferative und immunsuppressive Wirkung (Aktories et al. 2017).

In der Pädiatrie wird Hydrocortison zur Therapie des septischen Schocks oder bei Nebenniereninsuffizienz eingesetzt (Aneja und Carcillo 2007). Wird Hydrocortison oral verabreicht, beträgt die pädiatrische Dosierung $10 - 12,5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ Körperoberfläche, wobei die Dosis auf zwei bis drei Gaben aufgeteilt wird, um die unvollständige Resorption sowie den First-Pass-Effekt auszugleichen. Die Dosis sollte gering gewählt werden, sodass die Symptome ausreichend kompensiert werden und gleichzeitig das Wachstum möglichst wenig beeinflusst wird. In der Pädiatrie ist Hydrocortison potenteren Glucocorticoiden vorzuziehen, da es sich einfach titrieren lässt und die Halbwertszeit mit 8 – 12 h vergleichsweise gering ist (Bowden und Henry 2018; Aneja und Carcillo 2007).

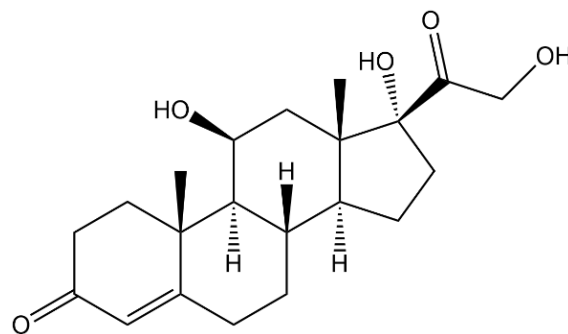


Abbildung 1-5: Hydrocortison

1.6.2 Enalaprilmaleat

Enalapril zählt zu den Angiotensin-Konversions-Enzym-Inhibitoren (*Angiotensin Converting Enzyme*, ACE), die ihren Einsatz bei der Therapie von Hypertonie sowie Herzinsuffizienz finden. In der Leber wird es als *Prodrug* durch Hydrolyse in seinen pharmakologisch aktiven Metaboliten Enalaprilat umgewandelt. ACE-Hemmer entfalten ihre antihypertensive Wirkung über die Hemmung des Angiotensin-Konversions-Enzyms, welches für die Spaltung von Angiotensin I in das vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin II verantwortlich ist. Ein Überschuss an Angiotensin II bewirkt einen erhöhten arteriellen Blutdruck. Weiter besitzen ACE-Inhibitoren eine kardioprotektive Wirkung. Enalapril wird zu 60 % resorbiert; es verfügt über eine orale Bioverfügbarkeit von 40 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 11 h und eine mittlere Wirkdauer von 12 – 24 h (Aktories et al. 2017; Davies et al. 1984).

Enalapril wird in der Pädiatrie zur Therapie der Hypertonie sowie der Herzinsuffizienz eingesetzt und ist ab sechs Jahren zugelassen (Meyers und Siu 2011). Einige Studien beschreiben hingegen auch die Anwendung bei jüngerer Patientenpopulation (Mathur et al. 2017; Ku et al. 2017). Enalapril wird bei

oralen Gabe ein- bis zweimal täglich in einer Dosierung von 0,1 bis 0,5 mg · kg⁻¹, bezogen auf das Körpergewicht, verabreicht (Momma 2006).

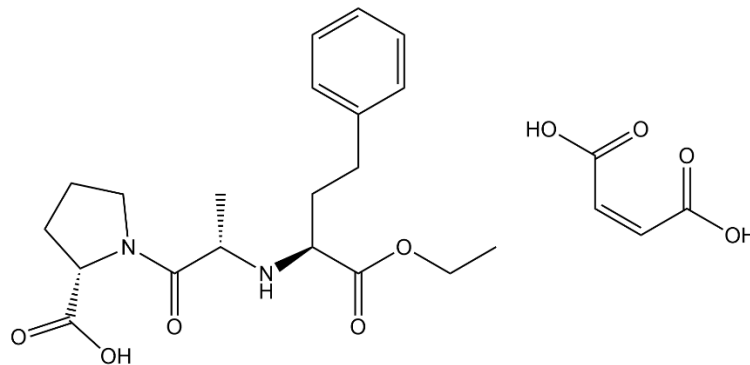


Abbildung 1-6: Enalaprilmaleat

1.6.3 Spironolacton

Bei Spironolacton handelt es sich um ein synthetisches Aldosteron-Analogon, das im Körper zu seinem ebenfalls aktiven Metaboliten Canrenon umgebaut wird. Ihre Wirkung entfalten beide Substanzen durch die kompetitive Hemmung der Bindung von Aldosteron an den zytosolischen Mineralcorticoid-Rezeptor. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Natrium-Resorption und Kalium-Sekretion im distalen Tubulus des Nephrons. Es gehört zur Substanzklasse der kaliumsparenden Diuretika. Spironolacton besitzt aufgrund seiner Affinität zum Androgen-Rezeptor antiandrogene Effekte (Aktories et al. 2017).

Spironolacton besitzt mit 1,4 h eine sehr geringe Halbwertszeit. Die Hauptwirkung geht von seinen aktiven Metaboliten aus, welche teilweise wesentlich längere Halbwertszeiten von 12 – 18 h besitzen. Die orale Bioverfügbarkeit ist gut und liegt, wenn es mit Nahrung verabreicht wird, bei bis zu 90 % (Carroll et al. 2020).

In der Pädiatrie wird Spironolacton zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie bei Ascites, nephrotischem Syndrom und bei Hypokaliämie, infolge einer Therapie mit weiteren Diuretika oder Amphotericin B, eingesetzt. Bei oraler Gabe wird bei Neugeborenen eine Dosierung von 1 – 2 mg · kg⁻¹, bezogen auf das Körpergewicht, pro Tag veranschlagt, die auf zwei Dosen verteilt verabreicht wird. Kleinkinder und Kinder zwischen einem Monat und zwölf Jahren erhalten täglich 1 – 3 mg · kg⁻¹, bezogen auf das Körpergewicht, aufgeteilt in zwei Dosen (Tavakkoli 2011).

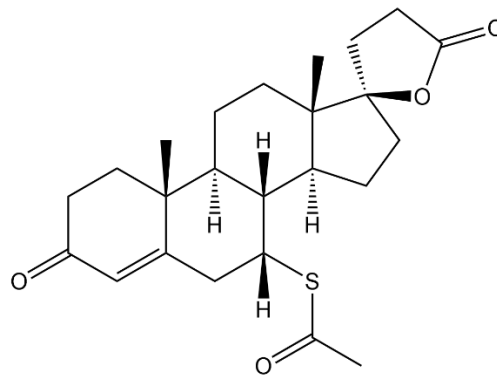


Abbildung 1-7: Spironolacton

1.6.4 Baclofen

Baclofen ist als Struktur analogon zu GABA ein Agonist am GABA_A-Rezeptor. Es hemmt präsynaptisch die Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern und verhindert dadurch die Erregung spinaler Motoneurone. Postsynaptisch werden die Neurone durch Baclofen direkt gehemmt (Aktories et al. 2017; Jean-Michel Gracies et al. 1997). Baclofen besitzt eine Halbwertszeit von 3,5 h und wird hauptsächlich unverändert über die Niere ausgeschieden. Bei Personen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist daher die Dosis anzupassen (Jean-Michel Gracies et al. 1997). Für Kinder und Jugendliche wurde eine Halbwertszeit von 4,5 h ermittelt. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe wird mit 70 – 85 % beschrieben (He et al. 2014).

Baclofen wird zur Behandlung der bei Cerebralparese auftretenden Spastizität eingesetzt. He et al. (2014) geben an, dass die Dosierung nach Körpergewicht ab einem Alter von zwei Jahren möglich ist. Hierbei erfolgt die Gabe in einer Dosierung von $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ aufgeteilt auf täglich drei Dosen. Eine langsame Dosissteigerung wird empfohlen (He et al. 2014).

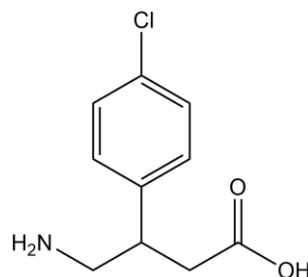


Abbildung 1-8: Baclofen

1.7 Mischen

Pulver sind in der pharmazeutischen Anwendung häufig Mehrstoffsysteme, deren Komponenten durch Mischoperationen vereint werden. Während des Mischens werden die einzelnen Partikel der Komponenten immer weiter zufällig verteilt. Ist der höchstmögliche Unordnungszustand, also die maximale Entropie des Systems, erreicht, kann der Mischprozess als beendet angesehen werden. Ziel ist es die einzelnen Komponenten möglichst gleichmäßig ineinander zu verteilen und dadurch eine homogene Mischung zu erhalten. Die Durchmischung des Guts kann durch Diffusion, Konvektion und Scherung erfolgen. Diffusion ist ein langsamer Mischvorgang, bei dem sich einzelne Partikel in neue Grenzflächen einfügen, wohingegen das konvektive Mischen die Lageverschiebung von Partikelkollektiven beschreibt. Scherung durchmischt das Gut durch das Verschieben von Partikelschichten. Dieser Vorgang wird häufig als eine Kombination der zwei erstgenannten Mechanismen dargestellt (Alyami et al. 2017; Poux et al. 1991). In Abbildung 1-9 sind Partikel in einem ungemischten Zustand, einer Zufallsmischung und einer geordneten beziehungsweise idealen Mischung zu sehen. Der ungemischte sowie der geordnete Zustand streben beide aus Entropiegründen, sich einer Zufallsmischung anzunähern, an (Lippold et al. 2017; Fahr und Voigt 2015).



Abbildung 1-9: Mischzustände nach Lippold et al. (2017).

Ideale Mischungen lassen sich durch Mischprozesse nicht erzielen. Durch technologische Prozesse lassen sich allerdings geordnete Zustände erreichen, die diesem Zustand sehr nahekommen. Ein Beispiel hierfür ist die Adhäsion kleiner Pulverpartikel auf größeren Trägerpartikeln bei den sogenannten interaktiven Mischungen (Hersey 1975).

Das Mischen von Pulvern sowie die resultierende Mischungsgüte wird bei den sogenannten interaktiven Mischungen von der Mischzeit, der Partikelgröße, -form und -dichte, der Art des Pulvers und der Mischmethode beeinflusst (Barbosa-Cánovas et al. 2005). Die physikalischen Pulvereigenschaften, wie Dichte und Partikelgröße, sind dafür ausschlaggebend, wie leicht sich die Komponenten miteinander mischen lassen und wie stark deren Neigung ist, sich danach wieder zu

entmischen (Nienow et al. 1997). Sind diese Parameter bei den zu mischenden Pulvern ähnlich stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, der die resultierende Mischungsgüte des Pulvers bestimmt (Barbosa-Cánovas et al. 2005).

Wie gut ein Pulver gemischt ist, lässt sich über dessen relative Standardabweichung s_{rel} beschreiben. Im Fall eines wirkstoffhaltigen Pulvers gibt diese an, in wie große Teilbereiche der Gehalt streut, wenn man das Gemisch in gleichgroße Proben aufteilt (Lippold et al. 2017). Das Europäische Arzneibuch gibt die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (2.9.40) zur Beurteilung des Gehalts an.

1.7.1 Interaktive Mischungen

Während Pulvergemische aus Pulvern mit ähnlich großen Partikeln Zufallsmischungen bilden, kommt es bei stark unterschiedlichen Partikelgrößen zur Bildung von interaktiven Mischungen (Yeung und Hersey 1979). Ideale Zufallsmischungen können sich, aufgrund der auf die Partikel wirkenden Schwerkraft, durch Bewegung wieder entmischen. Die interpartikulären Kräfte sind hier sehr schwach. Bei interaktiven Mischungen sind die feinen Partikel durch Adhäsion an ihre größeren Trägerpartikel immobilisiert (Hickey 2019). Song und Villiers (2004) wiesen für interaktive Mischungen eine hohe Homogenität nach, wobei die Kristallform eine wesentliche Rolle bei der Bildung und der resultierenden Qualität der Gemische spielte.

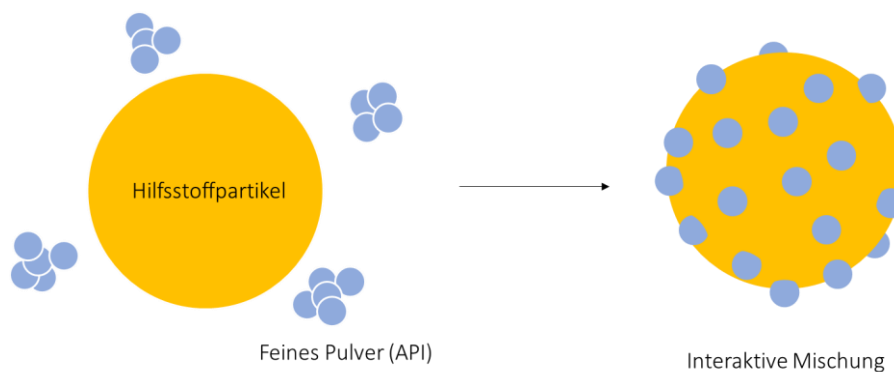


Abbildung 1-10: Bildung einer interaktiven Mischung nach Alyami et al. (2017).

Zur Bildung interaktiver Mischungen müssen die Kohäsionskräfte, die zwischen den Partikeln der Mischungspartner herrschen, überwunden werden. Kleine Partikel ($< 10 \mu\text{m}$) sind äußerst kohäsiv, da die interpartikulären Wechselwirkungen im Verhältnis zu äußeren Einflüssen, wie der Schwerkraft, stark zunehmen. Dies führt zur Agglomeration der Partikel (Staniforth 1985). Je stärker diese Kohäsionskräfte sind, desto schwieriger wird es eine interaktive Mischung zu generieren (Thakur und Thakur 2015).

1.8 Ziel der Arbeit

Auch wenn sich die Situation der kindgerechten Arzneimittel seit der EU-Kinderverordnung stetig verbessert, gibt es nach wie vor den Bedarf an rezepturmäßig hergestellten Arzneiformen. Lange erfolgte die rezepturmäßige Herstellung von Kapseln mittels zwei volumenbasierter Methoden, basierend auf Anlage G des DAC/NRF. Diese können jedoch mit erheblichen Wirkstoffverlusten einhergehen (D'Hondt et al. 2014). Seit der Ergänzungslieferung 2016/2 des DAC/NRF ist dort als neuer Ansatz eine gravimetrische Methode zur Kapselherstellung beschrieben. Nachteilig an dieser ist allerdings, dass für eine massenbasierte Herstellung präzise Anforderungen an das Füllmittel hinsichtlich dessen Schüttdichte gestellt werden, was die Verwendung nicht standardisierter Füllmittel stark einschränkt. Zudem kann eine Herstellung nur unter bestimmten Voraussetzungen (einheitliche Schüttdichte, bestimmte Kapselgröße, spezifischer Wirkstoff, bestimmte Ansatzgröße) als valide betrachtet werden, was bisher eine universelle Nutzung der Methode einschränkt.

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es allgemeine Vorschriften für die gravimetrische Herstellung von Kapseln zu entwickeln, die unabhängig von den bisher limitierenden Faktoren, wie der verwendeten Kapselgröße, des Füllmittels sowie einer definierten Schüttdichte, anwendbar sind.

Hierfür werden die Zusammenhänge zwischen den verwendeten Füllmitteln und der Mischeffizienz beurteilt. Des Weiteren soll systematisch untersucht werden bei welchen Arbeitsschritten mit einem erhöhten Pulververlust zu rechnen ist, inwiefern hierbei eine Materialabhängigkeit besteht und wie diesem Verlust gegebenenfalls entgegengewirkt werden kann.

Den experimentellen Arbeiten liegen folgende Arbeitshypothesen zugrunde:

- Bei hinreichender Mischungsgüte hängt die Dosierungsgenauigkeit nur vom Wirkstoffverlust während des Herstellprozesses ab.
- Wirkstoffverluste hängen von der Dosierung des Wirkstoffs und der Ansatzgröße ab.
- Wirkstoffverluste hängen von der Art der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe ab.
- Wirkstoffverluste hängen von Pulvercharakteristika der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe ab.
- Wirkstoffverluste hängen vom Material der verwendeten Arbeitsgeräte ab.

Als Füllmittel dienen Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose und Mannitol mit einem Zusatz von je 0,5 % (m/m) hochdisperssem Siliciumdioxid. Die verwendeten Wirkstoffe sind angelehnt an häufig in der Pädiatrie eingesetzte Arzneistoffe (WHO 2019). Hierzu zählen unter anderem Hydrocortison, Enalaprilmaleat und Spironolacton. Weiterhin wurde Baclofen (nicht durch die WHO gelistet) untersucht, welches in deutschen Krankenhäusern in der Pädiatrie zum Einsatz kommt. Zu

Beginn der Untersuchungen gab es mit Ausnahme von Hydrocortison für die untersuchten Wirkstoffe keine im DAC/NRF gelisteten festen oder flüssigen Formulierungen.

2 Material und Geräte

2.1 Chemikalien

Tabelle 2-1: Verbrauchskemikalien und Reagenzien

<i>Bezeichnung</i>	<i>Abkürzung, Synonym oder Summenformel</i>	<i>Bezugsquelle</i>
Acetonitril (HPLC-grade)	ACN	Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland
Baclofen	$C_{10}H_{12}ClNO_2$	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel, Deutschland Pharmaserv AG, Stansstad, Schweiz
Dikaliumhydrogenphosphat	K_2HPO_4	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Enalaprilmaleat	$C_{20}H_{28}N_2O_5$	Thermo Scientific, Karlsruhe, Deutschland
Helium (> 99,999 %)	He	Air Liquide, Paris, Frankreich
Hydrocortison (mikronisiert)	Cortisol	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Isopropanol	Propan-2-ol	Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	KH_2PO_4	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland

<i>Bezeichnung</i>	<i>Abkürzung, Synonym oder Summenformel</i>	<i>Bezugsquelle</i>
Lactose-Monohydrat	Milchzucker	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Mannitol 35	Mannit	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel, Deutschland
Magnesiumnitrat-Hexahydrat	$Mg_2(NO)_3 \cdot 6 H_2O$	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Metoprololtartrat	$C_{15}H_{25}NO_3$	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Methanol (HPLC-grade)	MeOH	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Mikrokristalline Cellulose (PH102)	MCC	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel, Deutschland
Phosphorsäure (HPLC-grade)	H_3PO_4	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Siliciumdioxid, hochdispers (Aerosil® 200)	SiO_2	Evonik Industries AG, Essen, Deutschland
Spironolacton	$C_{24}H_{32}O_4S$	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Stickstoff (> 99,999 %)	N_2	Westfalen AG, Münster, Deutschland
Triethylamin	TEA, $C_6H_{15}N$	VWR International S.A.S, Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Wasser, gereinigt	H_2O	Hausanlage, Pure-Lab Option Q, Tübingen

2.2 Verbrauchsmaterial

Tabelle 2-2: Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Bezugsquelle
Chromafil® Xtra H-PTFE-20/25	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland
Coni-Snap® VCaps Kapseln (HPMC)	Capsugel, Colmar, Frankreich
Coni-Snap® Kapseln (Gelatine)	Capsugel, Colmar, Frankreich
Handschuhe Purple Nitrile	O&M Halyard Germany GmbH, Neunkirchen, Deutschland
HPLC Bördelkappen N11	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland
HPLC Rollrandfläschchen 1,5 mL	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland
Kanülen Sterican 20 G x 1 ½	B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, Melsungen, Deutschland
Kartenblätter	WEPA Apothekenbedarf, Hillscheid, Deutschland
Kruken, Aponorm®	WEPA Apothekenbedarf, Hillscheid, Deutschland
Mischgefäß SpeedMixer®	Hauschild Engineering, Hamm, Deutschland
Nucleodur® 100-5 C18 Gravity 125/4	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland
Nucleosil® 100-5 C18 125/4	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland
Parafilm® M	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
pH-Kalibrierlösungen 4,01; 7,00; 9,00	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Polypropylen-Röhrchen (Cellstar®-Tubes) 15 mL	Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland
Polypropylen-Röhrchen (Cellstar®-Tubes) 50 mL	Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland

2.3 Geräte

Tabelle 2-3: Sonstige Geräte

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Analysenwaage	CP 224S	Sartorius AG, Göttingen, Deutschland
BET-Sorptionsmessgerät	NOVA 2000e	Anton Paar, Graz, Österreich
Analysenwaage	Balance XPE205	Mettler Toledo, Columbus, OH, USA
Duale Zentrifuge	Zentrimix 380R	Andreas Hettich GmbH und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland
Energiemeter	PM100D	Thorlabs Inc., Newton, NJ, USA
Gaspyknometer	AccuPyc 1330	Micromeritics, Norcross, GA, USA
Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	LC-20A prominence Degasser DGU-20A5 Autosampler SIL-20A Säulenofen CTO-10ASVP UV/Vis-Detektor SPD-20A Com. bus Modul CBM-20A (Software LabSolutions)	Shimadzu, Duisburg, Deutschland
Hygrometer	Thermoconstanter TH-2/ RTD-200	Novasina AG, Lachen, Schweiz
Kamera (Mikroskop)	AxioCam MRm (Software AxioVision v4.6)	Zeiss, Oberkochen, Deutschland
Kapselfüllgerät	Aponorm® Kapselfüllgerät für 30 beziehungsweise 60 Kapseln	WEPA Apothekenbedarf, Hillscheid, Deutschland
Kreisschüttler	VXR basic Vibrax®	IKA-Werke, Staufen i. Br., Deutschland

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Mikroskop (optisch)	Axio Imager 1	Carl Zeiss Microscopy GmbH, Göttingen, Deutschland
Minischüttler	Vibrofix/ Vortex 2	IKA-Werke, Staufen i. Br., Deutschland
Mischsystem	SpeedMixer® DAC 150.1 FVZ	Hausschild und Co. KG, Hamm, Deutschland
Objektträger	VWR® Microscope Slides	VWR International S.A.S, Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Partikelgrößenmessgerät	Mastersizer 2000 (Software Mastersizer 2000 v5.61) mit Scirocco 2000-Modul	Malvern Instruments GmbH, Herrenberg, Deutschland
pH-Meter	SevenEasy™	Mettler Toledo, Columbus, OH, USA
Pipette 2000 – 5000 µL	Transferpipette® S	Brand GmbH und Co. KG, Wertheim, Deutschland
Pipette 200 – 1000 µL	Eppendorf® Research	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Pipette 20 – 200 µL	Transferpipette® S	Brand GmbH und Co. KG, Wertheim, Deutschland
Pipette 2 – 20 µL	Eppendorf® Research	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Präzisionswaage	XS4002S	Mettler Toledo, Columbus, OH, USA
Konfokales Raman-Mikroskop	alpha 500R (Software Project Plus 4)	WiTec, Ulm, Deutschland
Rasterelektronenmikroskop	Zeiss DSM 940 A (Software Frame Grabber Orion v5.25)	Carl Zeiss Microscopy GmbH, Göttingen, Deutschland
Reinstwasseranlage	Purelab® Option Q	ELGA, Celle, Deutschland
Rührplatte	MR 3001K	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwabach, Deutschland

<i>Gerät</i>	<i>Typenbezeichnung</i>	<i>Hersteller</i>
Schwingmühle	“sehr alt”	Retsch GmbH, Haan, Deutschland
Zentrifuge	Megafuge® 1.0 R	Heraeus, Hanau, Deutschland

3 Methoden

3.1 Pulveranalytik

3.1.1 Partikelgrößenbestimmung nach Ph. Eur. 2.9.31.

Die Partikelgrößenbestimmung der Füllmittelgemische erfolgte mittels Laserdiffraktometrie gemäß der Ph. Eur. Monografie 2.9.31. (Ph. Eur. 2020c). Zum Einsatz kam hierfür der Mastersizer 2000. Der Messbereich der Apparatur beträgt 0,2 – 2000 µm. Die Auswertung erfolgte mittels der gleichnamigen Software (Mastersizer 2000 v5.61).

Der Dispergierdruck (*Disperser pressure*) betrug 2,5 bar, der Bereich der nötigen Abdunkelung (*Obscuration*) der Messlinse wurde auf einen Wert von 1 – 8 % festgelegt. Für Mannitol-Mischungen wurde eine Vorschubgeschwindigkeit (*Feed rate*) von 56 % verwendet, wohingegen für Lactose- und MCC-Mischungen eine Vorschubgeschwindigkeit von 80 % gewählt werden musste, um eine ausreichende Abdunkelung zu erhalten. Zwischen den Messungen wurde übrig gebliebenes Pulver aus der für die Zufuhr benötigten Rüttelrinne abgesaugt.

Die Auswertung erfolgte nach der Mie-Theorie, wobei ein Brechungsindex von 1,52 und ein Absorptionsindex von 0,1 angenommen wurde. Es wurde jeweils der Mittelwert aus drei Messungen berechnet.

3.1.2 Bestimmung der spezifischen Oberfläche mittels Gasadsorption nach Ph. Eur. 2.9.26.

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Pulver erfolgte mittels eines NOVA 2000e unter der Verwendung von Stickstoff zur Gasadsorption nach der Ph. Eur. Monografie 2.9.26. (Ph. Eur. 2020b). Die zu untersuchende Probe wurde in spezielle Messgefäße eingewogen, sodass aus der eingewogenen Menge eine Oberfläche von 1 bis 5 m² resultierte. Daraufhin wurde die Probe in einem Vakuumschrank bei 40 °C für 3 h entgast. Nach dem Entgasen erfolgte ein erneuter Wägeschritt, um

Verluste während des Vakuumtrocknens auszuschließen. Die Messzelle wurde daraufhin an das Messgerät angeschlossen und in flüssigem Stickstoff auf eine Messtemperatur von -196 °C temperiert. Die Oberflächenbestimmung erfolgte durch eine 5-Punkt-BET-Messung in einem Relativdruckbereich von $0,05 - 0,3\text{ bar}$. Jede untersuchte Probe wurde dreimal vermessen.

3.1.3 Bestimmung der scheinbaren Dichte mittels Gaspyknometrie nach Ph. Eur. 2.9.23.

Zur Bestimmung der gaspyknometrischen Dichte nach Ph. Eur. Monografie (Ph. Eur. 2020a) wurde das Pyknometrie-Gasverdrängungs-System AccuPyc 1330 verwendet. Als Verdrängungsgas diente Helium. Das zu analysierende Pulver wurde vor der Analyse für 24 h bei 50 % RH und Raumtemperatur gelagert. Vor der Messung wurden 75 Spülzyklen durchgeführt. Der Fülldruck lag bei $134,45\text{ kPa}$ und die Gleichgewichtseinstellung erfolgte bei $0,0345\text{ kPa} \cdot \text{min}^{-1}$. Es wurden pro Analyse zehn Messungen bei 25 °C durchgeführt und davon der Mittelwert gebildet. Von jeder untersuchten Substanz wurden drei unabhängige Proben vermessen.

3.2 Füllmittelherstellung durch Verreiben

Die Füllmittelherstellung erfolgte analog zur NRF Stammzubereitung „Mannitol-Siliciumdioxid-Mischung (NRF S. 38)“ (DAC/NRF 2020c).

Für 100 g Füllmittel war folgende Zusammensetzung vorgesehen:

Füllstoff	99,5 g
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200)	0,5 g

Zunächst wurde in eine tarierte Reibeschale ($\varnothing 12\text{ cm}$) mit Pistill ungefähr $\frac{1}{10}$ der Füllstoffmenge eingewogen. Um während der Lagerung entstandene Agglomerate abzutrennen, wurde das Pulver durch ein Haarsieb (Maschenweite $0,5\text{ mm}$) gegeben. Daraufhin erfolgte das Hinzusieben von hochdisperssem Siliciumdioxid ebenfalls durch dasselbe Haarsieb. Es wurde für zweimal 30 s vorverrieben und mit einem Kartenblatt abgeschabt, woraufhin der restliche Füllstoff hinzugegeben und jeweils für dreimal 20 s unter Abschaben mit einem Kartenblatt gemischt wurde.

Aufgrund der niedrigen Schüttdichte von mikrokristalliner Cellulose erfolgte die Herstellung der Füllmittelmischungen für 100 g in zwei Ansätzen à 50 g.

3.3 Füllmittelherstellung durch Vermischen

Die Herstellung des Füllmittels mit Mannitol 35 erfolgte ebenfalls in Anlehnung der unter Kapitel 4.2.1. genannten NRF-Methode. Das Pulver wurde hierfür in einer Fantaschale (\varnothing 13,7 cm) mit hochdisperssem Siliciumdioxid für zweimal 30 s mit einem Melaminharz-Pistill durchmischt, wobei zwischen den Mischvorgängen mit einem Kartenblatt abgeschabt wurde.

3.4 Füllmittelanalytik

3.4.1 Bestimmung der Schüttdichte nach DAC Probe 21

Die Bestimmung der Pulverschüttdichte erfolgte nach der DAC Methode „DAC Probe 21“ (DAC/NRF 2020a). Diese schreibt die Verwendung eines 25-mL-Messzylinders der Genauigkeitsklasse A (Fehler: $\pm 0,25$ mL) und 0,5-mL-Skaleneinteilung vor. Über einen Pulvertrichter aus Polypropylen (12 – 16 mm Außendurchmesser und 10 – 14 mm Innendurchmesser), der auf den oben beschriebenen Messzylinder aufgesetzt wurde, erfolgte die Einwaage von 10 – 10,5 g Pulver in den Messzylinder auf zwei Nachkommastellen genau. Daraufhin wurde das resultierende Volumen abgelesen. Lag ein unebenes Pulverbett vor, wurde der Mittelwert der darüber- und darunterliegenden Skalierung gewählt. Bei der Befüllung des Messzylinders wurde darauf geachtet, dass das Pulver in so kleinen Mengen in den Trichter gegeben wurde, dass dieses sofort in den Messzylinder abfließen konnte. Das Befüllen erfolgte erschütterungsfrei. Weiterhin wurde an der Außenseite des Zylinders anhaftendes Pulver vor dem Wiegen entfernt.

Die Berechnung der Schüttdichte $\rho_{\text{Schütt}}$ erfolgte nach folgender Formel:

$$\rho_{\text{Schütt}} = \frac{m_{M,v} - m_{M,l}}{V_P}$$

$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
$m_{M,v}$	Masse voller Messzylinder [g]
$m_{M,l}$	Masse leerer Messzylinder [g]
V_P	Pulvervolumen [mL]

Jedes Füllmittel wurde dreimal vermessen und hiervon der Mittelwert gebildet.

3.4.2 Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte nach Ph. Eur. 2.9.34.

Die Bestimmung der Stampfdichte ρ_{Stampf} erfolgte analog zu Methode 1 der im Ph. Eur. beschriebenen Monografie „2.9.34. Schütt- und Stampfdichte von Pulvern“. Es wurden 100 g Pulver erschütterungsfrei über einen Trichter in einen 250 mL-Messzylinder überführt und 1250 Stampfbewegungen ausgeführt. Das Volumen wurde nach 0, 10, 500 und 1250 Stampfbewegungen notiert. War die Volumendifferenz zwischen V_{500} und V_{1250} größer als 2 mL,

so wurden weitere 1250 Stampfbewegungen durchgeführt und erneut die Differenz bestimmt. Wenn diese kleiner als 2 mL war, konnte die Stampfdichte als erreicht betrachtet werden.

Zwischen den Messungen wurde der Messzylinder zusätzlich innen mit Druckluft gesäubert, um anhaftende Pulverpartikel zu entfernen. Sobald die komplette Pulvereinwaage in den Messzylinder überführt war, wurde das Volumen in Millilitern abgelesen. Bei einer unebenen Pulveroberfläche darf laut Vorschrift die mittlere Füllhöhe geschätzt werden.

Abschließend wurde der Trichter vom Messzylinder entfernt und dieser mit einem Pinsel von anhaftendem Pulver befreit. Es wurde erneut auf zwei Nachkommastellen genau gewogen.

Aus Schütt- und Stampfdichte lässt sich der Hausner-Faktor nach der im Europäischen Arzneibuch unter „2.9.36 Fließeigenschaften von Pulvern“ beschriebenen Formel bestimmen (Ph. Eur. 2020d).

$$HF = \frac{\rho_{\text{Stampf}}}{\rho_{\text{Schütt}}}$$

HF	Hausner-Faktor
ρ_{Stampf}	Stampf [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]

3.4.3 Bestimmung der komprimierten Dichte

Zur Ermittlung der komprimierten Dichte ρ_{Komp} wurde vor jeder Messung zunächst die Schüttdichte nach DAC Probe 21 bestimmt. Anschließend wurde ein Messingzylinder (Gewicht: 267,75 g, Länge: 14,8 cm, Durchmesser 1,75 cm) drucklos auf dem Pulverbett abgelegt, um dieses zu ebnen. Der Zylinder wurde daraufhin auf die Position 1,5 mL über dem Pulverbett angehoben, zehnmal auf das Pulverbett fallen gelassen und das resultierende komprimierte Volumen abgelesen. Zwischen jedem Kompressionsschritt wurde der Zylinder erneut drucklos aufgesetzt.

Anhand folgender Formel ließ sich daraufhin die komprimierte Dichte ρ_{Komp} berechnen:

$$\rho_{\text{Komp}} = \frac{m_{M,v} - m_{M,l}}{V_{P,k}}$$

ρ_{Komp}	komprimierte Dichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
$m_{M,v}$	Masse voller Messzylinder [g]
$m_{M,l}$	Masse leerer Messzylinder [g]
V_p	Volumen des komprimierten Pulvers [mL]

3.4.4 Gravimetrische Methode zur Kapselherstellung unter Einbezug der Stampfdichte

Die Herstellung der Kapselrezepturen verlief, wenn nicht ausdrücklich anders beschrieben, in Anlehnung an die Herstellungsanweisung aus Kapitel „1.9. Kapseln“ (DAC/NRF 2020b).

Zunächst wurde die benötigte Menge an Füllmittel berechnet. Hierfür wurde eine Formel unter der Annahme erstellt, dass der Einfluss auf das Pulvervolumen in der Kapsel vorwiegend durch dessen Schüttdichte bestimmt wird. Aufgrund des beim Befüllen durchgeführten Klopfvorgangs ist auch die Stampfdichte von Bedeutung. Hier ist allerdings anzumerken, dass bislang keine apothekengerechte Methode zur Bestimmung der Stampfdichte verfügbar ist. Es wurde eine Gewichtung von $\rho_{\text{Schütt}}/\rho_{\text{Stampf}}$ im Verhältnis 4:1 gewählt. Vorteilhaft an dieser Methode ist, dass sich durch Einbezug der Stampfdichte kleinere Unterschiede in der Abfüllungstechnik, die beispielsweise durch unterschiedlich starkes Aufklopfen des Kapselbretts entstehen, ausgleichen lassen. Weiterhin lässt sich die benötigte Menge an Füllmittel für unterschiedliche Kapselgrößen berechnen und gleicht auch die von der Herstellung abhängigen Unterschiede im tatsächlichen Füllvolumen aus.

$$m_{\text{Füllmittel}} = \frac{4 \cdot \rho_{\text{Schütt}} + \rho_{\text{Stampf}}}{5} \cdot V_{\text{Kapsel}} \cdot n_{\text{Kapseln}}$$

$m_{\text{Füllmittel}}$	Masse Füllmittel [g]
$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
ρ_{Stampf}	Stampfdichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
V_{Kapsel}	Volumen einer Kapsel [cm^3]
n_{Kapseln}	Anzahl der herzustellenden Kapseln

Die Einwaage der berechneten Menge an Füllmittel erfolgte in ein PE-Wägeschälchen. In ein weiteres Wägeschälchen wurde abhängig von der Ansatzgröße (30 Kapseln oder 60 Kapseln) und der angestrebten Dosierung, Wirkstoff mit einem Produktionszuschlag von 10 % eingewogen. 1 g des Füllmittels wurde in einer glatten Metallschale (\varnothing 11 cm) mit einem Pistill verteilt. Anschließend wurde der zuvor eingewogene Wirkstoff auf das vorgelegte Füllmittel gegeben. Es erfolgte ein Vormischgang mit einem glatten Pistill für 20 s unter einmaligem Abschaben am Ende mit einem Kartenblatt. Nun wurde in drei Portionen jeweils $\frac{1}{3}$ des verbliebenen Füllmittels dem Ansatz hinzugefügt und dreimal für 20 s unter dreimaligem Abschaben ohne Druck vermischt.

Ein Teil des Füllmittel-Wirkstoff-Gemischs wurde auf den Stegen des Kapselbretts verteilt und mit einem waagrecht gehaltenen Kartenblatt ohne Druck in die nummerierten leeren Kapselunterteile

gefüllt (siehe Abbildung 3-1). Dieser Schritt wurde mit weiterem Pulver so lange wiederholt, bis die Kapselhälften vollständig befüllt waren. Um Raum für übriggebliebenes Füllmittel-Wirkstoff-Gemisch zu schaffen, wurde das Kapselbrett dreimal leicht auf die Arbeitsfläche geklopft und das restliche Pulver eingestrichen. Dieser Schritt wurde bei Bedarf so oft durchgeführt, bis sich das ganze Pulver in den Kapseln befand. Daraufhin wurden die zuvor entfernten Kapseloberteile aufgesetzt und die Kapseln verschlossen.

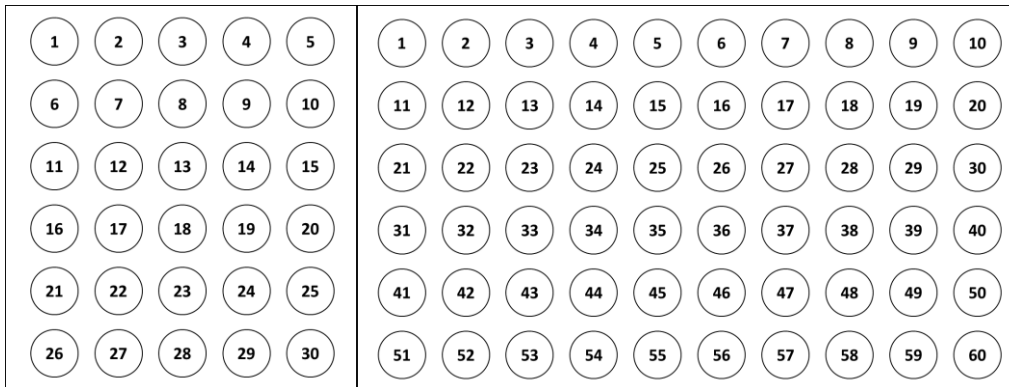


Abbildung 3-1: Nummerierung der Kapseln bei Verwendung eines Kapselbretts mit 30 Kapseln (links) und 60 Kapseln (rechts).

3.4.5 Gravimetrische Methode zur Kapselherstellung unter Einbezug der komprimierten Dichte

Um die Anwendbarkeit der Ansatzberechnung bei der gravimetrischen Methode zur Kapselherstellung zu verbessern, wurde im Laufe der Forschungsperiode die zuvor einbezogene Stampfdichte durch eine einfacher zu bestimmende „komprimierte Dichte“ ersetzt und die Gewichtung beider Dichten angepasst.

$$m_{\text{Füllmittel}} = \frac{3 \cdot \rho_{\text{Schütt}} + \rho_{\text{Komp}}}{4} \cdot V_{\text{Kapsel}} \cdot n_{\text{Kapseln}}$$

$m_{\text{Füllmittel}}$	Masse Füllmittel [g]
$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
ρ_{Komp}	komprimierte Dichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
V_{Kapsel}	Volumen einer Kapsel [cm^3]
n_{Kapseln}	Anzahl der herzustellenden Kapseln

Das weitere Herstellungsverfahren verlief nach der bereits unter Kapitel 3.4.1 beschriebenen Methodik.

3.4.6 Mischen im Turbula®-Mischer

Für die Herstellung von Pulvermischungen im Turbula®-Mischer wurde im Mischgefäß (185 mL-Schraubdeckelgläser) jeweils die erste Hälfte der benötigten Füllstoffmenge vorgelegt. Daraufhin wurde der Wirkstoff eingewogen und der Rest der Füllstoffmenge hinzugewogen, sodass eine „Sandwichstruktur“ entstand. Dies sollte den unmittelbaren Pulverkontakt des Wirkstoffs mit der Gefäßwandung reduzieren. Der Mischprozess erfolgte bei 35 rpm für 15 beziehungsweise 60 min.

3.4.7 Mischen im SpeedMixer®

Für die Herstellung von Pulvermischungen im SpeedMixer® wurde im Mischgefäß (185 mL-Schraubdeckelkruken aus Polypropylen) jeweils die erste Hälfte der benötigten Füllstoffmenge vorgelegt. Daraufhin wurde der Wirkstoff eingewogen und der Rest der Füllstoffmenge hinzugewogen, sodass eine „Sandwichstruktur“ entstand. Dies sollte den unmittelbaren Pulverkontakt des Wirkstoffs mit der Gefäßwandung verhindern. Der Mischprozess erfolgte bei 2000 rpm für eine beziehungsweise 5 min unter Zugabe von fünf Glaskugeln (\varnothing 5 mm), um das Verdichten des Pulvers zu reduzieren.

3.5 Bestimmung der Pulverhomogenität

Teilungsvariante A: Riffelteiler

Es wurde ein Mikro-Riffelteiler verwendet, um die Proben in acht gleichgroße Portionen aufzuteilen (siehe Abbildung 3-3). Nach jedem Teilungsschritt wurde eine Hälfte beiseitegestellt und zunächst mit der anderen weiterverfahren, bis man die gewünschte Anzahl an Proben erhielt. Die einzelnen Proben wurden in 15 mL-Polypropylen-Röhrchen überführt und nach Zugabe von 10 mL Lösungsmittelgemisch A analog zur unter Kapitel 3.6 Probenaufbereitung behandelt.

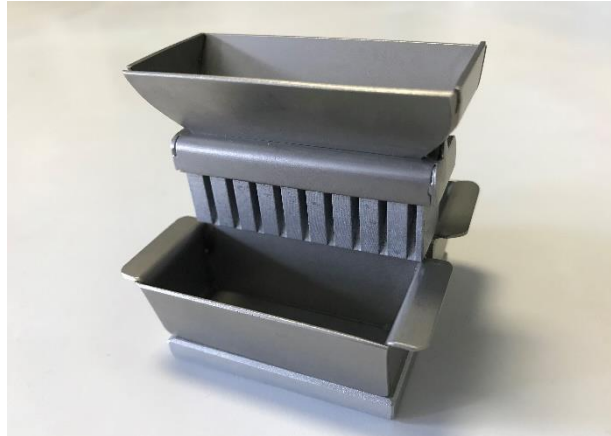


Abbildung 3-2: Zur Auftrennung des Pulvers verwendeter Mikro-Riffelteiler.

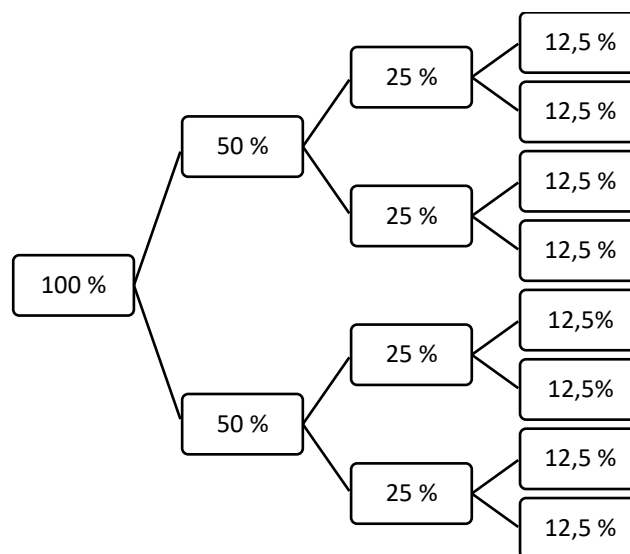


Abbildung 3-3: Teilungsschema für den Riffelteiler; Anteile in Prozent der Gesamtpulvermenge.

Teilungsvariante B: Probenzug aus Becherglas mit Löffel (Scoop sampling)

Für den Probenzug aus dem Becherglas wurde dieses in der Handfläche gehalten und ungefähr in einem 30°-Winkel kreisförmig rotiert, während es in der Horizontalen geschüttelt wurde. Währenddessen erfolgte der Probenzug mit einem löffelförmigen Spatel. Das entnommene Pulver wurde direkt in ein 15 mL-Polypropylen-Röhrchen überführt. Es wurden analog zur Variante A acht Proben der gleichen Masse gezogen und für die HPLC-Analytik vorbereitet.

3.6 Probenvorbereitung für die HPLC-UV-Analytik

Vor der Quantifizierung des Wirkstoffs wurde dieser aus der Pulvermischung extrahiert. Dafür wurde das in den Kapseln enthaltene Pulver in 15 mL Polypropylen-Röhrchen überführt. Nach der Zugabe von

5 mL eines Acetonitril-Wasser-Gemischs (40:60 (V/V)) (Lösungsmittelgemisch A) wurden die Proben für 10 s auf einem IKA® Vibrofix Vortex-Mischer geschüttelt, um das Pulverbett aufzuwirbeln. Daraufhin folgte die weitere Durchmischung mittels eines IKA® Vibrax VXR basic Schüttlers bei 1000 – 1500 rpm für 60 min. Um aufgewirbelte Pulverpartikel abzutrennen, wurden die Proben für 5 min bei 3000 rpm zentrifugiert. Zum Spülen der benötigten Spritze wurden zunächst etwa 0,5 mL des Überstands in eine 5 mL Spritze über eine weitleumige Kanüle (BD® Microlance, 20G) aufgezogen und das Volumen anschließend verworfen. Danach erfolgte die Aufnahme des restlichen Überstands. Über einen 0,2 µm PTFE-Filter wurde auf ungefähr 1,5 mL komprimiert und das dabei austretende Eluat verworfen. Dies diente dem Spülen des Filters. Die restlichen 1,5 mL wurden in ein HPLC-Glasvial filtriert und dieses verbördelt.

Es wurde die gesamte hergestellte Kapselcharge untersucht ($n = 30$ oder 60 Kapseln). Im Fall der Doktoranden- und Studierendenversuche wurden nur 15 der 30 Kapseln nach dem in Abbildung 3-4 abgebildeten Schema gewählt.

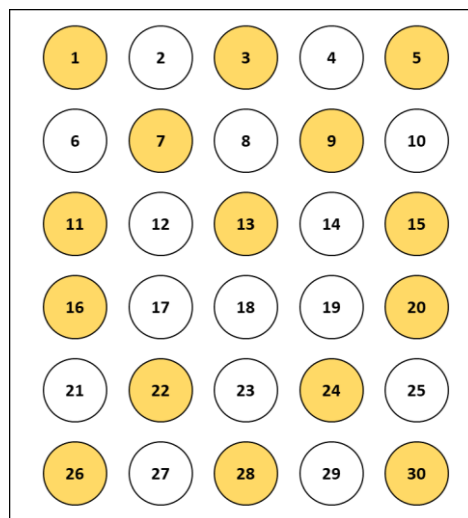


Abbildung 3-4: Untersuchte Kapselpositionen bei verringerter Untersuchungsanzahl ($n = 15$).

3.7 HPLC-Analytik

3.7.1 Bestimmung des Gehaltes an Hydrocortison mittels UV-Vis-HPLC-Analytik

Die Quantifizierung von Hydrocortison erfolgte in Anlehnung an die im Ph. Eur. beschriebene Methode der Hydrocortison-Monografie.

Die Fließmittel Wasser und Acetonitril wurden vor Gebrauch jeweils 15 min in einem Ultraschallbad entgast. Es wurde ein isokratischer Fluss bei $0,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ mit dem Fließmittelverhältnis Acetonitril-Wasser von 74:26 (V/V) gewählt. Die Messung der Hydrocortison-Proben erfolgte analog zur Ph. Eur. Monografie bei einer Wellenlänge von 254 nm und mit einem Injektionsvolumen von 10 μL . Als stationäre Phase wurde eine RP-18 Säule (Nucleosil® 100-5 C18, Macherey-Nagel) verwendet. Die Ofentemperatur betrug 25 °C und die durchschnittliche Retentionszeit 9 min (Ph. Eur. 2020f).

Zur Berechnung des Gehalts wurden drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $0,05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ angefertigt. Um Matrixeffekte durch gelöste Füllstoffanteile auszuschließen wurde für jedes Füllmittel separat kalibriert.

Für niedrigere Konzentrationen wurden ebenfalls drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ erstellt.

3.7.2 Bestimmung des Gehaltes an Enalaprilmaleat mittels UV-Vis-HPLC-Analytik

Die Quantifizierung von Enalaprilmaleat erfolgte nach einer von Koppala et al. (2017) beschriebenen Methode, welche allerdings abgewandelt wurde. Als mobile Phase A diente Acetonitril und als Mobile Phase B 0,2 M Phosphatpuffer, welcher mit Phosphorsäure auf pH 3 eingestellt und anschließend über einen 0,2 μm PTFE-Filter filtriert wurde. Die Fließmittel wurden vor Gebrauch jeweils 15 min in einem Ultraschallbad entgast. Es wurde ein isokratischer Fluss bei $1,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ mit einem Fließmittelverhältnis von 50:50 (V/V) gewählt. Die Messung erfolgte bei einer Wellenlänge von 215 nm und mit einem Injektionsvolumen von 10 μL . Als stationäre Phase wurde eine RP-18-Säule (Nucleosil® 100-5 C18 125/4, Macherey-Nagel) verwendet. Die Ofentemperatur betrug 55 °C und die durchschnittliche Retentionszeit 1,6 min.

Zur Berechnung des Gehalts wurde eine Kalibriergerade mit den Konzentrationen $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $0,05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ angefertigt. Um Matrixeffekte durch gelöste Füllstoffanteile auszuschließen, wurde für jedes Füllmittel separat kalibriert.

Für niedrigere Konzentrationen wurden ebenfalls drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $2,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $0,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ erstellt.

3.7.3 Bestimmung des Gehaltes an Spironolacton mittels UV-Vis-HPLC-Analytik

Die Fließmittel Wasser und Methanol wurden vor Gebrauch jeweils 15 min in einem Ultraschallbad entgast. Als Fließmittel A diente Methanol, als Fließmittel B Wasser. Es wurde ein isokratischer Fluss bei $0,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ mit dem Fließmittelverhältnis von 60:40 (V/V) gewählt (Sandall et al. 2006). Die Messung der Spironolacton-Proben erfolgte bei einer Wellenlänge von 254 nm und mit einem Injektionsvolumen von $10 \text{ } \mu\text{L}$. Als stationäre Phase wurde eine RP-18 Säule (Nucleosil® 100-5 C18 125/4, Macherey-Nagel) verwendet. Die Ofentemperatur betrug $40 \text{ } ^\circ\text{C}$ und die durchschnittliche Retentionszeit war 6 min.

Zur Berechnung des Gehalts wurden drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $0,8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $0,05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ angefertigt. Um Matrixeffekte durch gelöste Füllstoffanteile auszuschließen wurde für jedes Füllmittel separat kalibriert.

Für niedrigere Konzentrationen wurden ebenfalls drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $2,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $0,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vermessen.

3.7.4 Bestimmung des Gehaltes an Baclofen mittels UV-Vis-HPLC-Analytik

Die Methode wurde unter Abwandlung bereits veröffentlichter Literatur erstellt (Dukova et al. 2015). Alle Fließmittel wurden vor Gebrauch jeweils 15 min in einem Ultraschallbad entgast. Fließmittel A bestand aus Wasser, welches mit Triethylamin auf pH 9 eingestellt wurde. Acetonitril wurde als Fließmittel B verwendet. Es wurde ein isokratischer Fluss bei $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ mit dem Fließmittelverhältnis von 90:10 (V/V) gewählt. Die Messung erfolgte bei einer Wellenlänge von 220 nm und mit einem Injektionsvolumen von $10 \text{ } \mu\text{L}$. Als stationäre Phase wurde eine RP-18 Säule (Nucleodur® Gravity 100-5 C18 125/4, Macherey-Nagel) verwendet. Die Ofentemperatur betrug $30 \text{ } ^\circ\text{C}$ und die durchschnittliche Retentionszeit war 4 min.

Weiterhin wurden zur Berechnung des Gehalts drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0,1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $0,05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ angefertigt. Um Matrixeffekte durch gelöste Füllstoffanteile auszuschließen wurde für jedes Füllmittel separat kalibriert.

Für niedrigere Konzentrationen wurden ebenfalls drei Kalibriergeraden mit den Konzentrationen $50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $40 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $30 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $20 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ und $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ erstellt.

3.7.5 Bestimmung des Wirkstoffrückstands an Arbeitsmaterialien

Die Rückstände an sämtlichen Arbeitsmaterialien wurden mit Schlinggaze-Tupfern aufgenommen beziehungsweise durch Abspülen aufgefangen. Die verwendeten Tupfer wurden vor Abwischen der Kontaktflächen mit 1 mL eines Gemischs von Wasser und Acetonitril (60:40 (V/V)) befeuchtet. Tabelle 3-1 zeigt die im Rahmen der Kapselherstellung verwendeten Gerätschaften und zur Aufnahme von Rückständen verwendete Anzahl an Tupfern.

Tabelle 3-1: *Untersuchte Geräte, Extraktionsvolumina und zur Aufnahme genutzte Tupfer-Anzahl*

Gerät	Extraktionsvolumen [mL]	Anzahl Tupfer	Gesamtvolumen [mL]
Wägeschiffchen	5	-	5
Spatel	5	-	5
Pistill	10	2	12
Kartenblatt	10	2	12
Metallschale	15	3	18
Kapselbrett	19	6	25

Die Rückstände am Wägeschiffchen und am Spatel wurden direkt durch Abspülen in ein 50 mL-Polypropylen-Röhrchen überführt. Pistill und Kartenblatt wurden zunächst mit einem feuchten Tupfer abgewischt und anschließend mit 5 mL Lösungsmittelgemisch in einem Becherglas abgespült und die Waschlösung mit dem Tupfer in ein 50 mL-Polypropylen-Röhrchen überführt. Dieser Schritt wurde einmal wiederholt. Im Falle der Metallschale erfolgten drei Spülschritte mit je 5 mL. Nach jedem Durchgang wurde die Metallschale mit einem Tupfer ausgewischt und dieser mit der Spüllösung aufgefangen. Zur Ermittlung des am Kapselbrett adhärenen Wirkstoffs wurde dieses auseinandergelöst und alle Bauteile mit insgesamt sechs Tupfern abgerieben, bis keine

Pulverrückstände mehr zu sehen waren. In einem mit 19 mL Lösungsmittelgemisch befüllten 50 mL Falcon-Tube erfolgte daraufhin die Extraktion des Wirkstoffs.

Alle Polypropylen-Röhrchen wurden zweimal bei 2000 rpm für 5 s auf einem Vortex-Mischer geschüttelt und daraufhin bei 3000 rpm für 5 min zentrifugiert. Anschließend wurden zunächst etwa 0,5 mL des Überstands in eine 5 mL Spritze über eine weitleumige Kanüle (Sterican®, 20G) aufgezogen, um die Spritze zu spülen, und das Volumen anschließend verworfen. Daraufhin erfolgte die Aufnahme des restlichen Überstands. Über einen 0,2 µm PTFE-Filter wurde auf ungefähr 1,5 mL komprimiert und das austretende Eluat verworfen. Dies diente dem Spülen des Filters. Die restlichen 1,5 mL wurden in ein HPLC-Glasvial filtriert und dieses verbördelt.

Angegeben wurde der prozentuale Rückstand, welcher sich auf die initiale Wirkstoffeinwaage der jeweiligen Charge bezieht.

3.7.6 Bestimmung der an der Kapselhülle adhärenierten Wirkstoffmenge

Für die Ermittlung der an der Kapselhülle adhärenierten Wirkstoffmenge wurden pro Charge fünf Kapselhüllen zufällig gewählt. Von diesen wurde zunächst die obere Kapselhälfte in ein mit 5 mL Lösungsmittelgemisch befülltes 15 mL-Polypropylen-Röhrchen überführt und für 5 s bei 2000 rpm auf einem Vortexer geschüttelt. Anschließend wurde das Kapselstück entfernt und der gleiche Schritt für die untere Kapselhälfte wiederholt. Es folgte ein Zentrifugierschritt bei 3000 rpm für 5 min. Die Lösung wurde daraufhin mit einer 5 mL Spritze aufgezogen und ein 0,2 µm PTFE-Filter aufgeschraubt. Dieser wurde bis zu einem Volumen von 1,5 mL benetzt und das Volumen in ein HPLC-Glasvial filtriert.

3.8 Beurteilung der Kapselqualität

3.8.1 Ermittlung der Masseneinheitlichkeit

Zur Bestimmung der Einheitlichkeit der Kapselmasse wurden zehn Kapseln so ausgewählt, dass im Schnitt alle Positionen der Lochplatte des Kapselbretts vertreten waren. Es erfolgte die Bestimmung des Mittelwertes der Kapselmassen und der zugehörigen relativen Standardabweichung. Das Akzeptanzkriterium für die Einheitlichkeit der Masse war eine relative Standardabweichung, die unter 5 % liegt (DAC/NRF 2020b).

3.8.2 Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehalts

Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach der Methode „2.9.40. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ im Europäischen Arzneibuch. Es wurde jeweils die gesamte hergestellte Charge auf ihren Wirkstoffgehalt untersucht. Im Falle der Doktoranden- und Studierendenversuche wurden jeweils 15 Kapseln der Charge mittels der geeigneten HPLC-Methode analysiert. Die erhaltenen Werte ermöglichten das Berechnen des Akzeptanzwertes AV (Ph. Eur. 2020e).

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

M	Referenzwert (siehe Text)
\bar{X}	Mittelwert der Einzelgehalte [%]
k	Akzeptanzkonstante (2 (n = 10); 2,4 (n = 30))
s	Standardabweichung des Gehalts

Die Bestimmung des Referenzwerts erfolgte mit dem Zielwert T = 100 %. Abhängig vom Mittelwert der Einzelgehalte galt für M ein anderer Wert. Für den Fall $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$, galt $M = \bar{X}$ und somit $AV = ks$. War $\bar{X} < 98,5 \%$, so galt $M = 98,5 \%$. Für $\bar{X} > 101,5$ wurde M ein Wert von 101,5 % zugeteilt. Als größter zulässiger Akzeptanzwert 15 angewandt (Ph. Eur. 2020e).

3.8.3 Bestimmung des Massenverlusts

Der Massenverlust gibt Aufschluss darüber, in welchem Ausmaß Pulver während des Herstellungsprozesses verloren ging. Hierfür wurden zunächst alle leeren Kapselhüllen gewogen. Mit der nach dem Befüllen erhaltenen Kapselmasse und der eingesetzten initialen Pulvermenge ließ sich somit der Massen- beziehungsweise Pulververlust berechnen.

$$\text{Pulververlust [\%]} = \frac{m_E - (m_{K,v} - m_{K,l})}{m_E} * 100 \%$$

m_E	Einwaage Pulver [g]
$m_{K,v}$	Masse der befüllten Kapseln [g]
$m_{K,l}$	Masse der leeren Kapseln [g]

Der Grenzwert für den maximalen Massenverlust wurde auf 5 % Pulververlust festgelegt und orientiert sich an dem von DAC/ NRF vorgeschlagenen Wert (DAC/NRF 2020b).

3.8.4 Kapselgehalt-Massen-Quotient

Der Quotient aus dem Kapselgehalt und der Masse des Kapselinhalts kann zur Beurteilung der Mischungsgüte des abgefüllten Pulvers herangezogen werden. Liegen die Werte aller Kapseln einer Charge nahe beieinander, so kann davon ausgegangen werden, dass die enthaltene Menge an Wirkstoff mit der enthaltenen Pulvermenge pro Kapsel korreliert. Zur Beurteilung wird die relative Standardabweichung der Quotienten einer Charge herangezogen.

3.9 REM-Aufnahmen

Zur Erstellung der REM-Aufnahmen, wurde die jeweilige Probe auf einen Aluminiumniet mit doppelseitigem, leitendem Klebeband aufgebracht. So präpariert, wurde die Probe mit Gold bedampft (ca. 0,04 mbar, Beschleunigungsspannung: 2,1 kV, Stromstärke: 20 mA, Sputterzeit: viermal 60 s). Bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV wurden die Proben rasterelektronenmikroskopisch untersucht (Zeiss DSM 940 A und Frame Grabber (Orion 5.25)).

3.10 Wirkstoffzerkleinerung mittels dualer Zentrifugation

Die Zerkleinerung des kristallinen Wirkstoffs Enalaprilmaleat erfolgte durch duale Zentrifugation (Zentrimix 380R). Hierfür wurden 0,13 g des Wirkstoffs mit drei Mahlkugeln (\varnothing 4 mm) in ein 2 mL-Einmal-Tube eingebracht und bei 0 °C für 10 min zerkleinert. Anschließend wurden die Mahlkörper mithilfe eines Siebs (Maschenweite 355 μ m) abgetrennt.

3.11 Raman-Spektroskopie

Die Aufnahme der Spektren erfolgte mittels eines alpha 500R konfokalen Raman-Mikroskops, welches mit einem Laser (Anregungswellenlänge 523 nm) einem UHTS 300 Spektrometer (1800 $\text{g} \cdot \text{mm}^{-1}$ Gitter) und einer DV401-BV CCD-Kamera ausgestattet war. Es wurde ein 40-fach 0,6 NA-Objektiv in Kombination mit einer 50 μ m-Glasfaser verwendet. Die aufgenommenen Spektren deckten den gesamten Spektralbereich von 0 bis 4000 cm^{-1} ab und hatten eine Auflösung von 4 cm^{-1} . Die Spektren

wurden in einem Bereich von 50 x 50 µm in der Horizontalen mit einer *Step Size* von 0,3 µm aufgenommen. Insgesamt wurden 27778 Spektren aufgenommen. Die *Integration Time* betrug 0,05 s.

Referenzspektren wurden aus den jeweiligen Reinsubstanzen in Pulverform aufgenommen. Hierfür erfolge die Aufnahme von 10 Spektren an einem Punkt des jeweiligen Pulvers mit einer *Integration Time* von 0,01 s. Anhand der erhaltenen Spektren ließ sich die Verteilung der jeweiligen Wirkstoffe auf den Füllstoffpartikeln beziehungsweise im Pulvergemisch mittels der Basis Analysis-Funktion der Projekt Plus 4 Software bestimmen. Diese Funktion ermöglichte es, ein Intensitätsprofil mittels der folgenden Formel zu erstellen.

$$\vec{S} = \sum_{k=1}^N a_k \cdot \vec{B}_k$$

\vec{S}	lineare Überlagerung
N	Anzahl an Materialien
a_k	Gewichtungsfaktor
\vec{B}_k	Raman-Spektrum

\vec{B}_k ist das zum jeweiligen Material gehörige Raman-Spektrum, wobei eine Probe aus N verschiedenen Materialien besteht, die wiederum eine lineare Überlagerung \vec{S} zeigen. In diesem Fall lässt sich der Gewichtungsfaktor a_k abschätzen, der proportional zur Menge an dem jeweiligen Rohmaterial ist. Die Gewichtungsfaktoren lassen sich somit als Intensitätsmuster darstellen. Weist man jeder Substanz eine Farbe zu, so kann ein farbkodiertes Bild gewonnen werden.

3.12 Bestimmung der Adhäsion mittels Zentrifugier-Methode

Für die Durchführung der Zentrifugier-Experimente wurde eine Hareaus Megafuge 1.0 R verwendet. Bilder wurden an einem optischen Mikroskop (Axio Imager 1), ausgestattet mit einer Kamera (AxioCam MRm), über die AxioVision-Software (v4.6), aufgenommen. Die Ermittlung der Partikelanzahl erfolgte manuell über die Software ImageJ v1.50. Für die Untersuchungen wurden eigens angefertigte Zentrifugenröhrchen (Abb. 3-5) mit einem Edelstahlplättchen-Einsatz (1,8 x 1,5 cm), versehen mit einem 1-mm-Raster, verwendet.

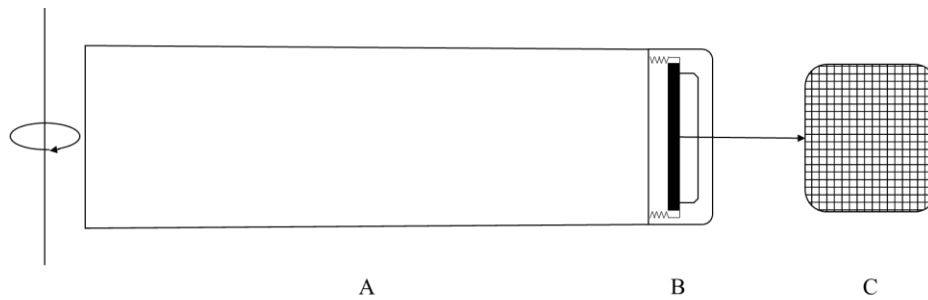


Abbildung 3-5: Für die Methode nach Booth und Newton (1987) designtes Zentrifugenröhrchen mit Schraubdeckel [B] und darin liegendem Edelstahlplättchen [C].

Zunächst wurden Pulvergemische bestehend aus Füllstoff und 0,5 % hochdispersem Siliciumdioxid, in einem Mörser mit Pistill hergestellt. Im Falle von Mannitol 35 erfolgte die Herstellung, analog zur Füllmittelherstellung, in einer Melaminharz-Schale. Daraufhin wurden die erhaltenen Pulvermischungen über ein 63 μm und ein 45 μm Sieb fraktioniert. Abhängig von der Schüttdichte des jeweiligen Pulvers erfolgte der Zusatz von 0,3 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ Metoprolol-Tartrat beziehungsweise Hydrocortison. Die Ansätze wurden hierfür in einer Edelstahlschale gemischt.

Die Zentrifugier-Methode richtet sich hauptsächlich nach einer von Booth und Newton (1987) bereits publizierten Methode. Sämtliche untersuchten Pulvermischungen wurden vor den Experimenten für mindestens 12 h bei 50 % RH äquilibriert. Die Oberfläche des Plättchens wurde vor dem Beladen mit Pulver mithilfe von 70%-igen Isopropanol gesäubert und mittels Druckluft getrocknet. Es wurden dreimal drei Felder auf dem Raster des Metallplättchens markiert und dieses mit dem zu untersuchenden Pulvergemisch über ein Sieb (Maschenweite 63 μm) beladen. Daraufhin wurde das Metallplättchen in das hierfür entworfene Zentrifugenröhrchen eingelegt, sodass das darauf liegende Pulver in Richtung der Zentrifugenachse ausgerichtet war. Nach dem Fixieren des Plättchens in beschriebener Position erfolgte ein Zentrifugierschritt bei 3000 rpm für 15 min. Dies diente dem Ausüben einer *Press-On*-Kraft, um das Pulver zu fixieren. Es wurden Bilder von jedem der markierten Felder aufgenommen, um die anfängliche Anzahl an Partikeln zu ermitteln. Daraufhin erfolgte ein Richtungswechsel des Metallplättchens, sodass die Partikel entgegengesetzt der Zentrifugenachse ausgerichtet waren, und es wurde betrachtet, zu welchem Ausmaß sich die Partikel unter 15-minütiger Einwirkung der Zentrifugalkraft bei 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 und 6000 rpm ablösen ließen. Nach jedem Zentrifugierschritt wurden Bilder der markierten Felder aufgenommen und die Anzahl der adhärenen Partikel zur jeweiligen rpm-Zahl ermittelt. Die Partikel wurden in drei verschiedene Größenklassen anhand ihres mittleren Äquivalenzdurchmessers der entsprechenden projizierten Kreisfläche eingeteilt.

3.13 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) mit einem Tukey post-hoc Test basierend auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit einem Asterisk (*) markiert. Die Auswertung von Datenpaaren erfolgte mittels gepaartem t-Test ($p < 0,0001$).

Die in den Box-Plot-Diagrammen nach Tukey dargestellten Ausreißer wurden ebenfalls nach Tukey ermittelt.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Pulveranalytik

4.1.1 Partikelmorphologie der Wirkstoffe

Um das Pulververhalten besser einschätzen und erklären zu können, wurden REM-Aufnahmen der jeweiligen Wirk- und Füllstoffe gemacht.

4.1.1.1 Hydrocortison

Das für die Versuche dieser Arbeit verwendete Hydrocortison lag mikronisiert vor, was die geringe Partikelgröße erklärt. Nach Herstellerangaben verfügt es über einen $Dv(0,9)$ von $5\ \mu\text{m}$. Dies ist auch in Abbildung 4-1 auf den Bildern mit 500- und 1000-facher Vergrößerung zu erkennen. Aufgrund des hohen Zerkleinerungsgrads liegen die Partikel agglomeriert vor, was an den im Verhältnis stärkeren Adhäsionskräften liegt (Merkus 2009). Die geringe Partikelgröße ermöglicht die Bildung interaktiver Mischungen mit den Füllstoffpartikeln (Sundell-Bredenberg und Nyström 2001).

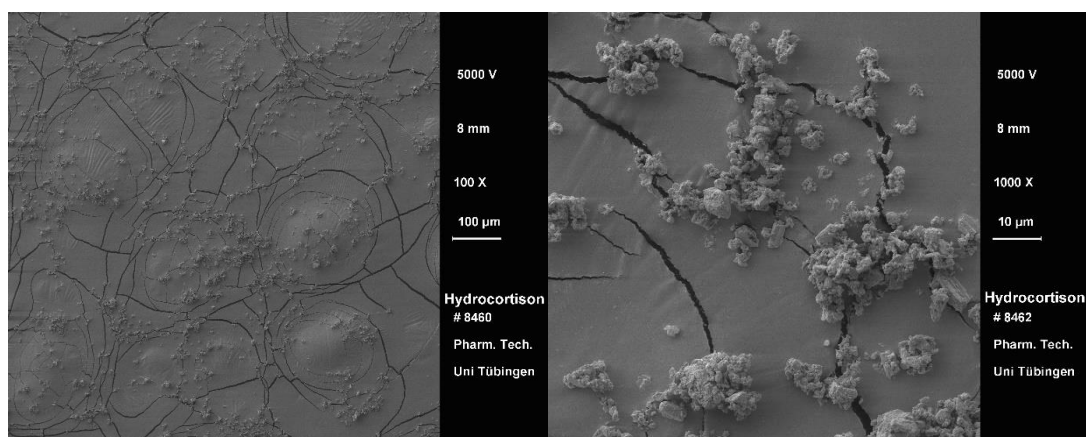


Abbildung 4-1: REM-Aufnahme von mikronisiertem Hydrocortison; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.1.1.2 Enalaprilmaleat

Enalaprilmaleat war nicht als mikrofeines Pulver erhältlich. In Abbildung 4-2 sind einige Teilchen oberhalb einer Länge von 100 μm zu erkennen, sodass sich insgesamt ein grobkörniges Bild ergibt. Zudem sind auch Partikel mit einer Größe von ca. 20 μm erkennbar, weshalb von einer breiteren Partikelgrößenverteilung auszugehen ist. Die Nahaufnahmen lassen auf einen schichtartigen Aufbau der Partikel schließen. Sie verfügen zudem über eine glatte Oberfläche, auf welcher wiederum kleinere Wirkstoffteilchen anhaften. Die Partikelgröße des Enalaprilmaleats liegt im Vergleich zu der des in Kapitel 4.1.1.1 erwähnten Hydrocortisons wesentlich höher.

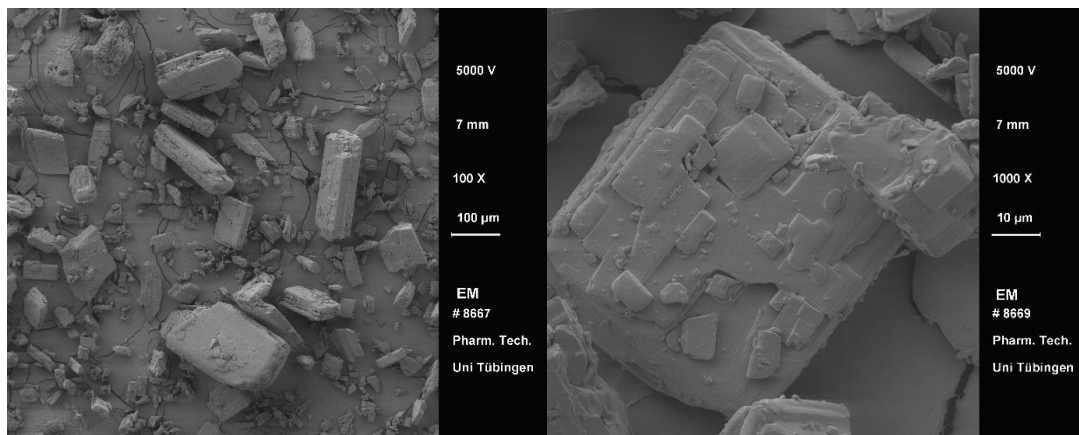


Abbildung 4-2: REM-Aufnahme von Enalaprilmaleat; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.1.1.3 Spironolacton

Das zur Kapselherstellung verwendete Spironolacton verfügt über eine geringe Partikelgröße, wobei beim Betrachten von Abbildung 4-3 zu erkennen ist, dass die einzelnen Partikel deutlich unter einer Größe 10 μm liegen. Die Teilchen zeigen eine starke Tendenz Agglomerate zu bilden. Bei näherer Betrachtung ist eine raue Oberfläche der einzelnen Partikel zu sehen, auf der zusätzlich kleinere Wirkstofffragmente adhären. Der Bildausschnitt deutet auf eine homogene Partikelgrößenverteilung hin. Mit größeren Füllstoffteilchen ist, wie auch bei Hydrocortison, die Bildung interaktiver Mischungen denkbar.

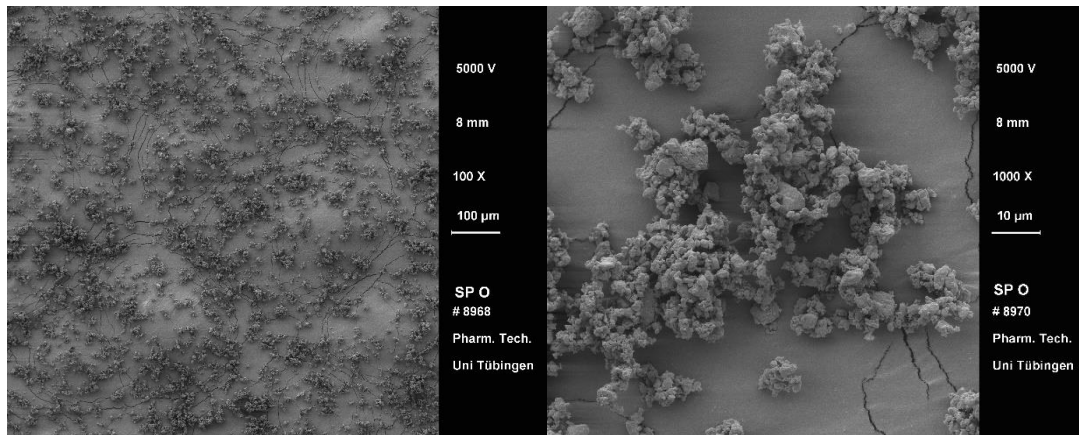


Abbildung 4-3: REM-Aufnahme von Spironolacton: 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.1.1.4 Baclofen

Die in Abbildung 4-4 gezeigten Baclofen-Partikel sind plättchenförmig (im Sinne des Ph. Eur.). Die Partikeloberfläche ist glatt und wird von kleineren Baclofen-Fragmenten besetzt. Es sind wenige Teilchen größer als 100 µm zu erkennen, wobei die Aufnahme insgesamt ein relativ grobkörniges Bild zeigt. Es lässt sich ebenfalls eine breite Partikelgrößenverteilung annehmen.

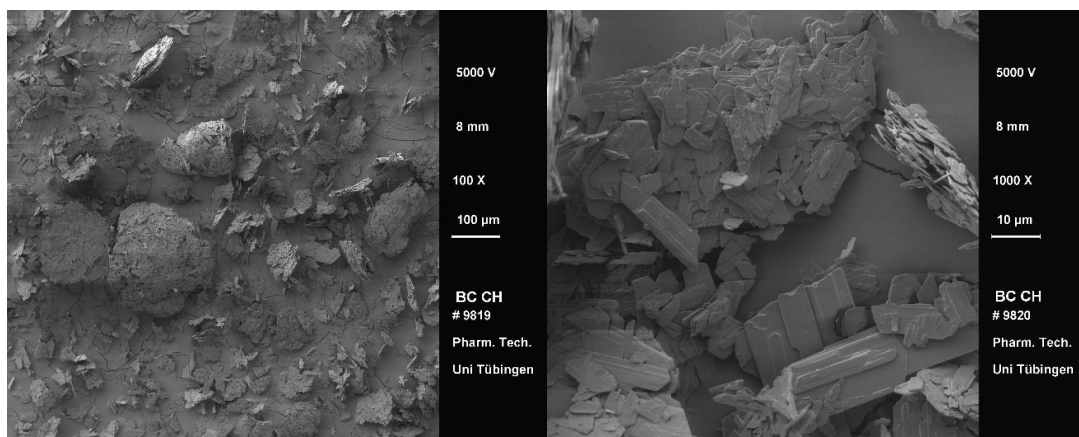


Abbildung 4-4: REM-Aufnahme von Baclofen; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.1.2 Partikelmorphologie der Hilfsstoffe

4.1.2.1 Füllstoff MCC

Mikrokristalline Cellulose zeigt ein für diesen Hilfsstoff zu erwartendes Bild. Die durch Sprühtrocknung generierten Agglomerate sind deutlich zu sehen. Die in Abbildung 4-5 dargestellten Partikel weisen dadurch eine porenreiche, raue Oberfläche auf, wie sie auch in der Literatur beschrieben ist (Doelker 1993). Es ist denkbar, dass sich in diesen Poren kleinere Wirkstoffpartikel einlagern, die zu einer verbesserten Verteilung des Wirkstoffs in den Pulvermischungen führen können (Alyami et al. 2017). Neben den Agglomeraten sind einzelne faserartige Teilchen zu erkennen, welche vermutlich Bruchstücke der Agglomerate darstellen. Dies lässt sich auch sehr gut in den Aufnahmen mit 1000-facher Vergrößerung erkennen (siehe Abbildung 4-5). Insgesamt weisen die meisten Teilchen eine Größe von über 100 µm, wobei die abgetrennten Fasern durchaus kleiner sind.

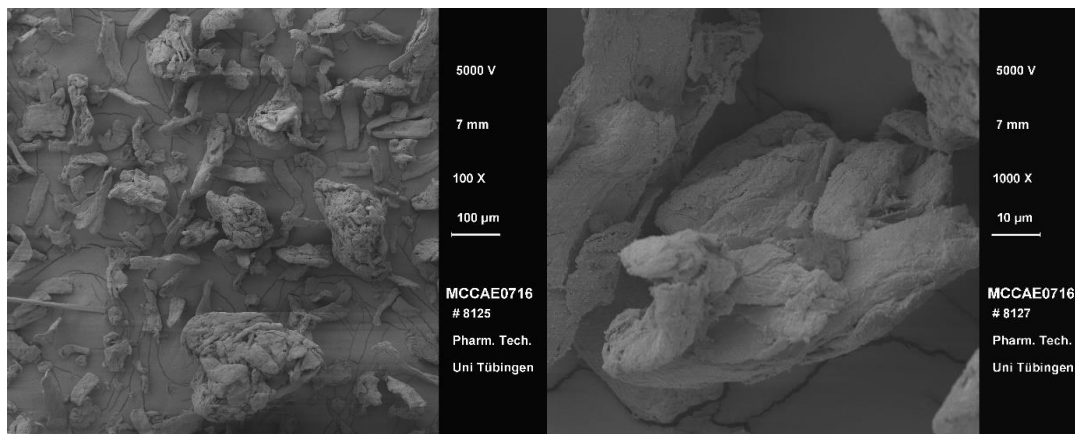


Abbildung 4-5: REM-Aufnahme von MCC; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.1.2.2 Füllstoff Lactose-Monohydrat

Der Füllstoff Lactose-Monohydrat lag kristallin vor. Die größten in Abbildung 4-6 erkennbaren Partikel sind circa 100 µm groß. Betrachtet man das 1000-fach vergrößerte Bild, so sind jedoch auch wesentlich kleinere Teilchen von ungefähr 10 µm zu sehen. Die Partikeloberfläche wirkt rau, was an kleineren adhärirten Lactose-Monohydrat-Partikeln liegt. Eine typische Tomahawk-Form ist vereinzelt zu erkennen (van Kreveld und Michaels 1965).

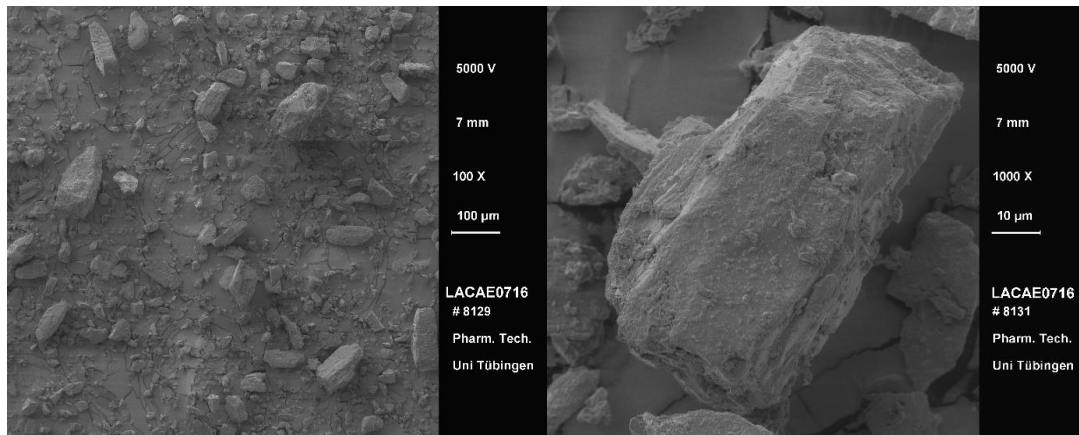


Abbildung 4-6: REM-Aufnahme von Lactose-Monohydrat; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.1.2.3 Füllstoff Mannitol 35

Das verwendete Mannitol besaß nach Herstellerangaben eine mittlere Teilchengröße von 50 µm. Dies spiegelt sich auch in den vorliegenden REM-Aufnahmen wider. Nur wenige Partikel sind im Größenbereich von 100 µm (siehe Abbildung 4-7). Die kleinsten Teilchen sind ungefähr 10 µm groß. Mannitol verfügt über eine eher schroffe Partikeloberfläche mit Furchen, in denen sich wiederum kleinere Mannitol-Teilchen einlagern können.

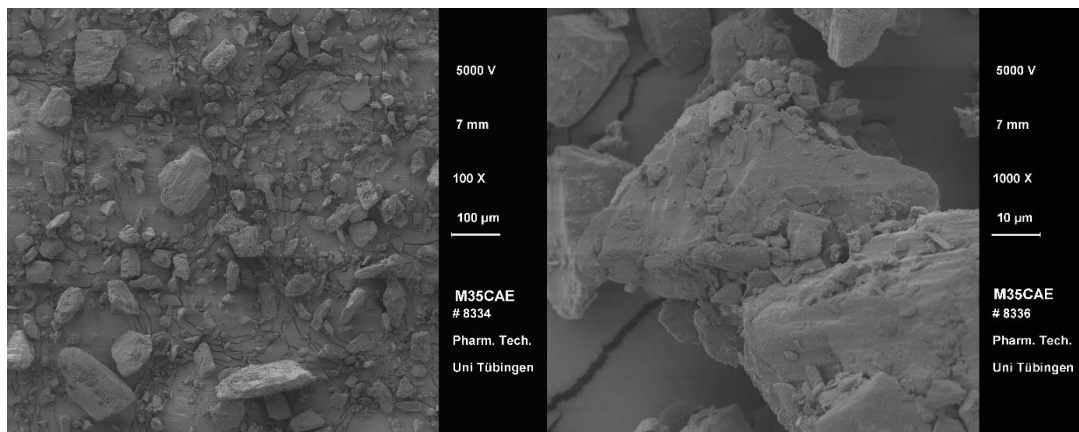


Abbildung 4-7: REM-Aufnahme von Mannitol 35; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).

4.2 Füllmittelanalytik

4.2.1 REM-Aufnahmen

Das Füllmittel bestand in seiner Gesamtheit aus dem jeweiligen Füllstoff und hochdisperssem Siliciumdioxid. Die REM-Aufnahmen zeigen alle drei Füllstoffe nach der Verarbeitung mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid. Es ist zu erkennen, dass sich das Siliciumdioxid wie erwartet an der Partikeloberfläche anlagert. Bei MCC lagert es sich zudem teilweise in den zahlreichen Poren an.

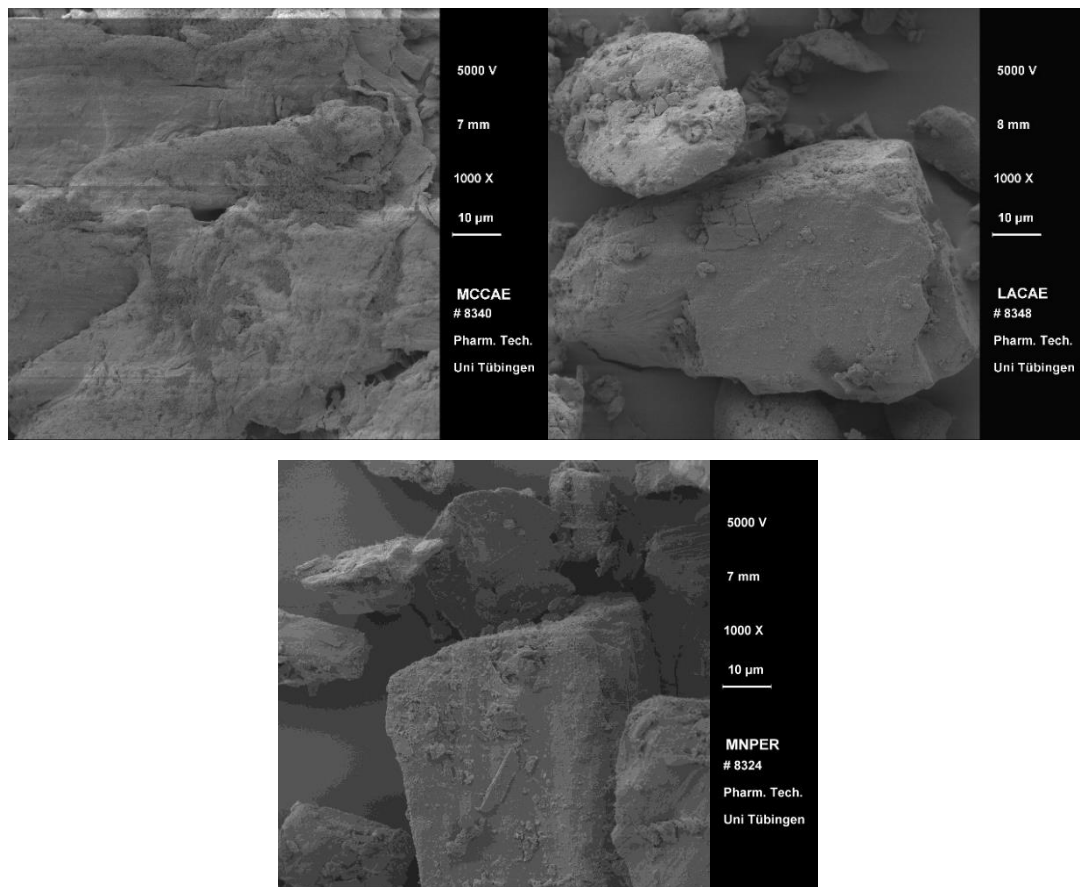


Abbildung 4-8: REM-Aufnahmen der Füllmittel in 1000-facher Vergrößerung; Füllmittel aus MCC (links oben), Füllmittel aus Lactose Monohydrat (rechts oben), Füllmittel aus Mannitol (Mitte unten).

4.2.2 BET-Oberfläche

Die BET-Oberflächen der verwendeten Füllmittel sind in dem Balkendiagramm von Abbildung 4-9 dargestellt. Es lässt sich herauslesen, dass das Füllmittel mit MCC die größte Oberfläche aufweist. Dieses Erkenntnis deckt sich auch mit den REM-Aufnahmen in Kapitel 4.2.1, in denen eine porenreiche

Struktur der Partikel zu erkennen ist. Auch nach der Verarbeitung mit hochdisperssem Siliciumdioxid steht noch eine große unbesetzte Oberfläche und freie Poren zur Verfügung. Die Füllmittel, bestehend aus Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat, weisen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Oberfläche auf. Diese Annahme ist ebenfalls naheliegend, da sich die Teilchen bezüglich ihrer beobachteten Oberflächenstruktur nicht nennenswert unterscheiden. Es ist jedoch anzumerken, dass sich die Partikel hinsichtlich ihrer Größe unterscheiden (siehe Kapitel 4.1.2), was sich wiederum auf die spezifische Oberfläche auswirken müsste (Cheng et al. 2014). MCC weist trotz der größten Teilchengröße eine höhere Oberfläche pro Gramm Pulver auf als Lactose-Monohydrat und Mannitol 35, die tendenziell kleinere Partikel aufweisen. Dies ist auf die hohe Porosität zurückzuführen. Es ist davon auszugehen, dass MCC aufgrund seiner Oberfläche vermehrt dazu in der Lage ist mikronisierte beziehungsweise kleinere Wirkstoffpartikel aufzunehmen (Alyami et al. 2017). Insgesamt ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich das im Füllmittel enthaltene hochdisperse Siliciumdioxid, mit seiner Oberfläche von $200 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, sich ebenfalls auf die gemessene BET-Oberfläche auswirkt. BET-Messungen des reinen MCC-Füllstoffs ergaben eine spezifische Oberfläche von $0,6019 \pm 0,0270 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, was nochmals verdeutlicht, wie stark die Zugabe von hochdisperssem Siliciumdioxid die Messungen beeinflusst.

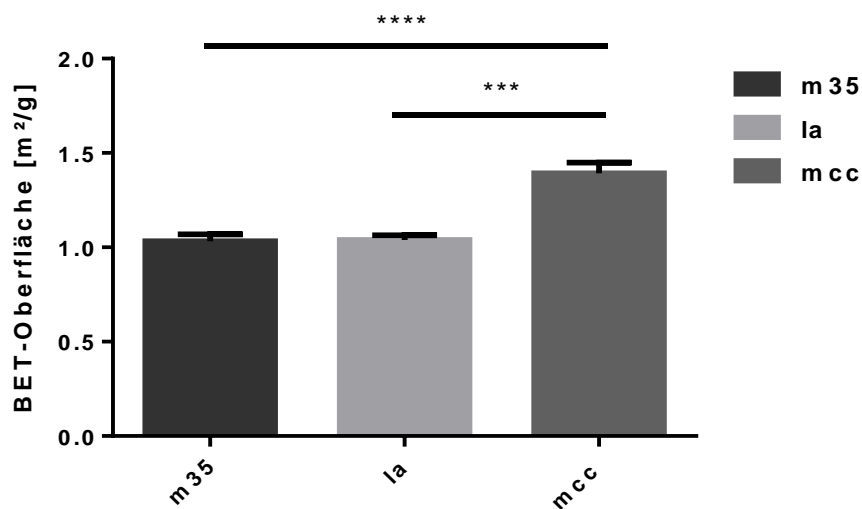


Abbildung 4-9: BET-Oberfläche der verwendeten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $n = 3$.

4.2.3 Partikelgrößenanalytik

Die Ergebnisse spiegeln die starke Diversität der einzelnen Füllmittel im Vergleich zu reinem Füllstoff wider.

Das Füllmittel mit Mannitol 35 besitzt gemäß den Erwartungen eine nominale Partikelgröße von 50 μm (Laserdiffraktometrie) (Ash und Ash 1998), wobei ein erheblicher Anteil des Pulvers sehr fein ist, was durch den in Abbildung 4-10 erkennbaren Knick in der m_{35} -Kurve verdeutlicht wird. Demnach macht hier ein feinkörniger Anteil unter 1 μm einen mit ca. 0,7 % nicht unerheblichen Volumenanteil aus. Der $Dv(0,1)$ -Wert von 2,12 μm bestätigt dies.

Das untersuchte Füllmittel aus Lactose-Monohydrat weist eine breitere Partikelgrößenverteilung und auch größere Partikel als Mannitol 35 auf ($Dv(0,9) = 116,94 \mu\text{m}$). Dies lässt sich auf den REM-Bildern nicht bestätigen, wobei quantitative Aussagen anhand eines einzelnen Bildausschnitts nicht möglich sind. Auch hier liegt ein gewisser Anteil an Partikeln kleiner 10 μm vor, was durch den langsameren Abfall der Kurve hin zu kleineren Partikelgrößen begründet werden kann.

Mikrokristalline Cellulose weist insgesamt die nominal größten Partikel auf und einen wesentlich geringeren Feinanteil als Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat, was auch der durchschnittliche $Dv(0,9)$ -Wert von 255,96 μm beziehungsweise der $Dv(0,1)$ -Wert von 38,27 μm zeigt. Die Partikelgrößenverteilung nach Volumen ist ebenfalls deutlich breiter als die der restlichen Füllmittel, was Abbildung 4-10 und Tabelle 4-1 entnommen werden kann. Jedoch weist auch das Füllmittel mit MCC einige feinere Partikel auf, wenn man den Kurvenverlauf zwischen 1 und 10 μm betrachtet.

Alle drei Füllmittel zeigen keine monomodale Partikelgrößenverteilung. Der vor allem beim Mannitol 35-Füllmittel stark ausgeprägte Feinanteil, der zu einer „Schulter“ im unteren linken Kurvenast führt, verdeutlicht dies. Bei den zwei weiteren Füllmitteln ist dies weniger stark ersichtlich.

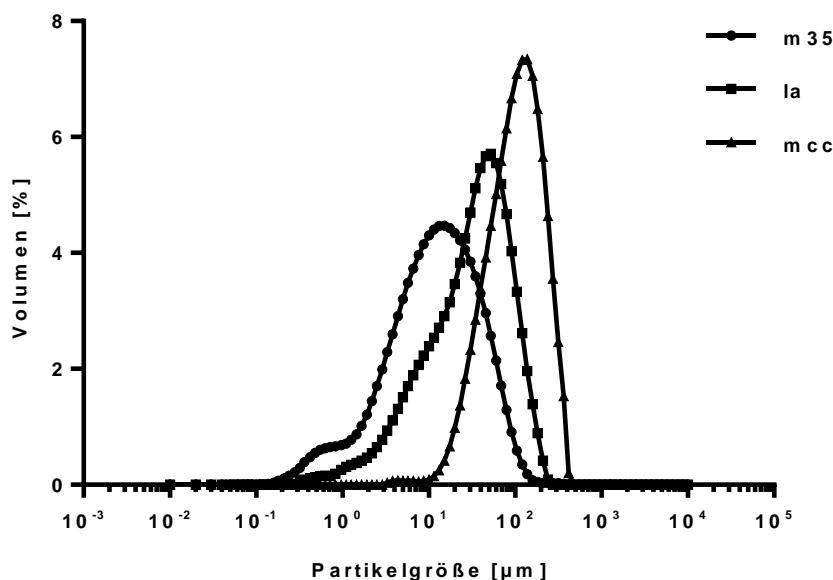


Abbildung 4-10: Volumenanteil der Partikelgrößenverteilung der verwendeten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC.

Tabelle 4-1: Mittelwert der Partikelgröße ($Dv(0,9)$, $Dv(0,5)$, $Dv(0,1)$) der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC, $n = 3$.

Füllmittel	$Dv(0,9) \pm SD$ [μm]	$Dv(0,5) \pm SD$ [μm]	$Dv(0,1) \pm SD$ [μm]
m35	$51,96 \pm 0,844$	$13,41 \pm 0,104$	$2,12 \pm 0,050$
la	$116,94 \pm 1,89$	$39,95 \pm 0,370$	$6,13 \pm 0,0370$
mcc	$255,96 \pm 3,84$	$113,70 \pm 2,36$	$38,27 \pm 0,461$

4.2.3.1 Einfluss der Mischzeit auf die Partikelgröße

Um den Einfluss der Mischzeit auf die Partikelgröße zu beurteilen, wurden die jeweiligen Füllmittel in einer Metallschale für ein, zwei, drei und vier Minuten mit einem Pistill gemischt, wodurch die Herstellung des später abzufüllenden Pulvergemischs simuliert werden sollte. Es zeigte sich, dass der Mischvorgang selbst keinen nennenswerten Einfluss auf die Partikelgröße hat. Dies war zu erwarten, da die hierbei auftretenden Kräfte nicht groß genug sind, um die Partikel in einem größeren Ausmaß zu zerkleinern. Der $Dv(0,9)$ nimmt allerdings bei allen Füllmitteln über die Mischzeit hinweg ab. Als Ursache hierfür kann die vermehrte Desagglomeration der Teilchen angenommen werden. Bei Mannitol scheint dieser Effekt im Verhältnis zu den restlichen Füllmitteln stärker ausgeprägt zu sein,

so nimmt der $Dv(0,9)$ hier von $71,01 \mu\text{m}$ auf $65,56 \mu\text{m}$ ab. Der Feinanteil verringert sich nur marginal, was daran zu erkennen ist, dass die $Dv(0,1)$ -Werte nahezu konstant bleiben.

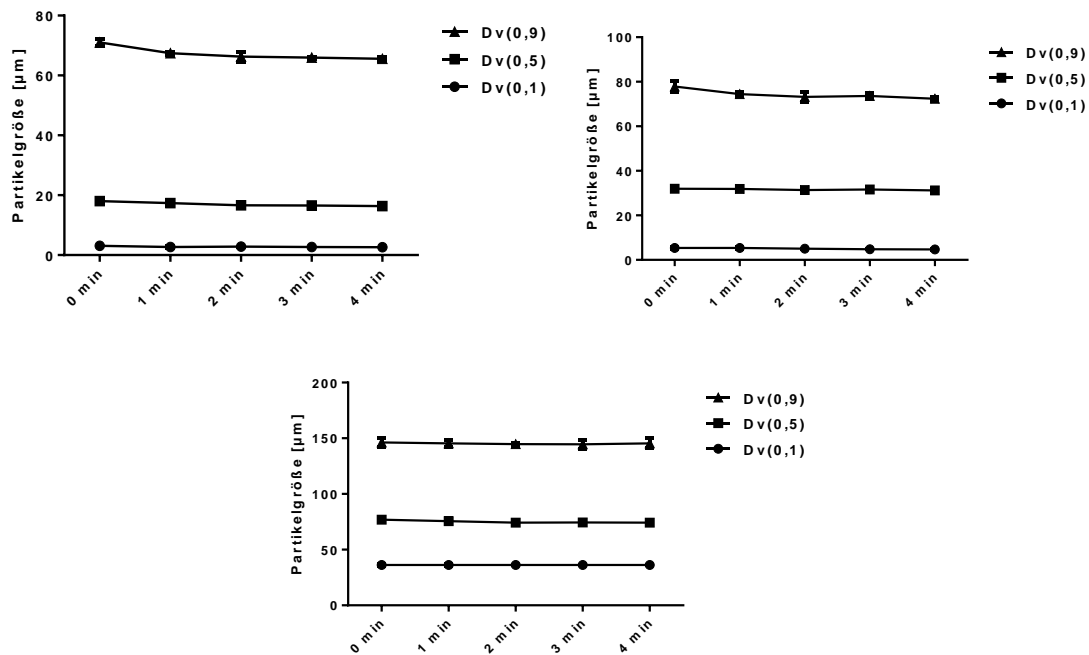


Abbildung 4-11: Einfluss der Mischzeit auf die Partikelgröße; $Dv(0,9)$, $Dv(0,5)$ und $Dv(0,1)$ der Füllmittel aus Mannitol (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten); $n = 3$.

Auch im Fall des Mannitol 35-Füllmittels wurde die initiale Partikelgröße, mit der nach einer Mischzeit von vier Minuten verglichen. Hier ist nur eine geringfügige Veränderung zu erkennen, von der keine negative Auswirkung auf die Kapselqualität zu erwarten ist.

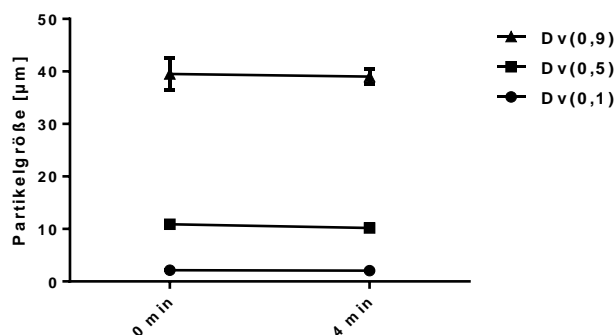


Abbildung 4-12: Einfluss der Mischzeit auf die Partikelgröße; $Dv(0,9)$, $Dv(0,5)$ und $Dv(0,1)$ der Füllmittel aus Mannitol 35; $n = 3$.

Betrachtet man die Schüttdichte, so nehmen diese mit steigender Mischzeit bei allen drei Füllmitteln zu. Dies würde dann problematisch werden, wenn lediglich die Schüttdichte des jeweiligen Füllmittels zur Bestimmung der zur Herstellung der Kapseln benötigten Masse verwendet würde. Letztendlich kann

dies dazu führen, dass das Pulvervolumen nach dem Mischvorgang zum Befüllen der Kapseln nicht mehr ausreichend wäre. Um diesen Verlust an Volumen zu kompensieren, wurde die Berechnung der Einwaage durch die Stampfdichte (beziehungsweise die komprimierte Dichte) des jeweiligen Füllmittels ergänzt.

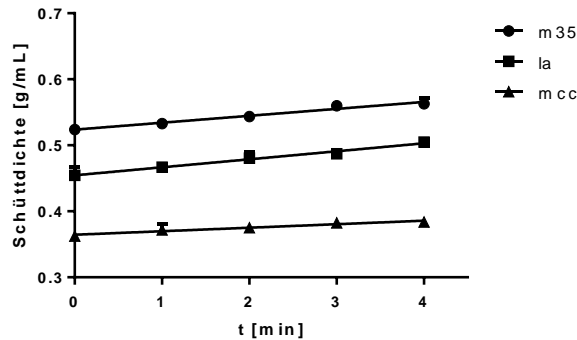


Abbildung 4-13: Einfluss der Mischzeit auf die Schüttdichte der Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3$.

4.2.4 Vergleich von Schütt- und Stampfdichte

Die Bestimmung der Schüttdichte erfolgte nach Probe 21 des DAC/NRF. Die Stampfdichte wurde analog zu der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode „2.9.34 Schütt- und Stampfdichte von Pulvern“ ermittelt (siehe Kapitel 3.4.2).

Abbildung 4-14 zeigt den Unterschied von Schütt- und Stampfdichte. Die größte Differenz geht hierbei von dem Füllmittel mit Lactose-Monohydrat aus, was bedeutet, dass sich dieses am stärksten verdichten lässt; die Dichte nimmt hierbei um 53,02 % zu. Betrachtet man den Unterschied zwischen der Schütt- und Stampfdichte des MCC-Füllmittels, zeigt sich, dass dieses unter Erschütterung mit einem Zuwachs von 24,26 % verhältnismäßig wenig komprimiert wird. Je mehr sich ein Pulver durch die Verarbeitung verdichtet, desto höher ist die benötigte Menge, um die Kapselunterhälften vollständig zu befüllen. Dies unterstreicht, dass insgesamt eine höhere Einwaage als diejenige, die sich aus der Schüttdichte ergibt, nötig ist, um eine korrekte Kapselherstellung zu ermöglichen.

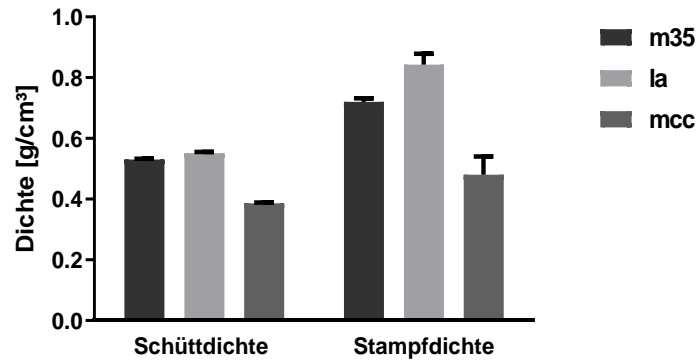


Abbildung 4-14: Schütt- und Stampfdichte der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$.

Der aus Schütt- und Stampfdichte errechenbare Hausner-Faktor ist ein Maß für die Fließeigenschaften eines Pulvers (Ph. Eur. 2020d). Je näher dieser am Wert 1 liegt, desto besser sind dessen Fließeigenschaften. Wie in Abbildung 4-15 zu erkennen ist, weisen alle Füllmittel einen Hausner-Faktor deutlich über 1 auf. Das Füllmittel aus MCC besitzt mit $1,24 \pm 0,16$ den niedrigsten Wert und kann als mittelmäßig bezeichnet werden (1,19 – 1,25; Ph. Eur. 2.9.36.). Die beiden anderen Füllmittel verfügen mit einem Hausner-Faktor von $1,35 \pm 0,047$ für Füllmittel aus Mannitol 35 und $1,53 \pm 0,065$ für Füllmittel aus Lactose-Monohydrat lediglich über schlechte bis sehr schlechte Fließeigenschaften.

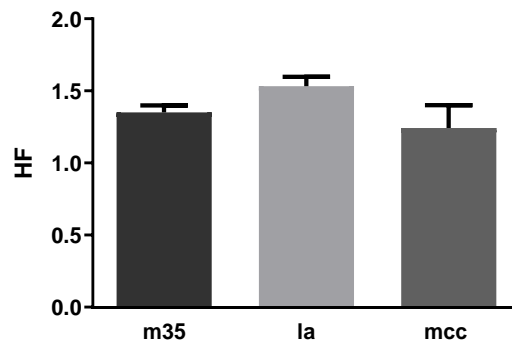


Abbildung 4-15: Hausner-Faktor der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$.

4.2.5 Vergleich von Schüttdichte und komprimierter Dichte

Vergleicht man die Schüttdichten der Füllmittel mit deren komprimierter Dichte, so zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der Stampfdichte. Das Pulver erfährt durch das Komprimieren mit dem Messingzylinder jedoch eine geringfügige Verdichtung. So nimmt die Dichte bei dem Lactose-Monohydrat-Füllmittel lediglich um 38,23 % und bei MCC um 12,80 % zu.

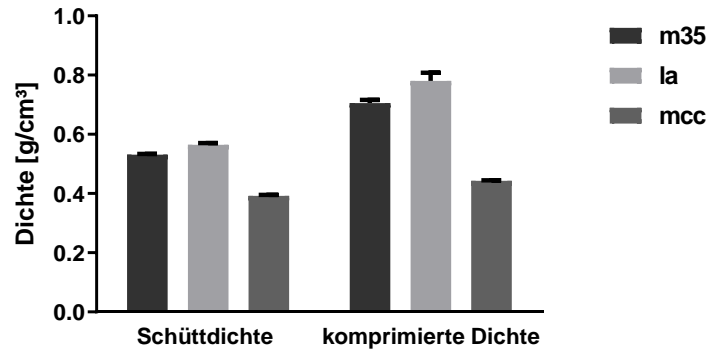


Abbildung 4-16: Schütt- und komprimierte Dichte der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$.

Die Bestimmung der komprimierten Dichte ist, verglichen mit der der Stampfdichte, ohne großen apparativen Aufwand auch in der Apotheke möglich. Ein Angleichen der in Kapitel 3.4.4 beschriebenen Formel an die komprimierte Dichte war somit sinnvoll. Um hierdurch ebenfalls eine adäquate Menge an Füllmittel zur Kapselherstellung zu erhalten, erwies sich ein Verhältnis von Schüttdichte zu komprimierter Dichte von 3:1 als zielführend. Die abgeänderte Formel ist der bisherigen Formel, welche die Stampfdichte miteinbezieht, aufgrund ihrer besseren Anwendbarkeit überlegen.

Der aus der komprimierten Dichte errechnete Hausner-Faktor (HF_{Komp}) ist Abbildung 4-17 zu entnehmen. Es zeigt sich ein ähnliches Bild wie bereits unter Kapitel 4.2.4 beschrieben. Das MCC-Füllmittel weist den niedrigsten Quotienten auf und ließ sich durch die Krafteinwirkung am wenigsten komprimieren. Der höchste Dichteunterschied ist bei dem Füllmittel aus Lactose-Monohydrat zu verzeichnen. Vergleicht man die Werte des modifizierten Hausner-Faktors (HF_{Komp}) mit denen aus der Literatur (1,12 – 1,18; Ph. Eur. 2.9.36.), so lässt sich für Füllmittel aus MCC mit einem Wert von $1,13 \pm 0,021$ ein gutes Fließverhalten annehmen. Die Fließigenschaften des Mannitol 35- beziehungsweise Lactose-Monohydrat-Füllmittels würden nach dieser Methode mäßig bis schlecht ausfallen. Die Aussagekraft ist allerdings aufgrund der zur Berechnung verwendeten komprimierten Dichte begrenzt.

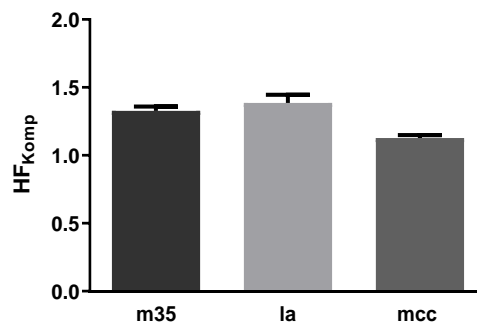


Abbildung 4-17: Hausner-Faktor_{Komp} der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$.

4.2.6 Reproduzierbarkeit der Methode zur Bestimmung der komprimierten Dichte

Um zu überprüfen, ob die Bestimmung der komprimierten Dichte, nach der in Kapitel 3.4.3 beschriebenen Methode unabhängig von der durchführenden Person vergleichbare Ergebnisse liefert, wurde durch jeweils vier Personen (P1 – P4) dreimal die Dichte mittels der erarbeiteten Methode bestimmt.

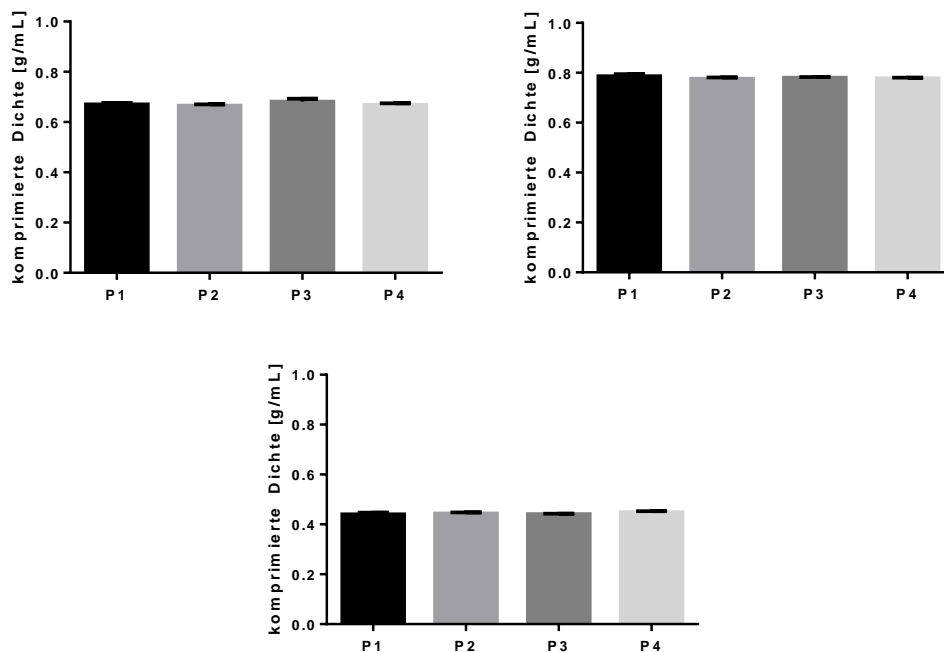


Abbildung 4-18: Ergebnisse der Reproduzierbarkeit der Methode zur Bestimmung der komprimierten Dichte; P1 – P4 entspricht den anonymisierten Probanden; Füllmittel aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten); $n = 3$.

Die Diagramme zeigen, dass alle Probanden beim Untersuchen der jeweiligen Füllmittel eine annähernd gleiche komprimierte Dichte erhielten. Um die Äquivalenz zu testen, wurde eine maximale Abweichung von 5% um den Mittelwert gewählt. Die Konfidenzintervalle (CI 90%) aller Versuchsreihen liegen innerhalb der gewählten Grenzen. Dies deutet darauf hin, dass die Methode unabhängig von der agierenden Person ein reproduzierbares Ergebnis liefert und somit zur Bestimmung der komprimierten Dichte angewendet werden kann.

4.2.7 Resultierende Füllmitteleinwaagen

Ziel der gravimetrischen Methode ist es, eine definierte Menge an Füllmittel für die Kapselherstellung einzuwiegen. Im folgenden Balkendiagramm sind die, aus Schütt- und Stampfdichte beziehungsweise komprimierter Dichte errechneten, benötigten Füllmittelmengen dargestellt. Es ist zu sehen, dass sich die Einwaagen, welche anhand der neu angepassten Formel (siehe Kapitel 3.4.5) bestimmt wurden, nicht von Füllmittelmengen, die aus der zuvor zur Berechnung herangezogenen Formel resultierten (siehe Kapitel 3.4.4), unterscheiden. Der Einbezug der komprimierten Dichte ist folglich eine mögliche Alternative, um die benötigte Menge an Füllmittel zu berechnen.

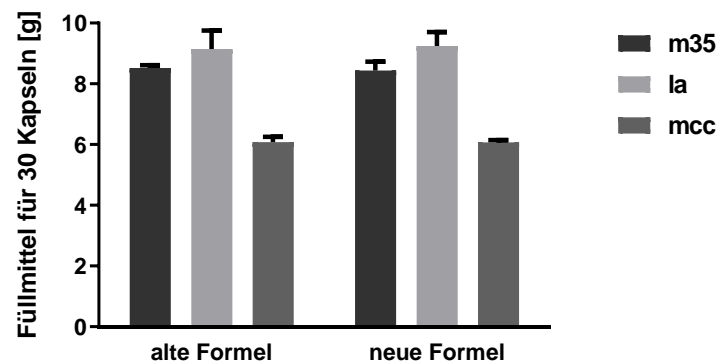


Abbildung 4-19: Errechnete Füllmittelmenge unter Einbezug der Stampfdichte (alte Formel) und der komprimierten Dichte (neue Formel); $n = 3$.

Weiterhin ist zu sehen, dass zur Herstellung von Kapseln mit Lactose-Monohydrat die größte Menge an Füllmittel benötigt wird. Ursache hierfür ist die hohe Schüttdichte des Füllmittels und die damit verbundene hohe Stampf- beziehungsweise komprimierte Dichte. Die Verwendung von MCC als Füllmittel setzt aufgrund der Tatsache, dass diese Parameter niedriger ausfallen, eine deutlich geringere Pulvereinwaage voraus.

4.3 Raman-Aufnahmen der Wirkstoff-Füllmittel-Mischungen

Um Aussagen über die resultierenden Mischungen von Wirkstoff und Füllmittel treffen zu können, wurden diese mittels Raman-Spektroskopie untersucht. Dies ermöglicht eine Beurteilung der Mischungsgüte und die Beobachtung, inwiefern sich interaktive Mischungen erzeugen lassen. Die untersuchten Pulvermischungen besaßen einen Wirkstoffanteil der analog zu den Mischungen war, also bei Hydrocortison entsprechend 1 mg pro Kapsel und bei allen übrigen Wirkstoffen entsprechend einer 2 mg Dosierung je Kapsel.

4.3.1 Hydrocortison

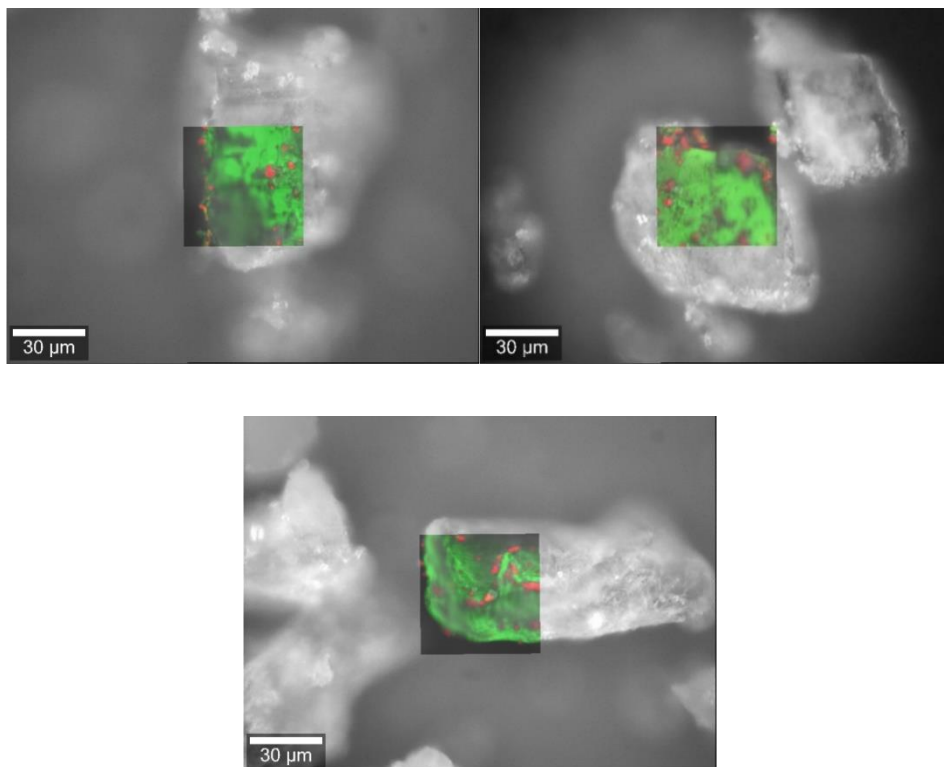


Abbildung 4-20: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus mikronisiertem Hydrocortison (rot) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten).

Die vorliegende Abbildung zeigt, dass sich das mikronisierte Hydrocortison fein auf der Füllstoffpartikeloberfläche anlagert. Für Hydrocortison lässt sich somit annehmen, dass dieses mit allen drei Füllmitteln eine interaktive Mischung bildet. Eine endgültige Aussage hierzu ist dennoch schwierig, da es sich auch bei den Raman-Aufnahmen nur um einen Ausschnitt aus dem gesamten Pulvergemisch handelt.

4.3.2 Enalaprilmaleat

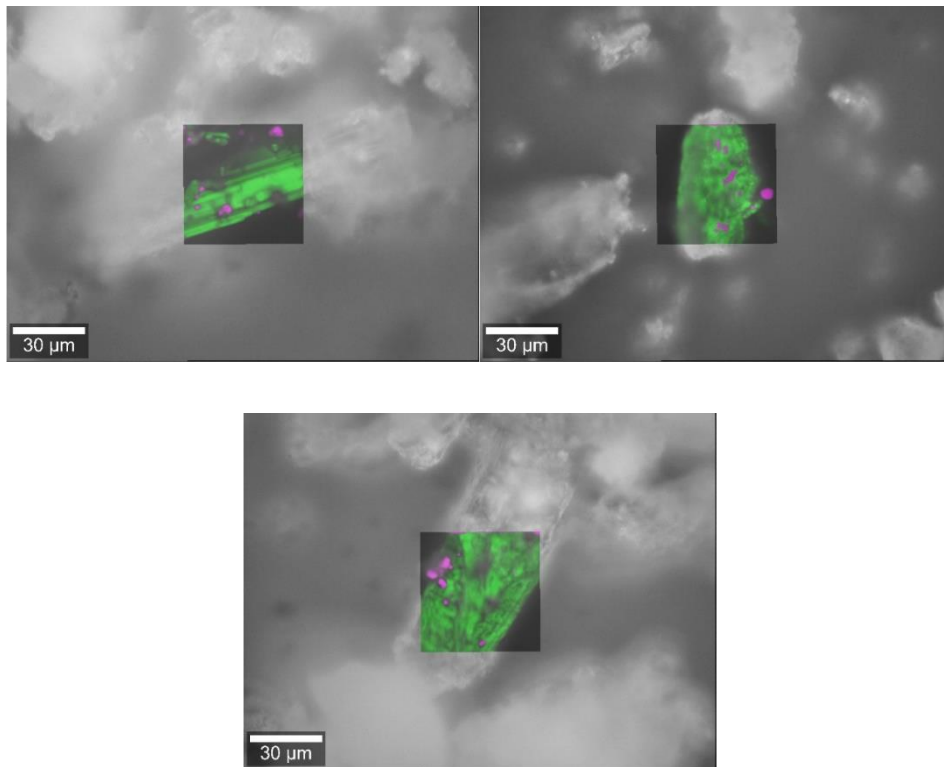


Abbildung 4-21: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus zerkleinertem Enalaprilmaleat (pink) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten).

Für die Raman-Aufnahmen mit zerkleinertem Enalaprilmaleat zeigt sich, dass der Wirkstoff auf der Oberfläche der Füllstoffpartikel anhaftet. Somit kann davon ausgegangen werden, dass durch die Zerkleinerung (siehe Kapitel 3.10) zumindest teilweise interaktive Mischungen generiert werden können. Die Aussagekraft ist jedoch limitiert, da lediglich Bildausschnitte analysiert wurden und somit die Möglichkeit besteht, dass auch weitere größere Partikel im Gemisch vorkommen.

4.3.3 Spironolacton

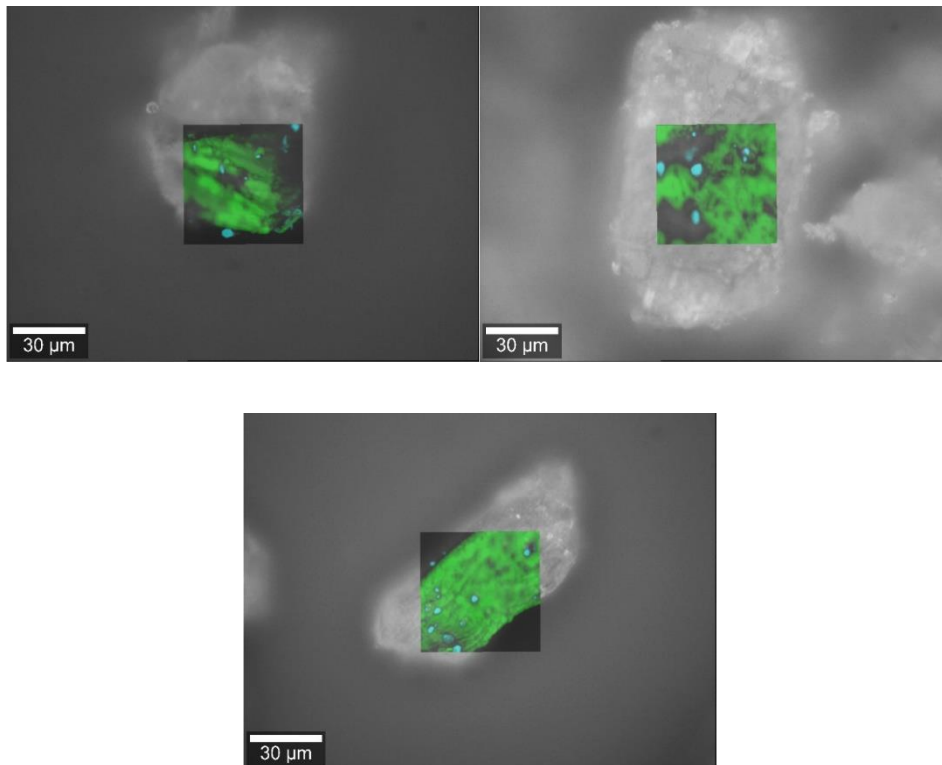


Abbildung 4-22: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus Spironolacton (türkis) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten).

In den Raman-Aufnahmen ist zu erkennen, dass sich der Wirkstoff Spironolacton auf den Füllstoffpartikeln anlagert. Es handelt sich bei den Mischungen mit den Füllmitteln aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC den Bildausschnitten zufolge zumindest teilweise um interaktive Mischungen. Die Wirkstoffagglomerate wurden durch den Mischprozess aufgetrennt und können so feiner verteilt auf den Füllstoffpartikeln anhaften.

4.3.4 Baclofen

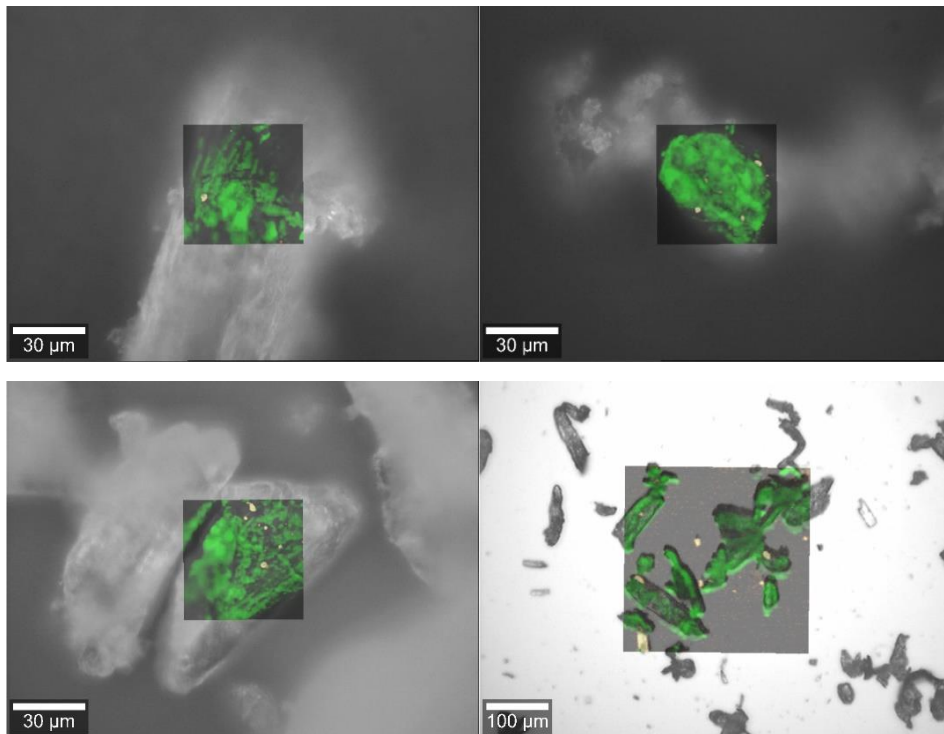


Abbildung 4-23: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus Baclofen (gelb) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (links unten) mit 40-facher Vergrößerung; 10-fache Vergrößerung des Gemischs aus Baclofen und MCC-Füllmittel (rechts unten).

Es ist gut erkennbar, dass der an den Füllstoffpartikeln adhärierte Anteil an Baclofen gering ist. Dies liegt an der Partikelgröße des Wirkstoffs, welcher mit einem $Dv(0,9)$ von 40 µm im Vergleich zu den zerkleinerten beziehungsweise mikronisierten Wirkstoffen doch verhältnismäßig groß ausfällt. Hierdurch kann sich weniger feines Material auf den Füllstoffpartikeln anlagern. Betrachtet man die 10-fach vergrößerte Raman-Aufnahme des Gemischs von MCC-Füllmittel mit Baclofen wird dies nochmals verdeutlicht.

4.4 Pulverhomogenität

Die Überprüfung der Pulverhomogenität beruht auf einer Veröffentlichung zu dem von der FDA im Jahre 2013 mittlerweile zurückgezogenen Dokument „FDA Draft Guidance Document for Industry, Powder Blends and Finished Dosage Units - Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment“. In der Nachveröffentlichung von Garcia et al. (2015) wird ein Vorschlag zur Beurteilung der Pulverhomogenität gemacht. Hierbei muss die relative Standardabweichung von den untersuchten Proben $\leq 3\%$ sein. Es ist jedoch vorgeschrieben, dass an zehn Positionen jeweils mindestens drei

Proben gezogen werden. Dies war im Falle der Pulveraufteilung mittels Riffelteiler und *Scoop-Sampling*-Methode aufgrund der angewandten Methodik der Probenauftrennung beziehungsweise des Probenzugs nicht möglich, weshalb pro Pulvermischung in der ersten Versuchsreihe nur acht Proben gezogen und beurteilt wurden.

Tabelle 4-2 zeigt eine Gegenüberstellung der Pulverteilung mittels *Scoop Sampling* und dem Riffelteiler für Pulvermischungen aus Hydrocortison und den Füllmitteln aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC zur Herstellung von Kapseln. Um geringfügige Abweichungen der Masse beim Probenzug auszugleichen, erfolgte eine Normierung des Wirkstoffgehalts über die Füllmittelmenge. Die unterschiedlichen Quotienten rühren daher, dass dieselben Pulvermischungen wie bei der Kapselherstellung untersucht wurden. Der Wirkstoffgehalt pro Menge an Füllmittel variiert demnach bei jeder Mischung.

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung der Pulverteilung mittels *Scoop Sampling* und unter Verwendung des Riffelteilers; $n = 3$.

		Mittelwert Verhältnis Wirkstoff/Pulvermenge [mg · g⁻¹]	S_{rel} [%]
m35	Riffelteiler	3,59	0,18
	Scoop	3,56	0,97
la	Riffelteiler	2,88	0,66
	Scoop	2,99	1,00
mcc	Riffelteiler	5,42	0,88
	Scoop	5,42	2,46
la (Turbula® 60 min)	Riffelteiler	3,41	16,76
mcc (Turbula® 60 min)	Riffelteiler	5,94	15,00

Zunächst wurde untersucht, ob beide Methoden hinsichtlich ihrer Ergebnisse vergleichbar sind. Hierfür wurde der in Abbildung 4-24 zu sehende Bland-Altman-Plot erstellt. Mit diesem lässt sich die Vergleichbarkeit von zwei verschiedenen Analysemethoden beurteilen (Bland und Altman 1986). In

einem Bland-Altman-Plot werden die Differenzen der gepaarten Messungen gegen deren Mittelwert aufgetragen. Die Differenzen der Messwerte müssen einer Normalverteilung folgen. Nach Bland und Altman sollten sich 95 % der Datenpunkte innerhalb der zweifachen (genauer 1,96-fach) Standardabweichung der Mittelwertdifferenz befinden (*Limits of Agreement*). Im Idealfall liegen die Differenzen der beiden Methoden bei null, da sie sich nicht unterscheiden. Da jedoch eine bestimmte Variabilität besteht, weisen die Werte einen gewissen Bias auf (siehe Mittelwert der Differenzen; Abb. 4-24) (Giavarina 2015). Eine Überprüfung, ob beide Methoden ein vergleichbares Ergebnis liefern, war im Falle der Versuche von Interesse, da die *Scoop-sampling*-Methode wesentlich schneller durchführbar ist.

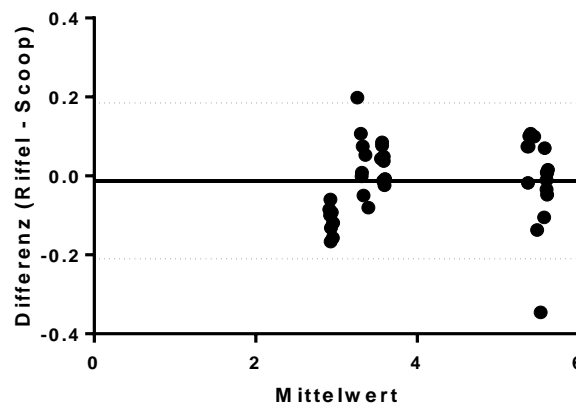


Abbildung 4-24: Bland-Altman-Plot der mittels *Scoop-sampling* und *Riffelteiler* untersuchten Pulvergemische, (---) oberes und unteres *Limit of Agreement*, (—) Mittelwert der Differenzen (*Riffelteiler* – *Scoop-sampling*).

Der Mittelwert der Differenzen liegt bei $-0,0123 \pm 0,101$ und schließt den Nullwert mit ein, weshalb sich die Methoden nicht signifikant unterscheiden. Der Shapiro-Wilk-Test bestätigt eine Normalverteilung der Werte ($\alpha = 0,05$; $p = 0,1017$). Gut ersichtlich ist, dass alle Werte, mit Ausnahme zweier Ausreißer, innerhalb der *Limits of Agreement* liegen. Der Ausreißer mit der größten Abweichung stellt die zuletzt gezogene Probe dar und kommt vermutlich durch eine geringe Entmischung des Pulvers im Rahmen des Probenzugs mit dem Löffel zustande. Die *Limits of Agreement* liegen im Vergleich zu den Absolutwerten sehr nah aneinander, was darauf schließen lässt, dass beide Methoden vergleichbare Ergebnisse liefern. Eine Teilchenpopulation liegt komplett unterhalb des Mittelwerts der Differenzen, was für eine leichte Diskrepanz bei niedrigen Verhältnissen von Wirkstoff zu Pulver spricht. Ein Trend ist bei den Messwerten nicht zu erkennen.

Wenn man die Gemische aus Tabelle 4-2 bezüglich der Pulverhomogenität untersucht, wird ersichtlich, dass keine der relativen Standardabweichungen den Grenzwert von 3 % überschreitet, weshalb die Pulver als homogen betrachtet werden können. Dies beweist, dass die Methode zum Mischen des

abzufüllenden Pulvers grundsätzlich geeignet ist. Das ist sehr wichtig, da nur durch ein homogenes Pulver eine einheitliche Dosierung des Wirkstoffs in den Kapseln gewährleistet werden kann. Diese Aussage wird durch die Korrelationskoeffizienten gestützt. Die Werte in den beiden letzten Zeilen von Tabelle 4-2 dienen als Beispiele für nicht homogene Pulver. In beiden Fällen wurden diese Pulvergemische mittels eines Turbula®-Mischers hergestellt. Dies unterstreicht, dass das Mischen im 3D-Schüttelmischer nicht ohne weitere Maßnahmen geeignet ist. Das Mischen in der Metallschale ist demnach zu bevorzugen und wurde nicht zuletzt wegen des Bezugs zur Herstellung in der Apotheke für diese Arbeit gewählt.

4.5 Qualitative Bewertung der hergestellten Kapseln

4.5.1 Kapseln mit Hydrocortison

Ziel dieses Kapitels war die Untersuchung von möglichen Mischmethoden zur Herstellung von Pulvermischungen der Füllmittel und Hydrocortison. Weiterhin wurden niedrig dosierte Hydrocortison-Kapseln in Anlehnung an die bereits vom DAC/NRF entwickelte Methode für pädiatrische Hydrocortison-Kapseln hergestellt und auf ihre Qualität sowie die während der Herstellung auftretenden Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht.

4.5.1.1 Beurteilung möglicher Mischmethoden

Es wurden Kapseln mit 1 mg Hydrocortison hergestellt. Zur Herstellung des abzufüllenden Pulvergemischs wurden zunächst unterschiedliche Mischmethoden angewandt. Hierzu zählt das Mischen im Turbula®-Mischer (t), im SpeedMixer® (s) und in einer Metallschale (m). Die Mischzeiten im SpeedMixer® betragen entweder eine (s1) oder fünf Minuten (s5). Im Turbula®-Mischer wurde 15 (t15) oder 60 Minuten (t60) gemischt.

Tabelle 4-3: Einfluss der Mischmethoden auf die Gehalts- und Masseneinheitlichkeit von Hydrocortison-Kapseln 1 mg; Chargengröße: 30 Kapseln; $n = 10$, $k = 2,4$.

	<i>Methode</i>	<i>AV</i>	<i>s_{rel} Gehalt [%]</i>	<i>s_{rel} Masse [%]</i>	<i>R²</i>
m35	m	10,56	1,78	0,948	0,50

	Methode	AV	<i>s_{rel}</i> Gehalt [%]	<i>s_{rel}</i> Masse [%]	R²
	s1	6,19	1,85	2,36	0,86
	s5	4,81	1,88	0,880	0,77
	t15	108,62	39,26	1,81	0,02
	t60	50,95	7,89	1,64	0,34
la	m	8,99	3,27	2,70	0,87
	s1	9,49	2,56	3,56	0,82
	s5	6,19	3,99	2,00	0,87
	t15	67,82	22,64	2,41	0,12
	t60	50,95	20,69	2,59	0,05
mcc	m	3,70	1,54	1,07	0,21
	s1	9,49	3,99	1,14	0,43
	s5	13,35	2,23	1,78	0,64
	t15	108,58	32,25	1,64	0,19
	t60	24,42	7,75	1,16	0,01

Tabelle 4-3 gibt den AV der mit dem jeweiligen Pulvergemisch hergestellten Kapseln sowie die relative Standardabweichung des Kapselgehalts an.

Der Tabelle kann entnommen werden, dass die Mischungen aus Metallschale (nach dem in Kapiteln 3.4.4 und 3.4.5 beschriebenen Mischvorgang) und SpeedMixer® Kapseln liefern, welche die Prüfung nach Ph. Eur. 2.9.40. bestehen (AV < 15). Es ist anzumerken, dass jeweils zehn Kapseln getestet wurden, weshalb ein k-Wert von 2,4 zur Berechnung verwendet wurde.

Betrachtet man die im Turbula®-Mischer generierten Füllmittel-Wirkstoff-Gemische, so wird ersichtlich, dass diese mit AVs deutlich über dem zugelassenen Grenzwert nicht zu akzeptablen Ergebnissen führen. Diese extremen AVs rühren daher, dass die relative Standardabweichung beim Gehalt zu hoch liegt (vergleiche Kapitel 4.4) und somit von einer inhomogenen Mischung auszugehen ist. Zwar lässt sich erkennen, dass bei einer Mischzeit von 60 Minuten im Vergleich zu 15 Minuten ein

homogeneres Pulvergemisch erzeugt werden kann; jedoch entspricht dies ebenfalls nicht den erforderlichen Qualitätsstandards.

Weiterhin sind die Massenabweichungen der Kapseln angegeben. Alle Kapseln wurden gleichmäßig befüllt. Das Ausmaß der Schwankungen im Wirkstoffgehalt der einzelnen Kapseln ist somit primär von der Pulverhomogenität abhängig. Es wird ersichtlich, dass die Mischmethoden m, s1 und s5 eine akzeptable Korrelation zwischen dem Gehalt und der zugehörigen Masse ausgeht. Einzig die Mischungen mit Füllmittel aus MCC aus Metallschale und SpeedMixer® mit einer Mischzeit von einer Minute besitzen trotz der bestandenen Prüfung einen geringen Zusammenhang bezüglich ihres Gehalts und der Masse.

Insgesamt erreicht man lediglich mit den Mischungen aus der Metallschale sowie aus dem SpeedMixer® akzeptable Ergebnisse. Die Mischzeit führt im Fall des Turbula®-Mischers nur zu einer geringen Verbesserung der Pulverhomogenität.

Das schlechte Abschneiden der Mischmethode mittels Turbula®-Mischer lässt sich durch die Partikelgröße des verwendeten Hydrocortisons erklären, welches wie bereits beschrieben aufgrund seiner Partikelgröße zur Agglomeratbildung neigt. Hoher Scherstress ist notwendig, um die gebildeten Agglomerate wieder aufzubrechen (Boer et al. 2012). Durch das aktive Mischen mit Pistill in der Metallschale und auch durch die beim SpeedMixer® im Mischgefäß enthaltenen Glaskugeln ist der Energieeintrag demnach höher als im, unter den genannten Einstellungen betriebenen, Taumelmischer, sodass die agglomerierten Wirkstoffpartikel hier nur unzureichend aufgetrennt wurden.

In der Apothekenpraxis ist im Regelfall nur die Mischmethode mit Pistill in der Metallschale beziehungsweise einem anderen geeigneten Mischgefäß umsetzbar. Weiterhin bergen Schermischer, wie beispielsweise der SpeedMixer®, aufgrund der starken Scherkräfte das Risiko, die Füllstoffpartikel zu zerkleinern (Lippold et al. 2017). Dies ist beim Vermischen in der Metallschale unwahrscheinlich, insofern drucklos gemischt wird.

4.5.1.2 Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und 10 % Zuschlag (n = 30)

Ziel der Untersuchung war es, Hydrocortison-Kapseln mit 1 mg Wirkstoff unter Zusatz eines zehnzehntigen Zuschlags herzustellen und die Qualität der Kapseln sowie die bei der Herstellung auftretenden Rückstände an den Arbeitsmaterialien zu ermitteln.

4.5.1.2.1 Füllmittel mit Mannitol 35

Mit dem Füllmittel aus Mannitol 35 (Standardfüllmittel) wurden drei Chargen à 30 Kapseln mit 1 mg Hydrocortison zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag hergestellt. Die Masse- und Gehaltsabweichungen vom Sollwert für diese drei Chargen sind in Abbildung 2-25 dargestellt. Die erste Charge weist einen leicht erhöhten Gehalt auf und die Abweichung der Kapselmassen fällt mit 2,01 % äußerst gering aus. Es ist weiterhin zu sehen, dass der Gehalt der Kapseln auf der unteren Seite des Kapselbretts im Vergleich zu den oberen etwas erniedrigt ist, was an einer leichten Minderbefüllung der Kapseln liegt. Dies hat jedoch keine relevante Auswirkung auf die Qualität der Kapseln, welche die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts mit einem AV von 4,41 bestehen. Charge Nr. 2 hat bezüglich des Kapselgehalts eine höhere Abweichung, was durch einen stark erhöhten Gehalt in Kapsel Nr. 22 und 24 zustande kommt. Die relative Massenabweichung fällt im Vergleich wider Erwarten gering aus. Da der mittlere Gehalt dennoch sehr nahe am Zielwert von 1 mg liegt, besteht diese Charge dennoch die Gehalts-Prüfung. Die dritte Charge aus dieser Reihe besitzt einen leicht erhöhten Gehalt, der nahe dem Sollwert liegt. Allerdings weisen die Kapseln der oberen Hälfte des Kapselbretts im Durchschnitt einen signifikant höheren Gehalt (ungepaarter t-Test; $p < 0,0001$) auf, was für eine Entmischung des Pulvers während der Befüllung spricht. Diese Entmischung lässt sich andererseits durch den leicht geringeren Befüllungsgrad der Kapseln der unteren Hälfte des Kapselbretts erklären. Dennoch gilt auch in diesem Fall mit einem AV von 6,10 die Qualität der Kapseln hinsichtlich des Gehalts als gesichert.

Der Pulververlust liegt bei allen drei Chargen über dem von DAC/NRF empfohlenen Richtwert, was allerdings die Kapselqualität nicht negativ beeinflusst. Die relative Standardabweichung des Quotienten aus Gehalt und Masse ist für die Chargen 1 und 3 niedrig, was für eine gute Korrelation zwischen Kapselgehalt und -masse spricht. Charge Nr. 2 weist einen geringeren Zusammenhang auf. Ein Wirkstoffzuschlag von 7,5 % scheint ausreichend zu sein.

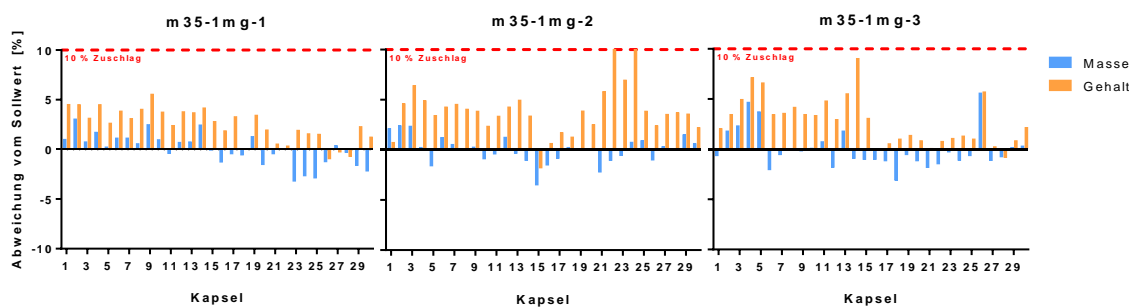


Abbildung 4-25: Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-4: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulver- verlust [%]	<i>S_{rel}</i> Massen- abwei- chung [%]	<i>S_{rel}</i> Gehalt [%]	Mittlerer Kapsel- gehalt [mg]	<i>S_{rel}</i> Gehalt/ Masse [%]
1	4,41	3,43	2,01	1,67	1,02	1,42
2	9,54	3,53	1,46	3,31	1,04	3,29
3	6,10	4,06	2,56	2,34	1,03	1,89

4.5.1.2.2 Füllmittel mit Lactose-Monohydrat

Es wurden drei Chargen mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel und einen Sollgehalt von 1 mg Hydrocortison hergestellt (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag). Abbildung 4-26 zeigt das Ergebnis der Gehalts- und Massenbestimmung für diese Kapseln. Charge 1 weist einen durchschnittlichen Gehalt von 1,02 mg auf, wobei die Kapseln der oberen Hälfte des Kapselbretts einen etwas höheren Gehalt haben als die der unteren. Dies kommt durch die stärkere Befüllung des oberen Abschnitts zustande, wobei diese nur geringfügig ist, was sich in der relativen Massenabweichung von lediglich 2,17 % widerspiegelt. Charge Nr. 2 besitzt eine kaum ausgeprägte Streuung der Gehalte um den Sollwert von 1 mg. Die Massen der einzelnen Kapselinhalte sind ebenfalls einheitlich, was Tabelle 4-5 zu entnehmen ist. Mit einem AV von 4,78 gilt die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts als bestanden. Betrachtet man das Diagramm von Charge Nr. 3, so zeichnet sich ein leichter Mindergehalt der Kapseln ab, welcher mit 0,98 mg jedoch nicht stark vom Zielgehalt abweicht. Die Abweichung des Wirkstoffgehalts sowie die des Kapselinhalts fällt mit 1,51 beziehungsweise 0,98 % äußerst gering aus, weshalb hier ein sehr kleiner AV von 3,16 zu verzeichnen ist. Der Pulververlust war in allen drei Fällen akzeptabel. Die relative Standardabweichung des Quotienten aus Gehalt und Masse ist für alle drei Chargen sehr niedrig, was für einen guten Zusammenhang zwischen Kapselgehalt und -masse und somit für ein homogenes Pulver spricht.

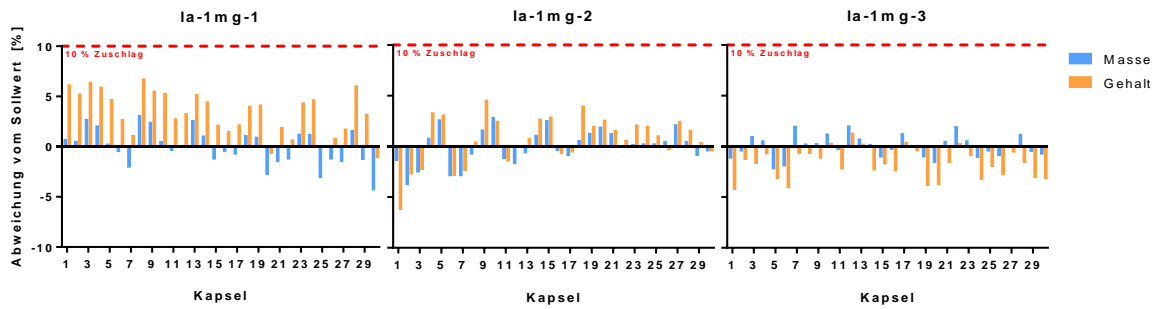


Abbildung 4-26: Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-5: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	6,31	2,34	2,17	2,15	1,03	0,81
2	4,78	2,47	1,82	2,37	1,01	1,42
3	3,16	2,81	0,92	1,51	0,98	0,83

4.5.1.2.3 Füllmittel mit MCC

Mit MCC-Füllmittel wurden drei Chargen mit 1 mg Hydrocortison pro Kapsel (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag) hergestellt. Die Chargen zeigen ein unterschiedliches Bild. Charge Nr. 1 besitzt einen stark erhöhten Gehalt, der nahe an dem mit zehnpromigen Wirkstoffzuschlag möglichen Gehalt liegt. Als Grund hierfür kommt der mit 1,48 % äußerst gering ausfallende Pulververlust in Frage. Weiterhin ist die Streuung der Gehalte nicht stark ausgeprägt; ebenso wenig ist der Kapselinhalt mit einer relativen Abweichung von 1,25 % markant. Es ergibt sich ein AV von 9,13, weshalb die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit als bestanden gilt. Bei Chargen Nr. 2 und Nr. 3 ist der Pulververlust höher, was die Gehalte unterhalb des Zielwerts von 1 mg erklärt. Die zweite Charge weist mit 0,97 mg im Durchschnitt nur unwesentlich weniger Hydrocortison als vorgesehen auf. Mit 6,85 % ist bei Charge Nr. 3 der Pulververlust jedoch deutlich zu hoch, was sich in den unterdosierten Kapseln widerspiegelt. Zudem weist diese Charge mit 3,93 % die höchste Abweichung der enthaltenen Menge an Hydrocortison in dieser Versuchsreihe auf. Der AV liegt hingegen in allen Fällen unter 15, weshalb die

Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts als bestanden gilt. Es lässt sich für alle drei Chargen ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Kapselgehalt und -masse erkennen.

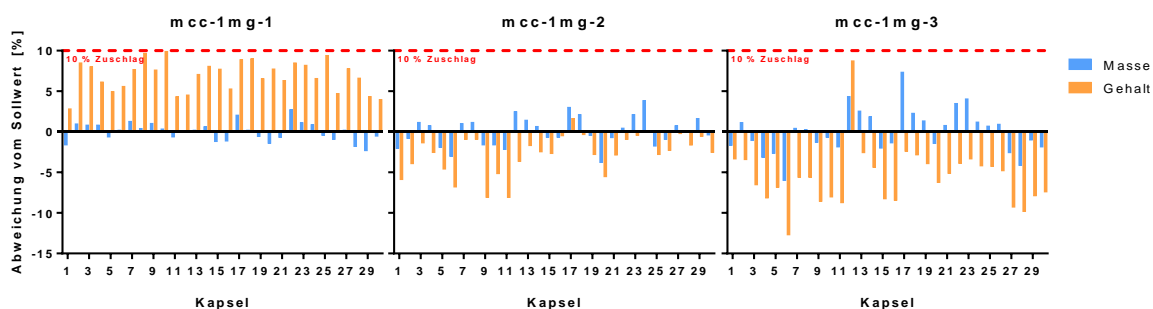


Abbildung 4-27: Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-6: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	9,13	1,48	1,25	1,76	1,07	1,47
2	6,05	3,88	1,97	2,50	0,97	1,55
3	11,51	6,85	2,33	3,93	0,94	2,42

4.5.1.3 Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und 10 % Zuschlag (n = 60)

Die Ansatzgröße wurde von 30 auf 60 Kapseln erhöht. Die Herstellung erfolgte analog zu der von 30 Kapseln, wobei zum Befüllen ein größeres Kapselfüllgerät, welches 60 Kapseln fasst, verwendet wurde.

4.5.1.3.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Es wurden drei Chargen mit Mannitol 35-Füllmittel und einem Gehalt von 1 mg Hydrocortison pro Kapsel hergestellt (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag). Charge Nr. 1 besitzt eine starke Abweichung der einzelnen Kapselgehälte. Der durchschnittliche Gehalt liegt mit 1,04 mg pro Kapsel allerdings nahe am

Sollwert. Die leichte Überdosierung von Hydrocortison lässt sich durch den niedrigen Pulververlust von 2,21 % erklären. Trotz der verhältnismäßig hohen Streuung des Wirkstoffgehalts, erzielt diese Charge einen AV < 15 und erfüllt somit alle Qualitätsparameter. Die zweite Charge dieser Versuchsreihe zeigt ebenfalls einen erhöhten Gehalt, der jedoch weniger stark ausgeprägt ist als der der vorherigen Charge. Der durchschnittliche Gehalt liegt mit 1,03 mg etwas über dem Zielwert, was am geringen Pulververlust von 1,86 % liegt. Charge Nr. 3 besitzt eine geringe Abweichung bezüglich des Kapselinhalts und auch der Wirkstoffgehalt streut nur wenig. Allerdings verringert sich hier die abgefüllte Pulvermenge von der oberen zur unteren Hälfte des Kapselbretts. Folglich steigt auch der Gehalt leicht an. Da dieser den Sollwert an Hydrocortison pro Kapsel mit einer durchschnittlichen Dosis von 1,01 mg sehr gut trifft, liegt der AV deutlich unter 15. Betrachtet man die relative Standardabweichung des Quotienten aus Kapselgehalt und -masse für alle drei Chargen, so zeigt sich für die Chargen Nr. 2 und Nr. 3 ein niedriger Wert und somit ein guter Zusammenhang. Bei der ersten Charge liegt der Wert deutlich höher, was an der hohen Abweichung der einzelnen Gehalte liegt und auf eine unzureichende Mischungsgüte schließen lässt.

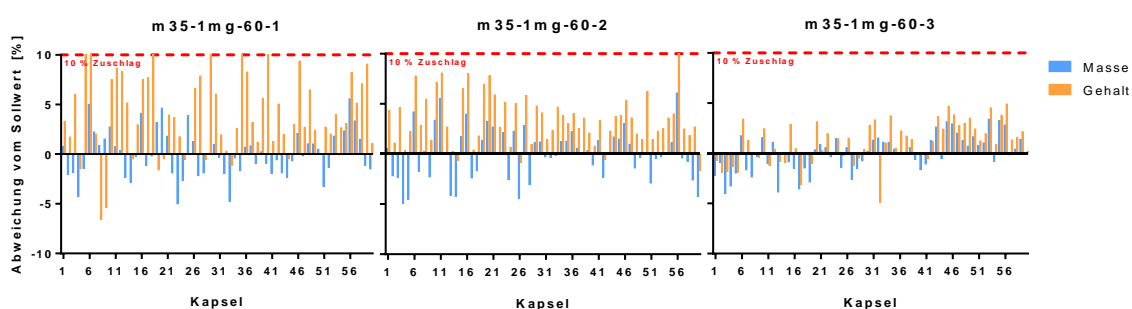


Abbildung 4-28: Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Tabelle 4-7: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	11,70	2,21	1,84	4,29	1,04	4,34
2	6,88	1,86	2,42	2,43	1,03	1,38
3	4,04	2,35	1,50	2,99	1,01	1,46

4.5.1.3.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Im Folgenden sollen die Kapseln beschrieben werden, die mit Lactose-Monohydrat als Füllmittel und einem Sollgehalt von 1 mg Hydrocortison hergestellt wurden (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag). Alle drei Chargen entsprechen der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts, was ein Blick in Tabelle 4-8 verdeutlicht. Zwar besitzt die erste Charge mit 1,05 mg API pro Kapsel einen etwas erhöhten Gehalt, jedoch steht dieser in Zusammenhang mit dem gering ausfallenden Pulververlust von 1,35 %. Betrachtet man das zugehörige Diagramm, fällt auf, dass die Gehalte verhältnismäßig stark streuen, was den zugehörigen AV in die Höhe treibt. Die Kapseln sind einheitlich befüllt, was s_{rel} der Massenabweichung mit einem Wert von 1,22 % bestätigt. Charge Nr. 2 besitzt, ebenso wie Charge Nr. 3, Kapseln, die mit 1,02 mg nahezu dem Sollgehalt entsprechen. Der Pulververlust fällt in beiden Fällen mit 1,50 beziehungsweise 1,46 % niedrig aus, was die geringe Diskrepanz in Richtung des zehnzehntigen Wirkstoffzuschlags erklärt. Insgesamt sind die Abweichungen der Gehalte beider Chargen nur geringfügig, weshalb hier jeweils ein AV von 5,05 beziehungsweise 4,83 erzielt wird. Die relative Standardabweichung des Quotienten aus Gehalt und Masse liegt für Charge Nr. 1 fast doppelt so hoch wie bei den Chargen 2 und 3. Es lässt sich davon ausgehen, dass das Pulvergemisch in den letzteren beiden Chargen von höherer Mischungsgüte ist als bei Charge 1.

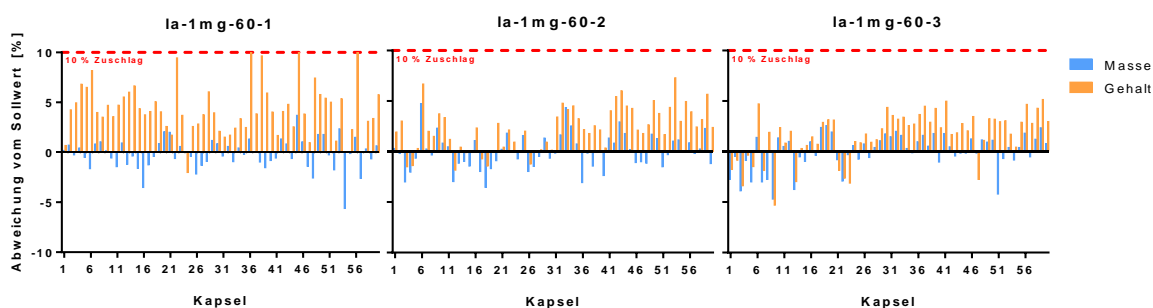


Abbildung 4-29: Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-8: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	9,62	1,35	1,22	3,17	1,05	3,05

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
2	5,05	1,50	2,25	2,09	1,02	1,19
3	4,83	1,46	2,23	2,32	1,02	1,62

4.5.1.3.3 Füllmittel aus MCC

Dieses Kapitel behandelt die mit MCC-Füllmittel hergestellten Kapseln mit einer Chargengröße von 60 Kapseln und einem Wirkstoffgehalt von 1 mg. Es wurde ein Produktionszuschlag von 10 % Hydrocortison veranschlagt. Bei der in Abbildung 4-30 gezeigten ersten Charge fällt eine starke Abweichung der Gehalte einiger Kapseln auf, was sich auch in einer s_{rel} des Wirkstoffgehalts von 3,37 % niederschlägt. Da der mittlere Kapselgehalt mit 1,04 mg nicht weit entfernt des Sollwerts von 1,0 mg liegt, lässt sich dennoch ein AV von 9,84 und damit < 15 erzielen. Der Pulververlust liegt mit 1,84 % unter dem angesetzten Grenzwert von 3 %. Ebenso gelten die Kapseln mit einer relativen Abweichung von 1,85 % als einheitlich befüllt, wobei wie bereits beschrieben, der Gehalt einiger Kapseln stärker abweicht. Dies lässt sich nur auf eine Inhomogenität im Pulvergemisch zurückführen. Charge Nr. 2 weist eine Überdosierung aller Kapseln auf. Das liegt an einem äußerst geringen Pulververlust von 0,76 %. Weiterhin ist im Diagramm deutlich zu erkennen, dass sich der Grad der Kapselbefüllung von der oberen zur unteren Hälfte des Kapselbretts erhöht. So ist die enthaltene Pulvermenge der ersten 30 Kapseln im Durchschnitt signifikant niedriger (Welch's t-Test; $p < 0,0001$), als die der folgenden 30 Kapseln. Einerseits kann dies von einer leichten Neigung der Lochplatte des Kapselbretts herrühren, andererseits ist auch eine Abweichung beim Befüllen der Kapseln möglich. Die Kapselmassen weichen insgesamt jedoch nicht übermäßig stark vom Sollwert ab (Massenabweichung < 5 %), weshalb dieser Punkt zu vernachlässigen ist. Der AV liegt mit 9,37 in einem noch akzeptablen Bereich. Betrachtet man die dritte Charge, weist diese ein ähnliches Bild auf wie die vorherige Charge, wobei der Anstieg von Gehalt und enthaltener Pulvermenge über das Kapselbrett hinweg stärker ausgeprägt ist. Der durchschnittliche Kapselgehalt liegt nahe dem zehnpromzentigen Zuschlag, was insgesamt am geringen Pulververlust von 0,78 % liegt. Der AV nimmt aufgrund der starken Verschiebung und Höhe des Gehalts einen Wert von 12,44 an und besteht somit die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Tabelle 4-9 lässt sich entnehmen, dass vor allem die Mischungsgüte der letzten zwei Chargen äußerst

zufriedenstellend ist. Die relative Standardabweichung des Quotienten aus Gehalt und Masse bei Charge Nr. 1 weist einen vergleichsweise hohen Wert auf.

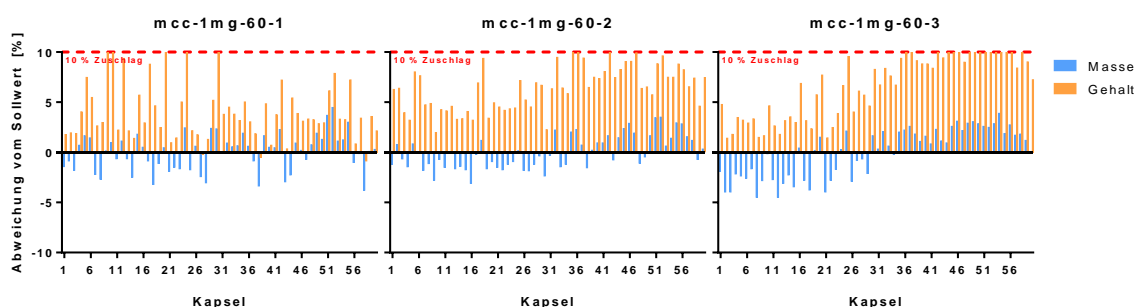


Abbildung 4-30: Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat- Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-9: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	9,84	1,86	1,85	3,37	1,04	2,82
2	9,37	0,76	1,75	2,08	1,06	1,07
3	12,44	0,78	2,55	3,27	1,07	1,06

4.5.1.4 Bei der Herstellung von Hydrocortison-Kapseln auftretender Wirkstoffverlust

Um zu untersuchen, bei welchen Schritten der Kapselherstellung und durch welche damit verbundenen Gerätschaften Pulververlust auftritt, wurden die anhaftenden Wirkstoffrückstände ermittelt. Weiterhin wurde untersucht, inwiefern sich die Rückstände bei unterschiedlicher Chargengröße beziehungsweise Wirkstoffdosis unterscheiden und ob diese vom verwendeten Füllmittel abhängig sind.

4.5.1.4.1 Vergleich des Wirkstoffverlusts in Abhängigkeit der Chargengröße

Abbildung 4-31 zeigt den bei der Herstellung von Hydrocortison-Kapseln in einer Dosierung von 1 mg auftretenden Wirkstoffverlust in Abhängigkeit der Chargengröße und der verwendeten Füllmittel.

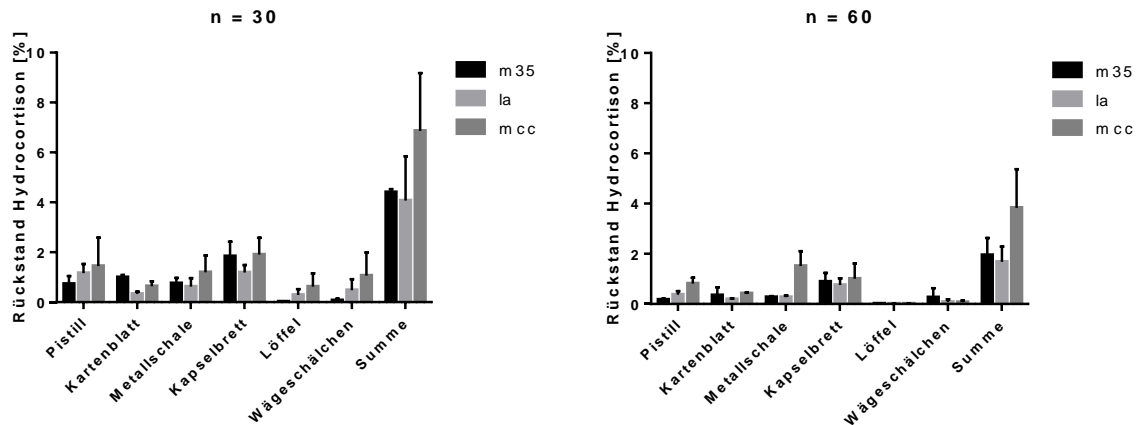


Abbildung 4-31: Bei der Herstellung von Kapseln mit 1 mg Hydrocortison auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien bezogen auf die initiale Gesamteinwaage; Chargengröße 30 Kapseln (links), 60 Kapseln (rechts); n = 3.

Die höchsten Wirkstoffrückstände sind für alle drei Füllmittel mitunter am Kapselbrett zu beobachten. Dies war auch zu erwarten, da das Kapselbrett von den verwendeten Arbeitsmaterialien die größte Oberfläche aufweist, an der das Pulver adhären kann. Weiterhin verfügt es über zahlreiche Vertiefungen, die wiederum ein Risiko für den Verlust von Wirkstoff-Füllmittelgemisch darstellen. Vor allem das Pistill, aber auch Kartenblatt und Metallschale, welche zum Herstellen der Pulvermischung verwendet wurden, zeigen ebenfalls hohe Rückstände an Hydrocortison. Ausgenommen hiervon ist der Hydrocortison-Rückstand an der Metallschale bei der Herstellung des Gemischs für den Ansatz von 60 Kapseln, welcher für diese Versuchsreihe sogar über dem Rückstand auf dem Kapselbrett liegt. Grund hierfür können Gebrauchsspuren in der Metallschale oder eine unzureichende den Wirkstoff schützende „Sandwich-Struktur“ (API umschlossen von zwei Schichten Füllmittel) vor dem Mischen sein. An dem zum Transferieren des fertigen Wirkstoff-Füllmittelgemischs auf das Kapselbrett verwendete Löffel verbleiben nur geringe Wirkstoffrückstände.

Es zeigt sich zudem, dass bei der Verwendung von MCC-Füllmittel anteilig der meiste Wirkstoff verloren geht. Dem Diagramm nach kann dies über 6 % der initialen Wirkstoffmenge und somit einen beträchtlichen Anteil des Zuschlags ausmachen. Dies widerspricht jedoch den Beobachtungen aus Kapitel 4.5.1.2 und 4.5.1.3, welchen zufolge die mit MCC-Füllmittel hergestellten Kapseln in vier von sechs Fällen einen deutlich erhöhten Gehalt aufwiesen.

Weiterhin lässt sich beobachten, dass mit einem größeren Ansatz anteilig weniger Hydrocortison beispielweise am Pistill und bei der Abfüllung auf dem Kapselbrett verloren geht. Insgesamt verbleiben lediglich 2 – 4 % der initialen Wirkstoffmenge an den Arbeitsmaterialien. Dies kann mit einer gewissen Absättigung der jeweiligen Geräteoberfläche begründet werden. Erwähnt werden muss zudem, dass die Pulververluste aller Chargen mit 60 Kapseln (siehe Kapitel 4.5.1.3) außerordentlich niedrig ausgefallen sind.

Es zeichnet sich ab, dass bei der Verwendung von Füllmittel aus Lactose-Monohydrat der Wirkstoffverlust am geringsten ausfällt.

Die Rückstände an den Wägeschälchen sind unabhängig vom verwendeten Füllmittel und lediglich zur Überprüfung des Verlusts aufgeführt.

4.5.1.5 Fazit

Insgesamt zeigt sich, dass die qualitativ gesicherte Herstellung von Hydrocortison-Kapseln in einer Dosierung von 1 mg in Chargengrößen von 30 und 60 Kapseln problemlos erfolgen kann. Jedoch ist zu beachten, dass beim Herstellen der Pulvermischung sowie bei der Kapselbefüllung größte Sorgfalt geboten ist, damit unnötige Pulververluste und damit das Risiko einer Unterdosierung vermieden werden können. Weiterhin zeichnet sich ab, dass mit dem Füllmittel aus Lactose-Monohydrat die besten Ergebnisse hinsichtlich der AVs, der Masseneinheitlichkeit sowie des Pulver- und Wirkstoffverlusts erzielt werden können. Eine starke Überdosierung kann bei vier von sechs Chargen mit MCC-Füllmittel beobachtet werden, wobei paradoxerweise hier die höchsten Wirkstoffrückstände ermittelt wurden. Dennoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass der 10 %-Zuschlag hier unter Umständen grenzwertig hoch ist.

Neumann et al. (2017) beschrieben zahlreiche qualitative Mängel bei rezepturmäßig hergestellten Hydrocortison-Kapseln. Diese Erkenntnis deckt sich hinsichtlich des Gehalts nicht mit den Erkenntnissen bei den hier hergestellten Kapseln.

4.5.2 Kapseln mit Enalaprilmaleat

Ziel war es, niedrig dosierte Enalaprilmaleat-Kapseln herzustellen und die Qualität in Abhängigkeit der Partikelgröße des Wirkstoffs und des Vorhandenseins eines Wirkstoffzuschlags zu ermitteln. Weiterhin

wurde der Einfluss der Chargengröße ($n = 30$ und $n = 60$) untersucht. Zudem sollten die während der Herstellung auftretenden Wirkstoffrückstände untersucht werden.

4.5.2.1 Kapseln mit 1,5 mg unzerkleinertem Enalaprilmaleat und 10 % Zuschlag (n = 30)

Ziel der Untersuchung war es, Enalaprilmaleat-Kapseln mit 1,5 mg Wirkstoff unter Zusatz eines zehnpromzentigen Zuschlags herzustellen und die Qualität der Kapseln sowie die bei der Herstellung auftretenden Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien zu ermitteln. Die Chargengröße beträgt 30 Kapseln. Bei dem verwendeten Enalaprilmaleat handelt es sich um den in Kapitel 4.1.1.2 beschriebenen API, der handelsüblich als mikrofeines Pulver nicht angeboten wird.

4.5.2.1.1 Füllmittel aus Mannitol 35

In diesem Kapitel werden die mit Mannitol 35-Füllmittel und unter Verwendungen von 10 % Wirkstoffzuschlag hergestellten Enalapril-Kapselchargen mit 1,5 mg Wirkstoff behandelt. Bei Charge Nr. 1 kam es zu keinem nennenswerten Wirkstoffverlust, was sich in einem stark erhöhten Kapselgehalt widerspiegelt. Dieses Phänomen lässt sich bei Chargen Nr. 2 und Nr. 3 nicht beobachten. Charge Nr. 2 weist einen geringfügig erhöhten Gehalt auf, wohingegen Charge Nr. 3 unterdosiert ist.

Betrachtet man Tabelle 4-10 so wird klar, dass der erhöhte Kapselgehalt von Charge Nr. 1 und Charge Nr. 2 einem geringen Pulververlust während der Herstellung geschuldet ist. Charge Nr. 3 hat im Gegenzug mit 4,19 % einen hohen Massenverlust, wodurch der Gesamtgehalt letztlich sinkt.

Die AVs der drei Chargen liegen mit Ausnahme der ersten Charge unter dem kritischen Wert von 15. Dieser „Ausreißer“ kam durch die bereits genannten Gründe zustande, da in die Berechnung des AV der Sollwert der Dosierung eingeht. Dieser kann aufgrund des Produktionszuschlags bei geringen Wirkstoffverlusten schnell überschritten werden.

Die Kapseln sind insgesamt einheitlich befüllt, was sich auch durch die niedrige relative Standardabweichung der Masse zeigt.

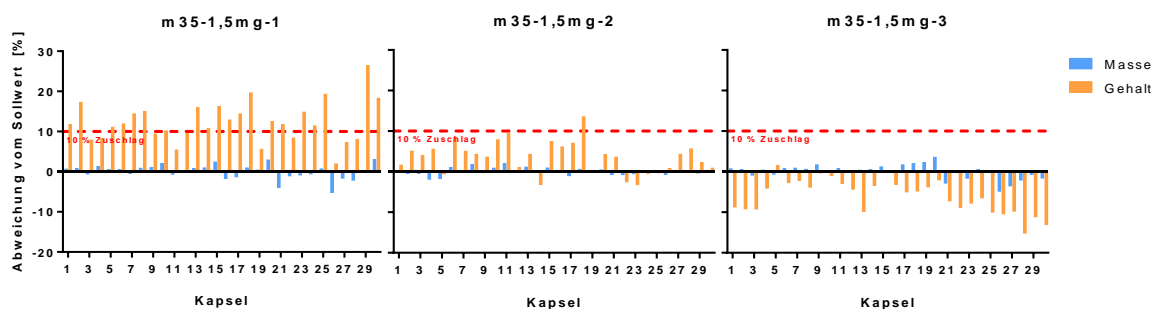


Abbildung 4-32: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-10: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	20,80	2,50	1,40	4,58	1,68	4,08
2	9,79	1,36	0,62	3,75	1,55	3,46
3	12,72	4,19	1,42	4,41	1,41	3,71

4.5.2.1.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die drei Diagramme in Abbildung 4-33 zeigen jeweils die hergestellten Kapseln mit 1,5 mg (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag) ungemahlenem Enalaprilmaleat, welches mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel verarbeitet wurde. Es ist eine Überdosierung der hergestellten Kapseln zu erkennen. Bei Charge Nr. 1 deutet die Zunahme des Gehalts der Kapseln in der unteren Hälfte des Kapselbretts auf eine verstärkte Entmischung des Pulvers hin, da die Kapselmasse im Gegenzug nahezu gleich bleibt. Die folgenden zwei Chargen weisen ebenfalls einen erhöhten Gehalt auf, liegen jedoch mit den Tabelle 4-11 zu entnehmenden AV von 13,96 und 9,23 noch im Akzeptanzbereich des Europäischen Arzneibuchs. Der hohe Gehalt in allen drei Fällen lässt sich durch den jeweils äußerst geringen Pulververlust erklären. Die Schwankungen im Wirkstoffgehalt bei Charge Nr. 1 in Verbindung mit dessen Höhe sind der Grund, dass diese Charge die Prüfung mit einem AV von über 15 nicht besteht.

Die relative Standardabweichung der Kapselmasse liegt in allen Fällen unter 5 %, weshalb die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse als bestanden angesehen werden kann.

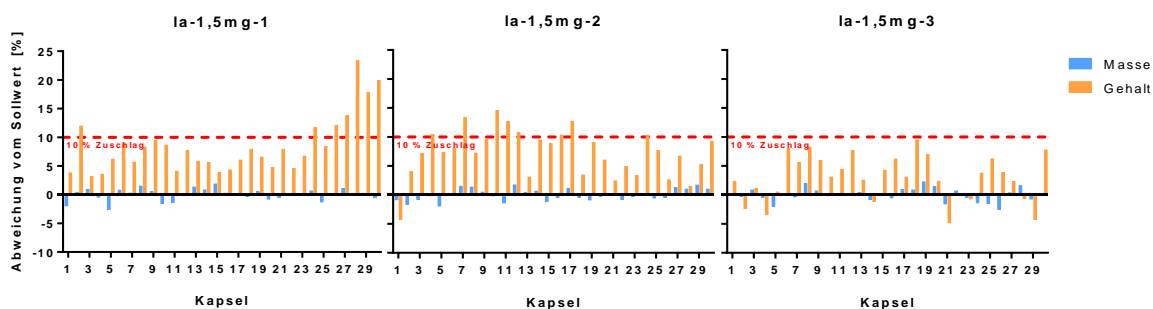


Abbildung 4-33: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-11: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	16,78	1,58	1,00	4,56	1,63	4,57
2	13,96	1,47	0,73	3,83	1,61	3,78
3	9,23	2,68	0,97	3,79	1,54	3,61

4.5.2.1.3 Füllmittel aus MCC

Abbildung 4-34 stellt die drei Chargen der mit dem MCC-Füllmittel hergestellten Kapseln in einer Dosierung von 1,5 mg (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag) dar.

Charge Nr. 1 zeigt einen stark erhöhten Gesamtgehalt, der sich durch den zehnzehntigen Wirkstoffzuschlag in Verbindung mit dem in Tabelle 4-12 zu sehenden niedrigen Pulververlust erklären lässt. Die Prüfung auf Einheitlichkeit des Gehalts gilt mit einem AV von 17,95 als nicht bestanden. Betrachtet man Charge Nr. 2, so ist ebenfalls ein erhöhter Gehalt zu verzeichnen, welcher in Verbindung mit der starken Streuung der Einzelwerte wiederum dazu führt, dass auch diese Charge den geforderten Qualitätsparametern nicht standhalten kann. Einzig und allein Charge Nr. 3 aus dieser Füllmittelreihe erreicht die formalen Qualitätsanforderungen gänzlich, wobei der Kapselgehalt auch in diesem Fall stark streut. Bezüglich des Pulververlusts und der relativen Abweichung der Kapselmasse lassen sich keinerlei Beanstandungen machen.

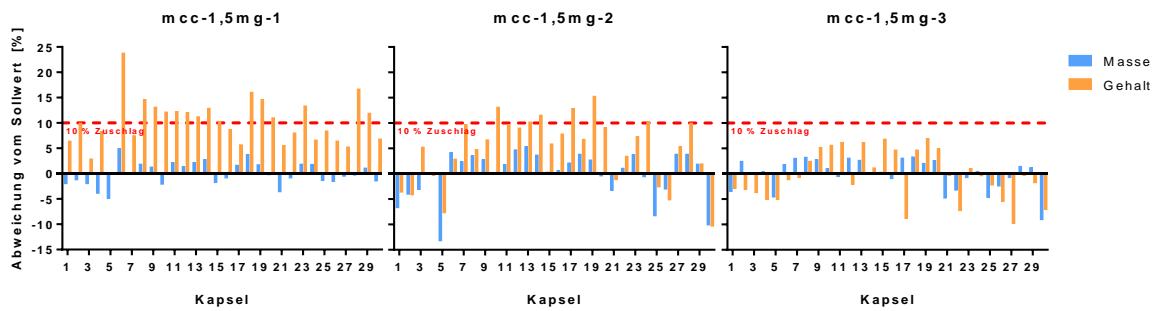


Abbildung 4-34: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-12: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	17,95	1,76	1,64	4,25	1,65	3,00
2	16,40	2,65	3,43	6,26	1,57	3,93
3	9,84	2,68	3,04	4,94	1,49	4,56

4.5.2.2 Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und 10 % Zuschlag (n = 30)

Um die Einflüsse des Zerkleinerungsgrades des Wirkstoffs auf die Kapselqualität zu untersuchen, erfolgte die Zerkleinerung des unter Kapitel 4.1.1.2 beschriebenen Enalaprilmaleats durch duale Zentrifugation (Kapitel 3.10).

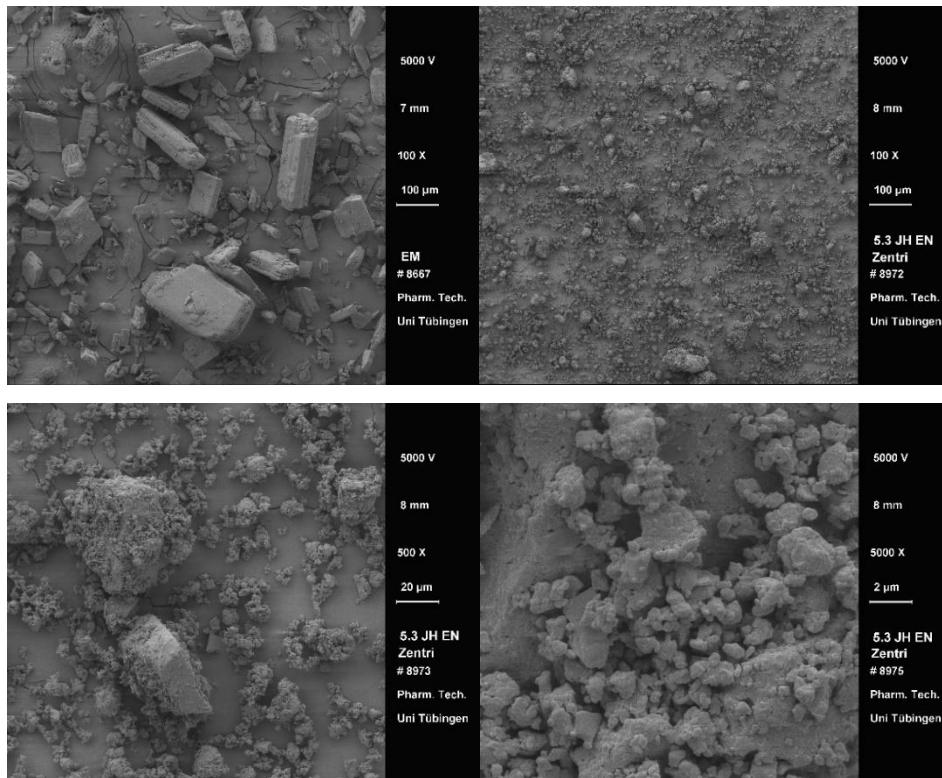


Abbildung 4-35: REM-Aufnahmen; 100-fache Vergrößerung von Enalaprilmaleat vor (links oben) und nach dessen Zerkleinerung mittels dualer Zentrifugation (rechts oben); 500-fache (links unten) und 5000-fache (rechts unten) Vergrößerung des zerkleinerten Enalaprilmaleats.

Die REM-Aufnahmen zeigen Enalaprilmaleat mit seiner initialen und der nach einem Mahlvorgang generierten Partikelgröße. Betrachtet man die beiden 100-fach vergrößerten Aufnahmen ist zu sehen, dass sich Enalaprilmaleat durch diesen Mahlschritt deutlich zerkleinern ließ, was die Vielzahl an Teilchen unter 20 μm bei 500-facher Vergrößerung nochmals verdeutlicht. Jedoch lässt sich durch diesen Verarbeitungsschritt keine enge Partikelgrößenverteilung erzeugen. Vielmehr wird deutlich, dass immer noch einige Partikel größer als 20 μm sind, auf welchen wiederum die stärker zerkleinerten Teilchen anhaften. Bei näherer Betrachtung sind Wirkstoffagglomerate deutlich zu erkennen. Grund hierfür sind zunehmende Adhäsionskräfte, die durch den Zerkleinerungsgrad bedingt sind (Nichols et al. 2002).

Die im folgenden Kapitel dargestellten Balkendiagramme zeigen die untersuchten Enalaprilmaleat-Kapseln mit 1,5 mg Dosierung, welche mit zerkleinertem Wirkstoff hergestellt wurden. Es wurden zwei verschiedene Chargengrößen von 30 und 60 Kapseln produziert.

4.5.2.2.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Die mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Kapselchargen zeigen ein unterschiedliches Bild. Bei Betrachtung der Diagramme fällt auf, dass der Gehalt von Charge Nr. 1 „über das Kapselbrett hinweg“ zunimmt, was sich in der hohen relativen Standardabweichung des Gehalts widerspiegelt. Dies korreliert jedoch nicht mit der Kapselmasse, da diese mit einer relativen Standardabweichung von 1,05 % bei allen Kapseln konstant ist, was auch Tabelle 4-13 zu entnehmen ist. Daher ist naheliegend, dass es sich um eine Entmischung des Pulvers beim Befüllen der Kapseln handelt. Dies bestätigt auch die relative Standardabweichung des Quotienten aus Kapselgehalt und -masse, die mit 5,38 % ungewöhnlich hoch ist. Dennoch liegt der Kapselgehalt noch innerhalb der Grenzen, was der AV von 11,96 bestätigt. Der Pulververlust ist mit 2,38 % gering. Charge Nr. 2 weist einen leichten Mindergehalt auf, welcher allerdings nicht zu einer formalen Beanstandung der Kapseln führt (AV = 5,72). Der Pulververlust liegt mit 3,17 % etwas über dem vom DAC/NRF vorgeschlagenen Richtwert von 3 %, was den leichten Mindergehalt erklären kann. Das Pulver kann mit einer s_{rel} des Quotienten aus Gehalt und Masse als homogen angesehen werden. Die dritte Charge besitzt starke Qualitätsmängel und besteht aufgrund des starken Mindergehalts und der hohen Streuung mit einem AV von 16,33 die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts nicht. Der Mindergehalt kann nicht am Pulververlust liegen, da dieser mit 2,18 % sehr gering ausfällt. Das hier untersuchte Pulvergemisch besitzt mit einer s_{rel} (Gehalt/Masse) von 3,21 eine leichte Inhomogenität.

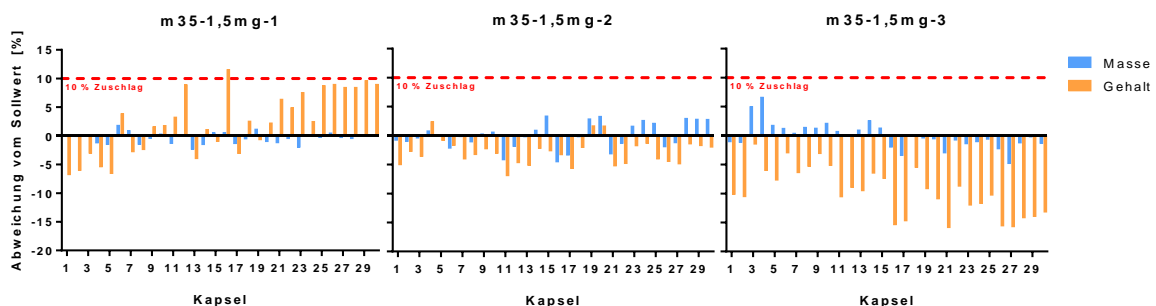


Abbildung 4-36: Kapseln mit 1,5 mg zerleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-13: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulver- verlust [%]	<i>S_{rel}</i> Massen- abwei- chung [%]	<i>S_{rel}</i> Gehalt [%]	Mittlerer Kapsel- gehalt [mg]	<i>S_{rel}</i> Gehalt/ Masse [%]
1	11,96	2,38	1,05	5,44	1,53	5,38
2	5,72	3,17	2,33	2,20	1,46	1,99
3	16,33	2,18	2,23	4,11	1,36	3,21

4.5.2.2.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel zubereiteten Kapseln weisen mit Ausnahme der dritten Charge einen zu hohen Gehalt auf. Charge Nr. 1 zeigt eine äußerst geringe Gehaltsabweichung bezüglich der einzelnen Kapseln, weshalb ein AV < 15 noch gewährleistet ist. Verglichen mit *la-1,5mg-1* liegt der Gehalt der zweiten Charge insgesamt etwas niedriger, wobei hier die Streuung der Kapseln höher ausfällt. Die letzte Charge stellt das beste Ergebnis aus dieser Versuchsreihe dar. Der mittlere Gehalt liegt nahe am Sollwert.

Insgesamt bestehen alle drei Chargen die Prüfung auf die Gleichförmigkeit des Gehalts. Weiterhin weisen sie sehr geringe relative Standardabweichungen der Masse und einen akzeptablen Pulververlust auf. Mit Blick auf die Pulververluste, entsprechen die Ergebnisse der Gehalte nicht den Erwartungen. So liegt dieser Verlust bei Charge Nr. 3 im Vergleich zu Nr. 1 nur unmerklich höher, der korrespondierende Gehalt allerdings weit darunter.

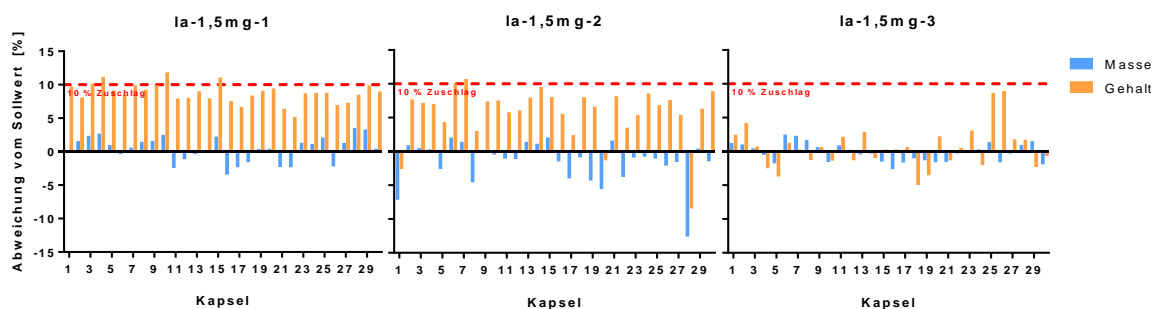


Abbildung 4-37: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-14: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	10,07	1,67	1,56	1,33	1,63	1,02
2	12,12	1,36	1,06	3,95	1,59	3,68
3	6,12	1,74	1,29	3,04	1,51	3,06

4.5.2.2.3 Füllmittel aus MCC

Die Kapseln, hergestellt mit Füllmittel bestehend aus MCC, weisen insgesamt ebenfalls einen tendenziell zu hohen Gehalt auf, was besonders bei der Betrachtung von den ersten zwei Chargen auffällt. Im Fall von Charge Nr. 2 sind allerdings verstärkt Unterschiede zwischen den Gehalten der einzelnen Kapseln zu erkennen, weshalb der AV mit 15,52 zu hoch liegt. Die Kapseln der dritten Charge weisen untereinander noch höhere Abweichungen auf. Dies lässt sich unter Umständen dadurch begründen, dass das gemahlene Enalaprilmaleat eine breite Partikelgrößenverteilung besitzt. Hierdurch können vereinzelt größere Wirkstoffpartikel in die Kapseln gelangen, welche den Gehalt folglich beeinflussen und so für ein inhomogenes Erscheinungsbild sorgen. Obwohl in dieser Charge mit Kapsel Nummer 30 einen Ausreißer mit einer drastischen Überdosierung von 22,3 % zu finden ist, gilt die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts mit einem AV von 13,95 als bestanden.

Pulververlust und Massenabweichung liegen in allen Fällen unter den von DAC/NRF vorgeschlagenen Grenzwerten.

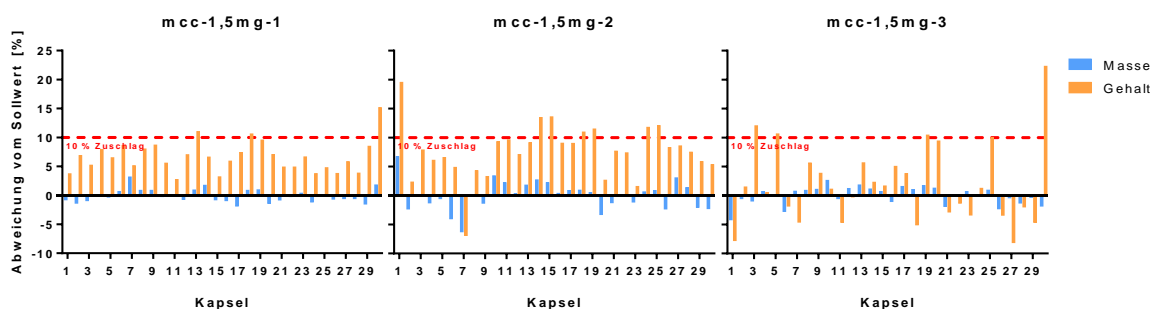


Abbildung 4-38: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Abbildung 4-39: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	10,50	2,71	1,11	2,68	1,60	2,31
2	15,52	2,35	1,42	4,69	1,61	4,76
3	13,95	2,50	1,37	6,65	1,56	6,55

4.5.2.2.4 Fazit

Es lässt sich durch die Zerkleinerung von Enalaprilmaleat keine signifikante Verbesserung der relativen Standardabweichung des Kapselgehalts erzielen. Ebenso wenig verbessert dieser vorherige Arbeitsschritt die Akzeptanzwerte für die Prüfung auf die Gleichförmigkeit des Gehalts. In Kapitel 4.5.2.2 wurde bereits ersichtlich, dass das zerkleinerte Enalaprilmaleat neben sehr kleinen Partikeln noch immer einige größere enthielt. Dies erschwert eine homogene Wirkstoffverteilung in den Kapseln und fördert letztlich Schwankungen im Kapselgehalt. Weiterhin wird die Entmischung des Pulvers begünstigt, wie es beispielsweise bei Charge *m35-1,5mg-1* mit zerkleinertem Enalaprilmaleat der Fall war. Dies spricht dafür, dass nur mikronisiertes Pulver beziehungsweise sehr feines Pulver mit einheitlicher Partikelgröße verwendet werden sollte. Eine partielle Zerkleinerung ist nicht ausreichend, um qualitativ hochwertige Ergebnisse zu erzielen.

4.5.2.3 Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Wirkstoff und 10 % Zuschlag (n = 60)

Die Ansatzgröße wurde von 30 auf 60 Kapseln erhöht. Die Herstellung erfolgte analog zu der von 30 Kapseln, wobei zum Befüllen ein größeres Kapselfüllgerät, welches 60 Kapseln fasst, verwendet wurde.

4.5.2.3.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Die Diagramme zeigen die drei hergestellten Kapselchargen mit 1,5 mg (zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag) Enalaprilmaleat unter Verwendung von Mannitol 35-Füllmittel. Charge Nr. 1 zeichnet sich durch einen bei den ersten 30 Kapseln verhältnismäßig hohen Wirkstoffgehalt aus, wobei die zweite Hälfte stark streut und einige Kapseln leicht unterdosiert sind. Weiterhin überschreitet der Gehalt mancher Kapseln deutlich den Sollwert, was mit der starken Streuung (s_{rel} Kapselgehalt = 6,56 %) zu einem AV von über 15 führt. Hieraus resultiert, dass die Kapseln die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nicht bestehen. Die Streuung ist bedingt durch die hohen Abweichungen der einzelnen Kapselmassen. Im Vergleich zu Charge Nr. 1 weist Charge Nr. 2 einen Gehalt nahe dem Sollwert von 1,5 mg auf, der gleichförmig ausfällt. Der Pulververlust ist jedoch geringer, was in Kombination mit dem niedrigeren Gehalt nicht den Erwartungen entspricht. Die dritte Charge aus dieser *m35*-Reihe, hat einen mittleren Kapselgehalt, der nahe an den maximal möglichen Gehalt herankommt. Dies kommt durch den äußerst geringen Pulververlust zustande, der während der Herstellung zu verzeichnen war. Aufgrund des stark erhöhten Gehalts und dessen geringer Abweichung liegt der AV dennoch knapp unter dem Grenzwert von 15. Die Chargen Nr. 2 und 3 bestehen somit beide die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts.

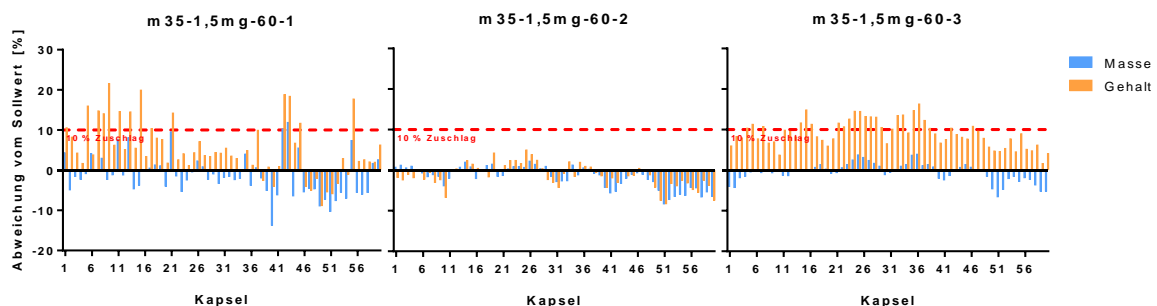


Abbildung 4-40: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Tabelle 4-15: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Charge	AV	Pulver- verlust [%]	<i>S_{rel}</i> Massen- abwei- chung [%]	<i>S_{rel}</i> Gehalt [%]	Mittlerer Kapsel- gehalt [mg]	<i>S_{rel}</i> Gehalt/ Masse [%]
1	17,65	3,95	7,77	6,56	1,58	4,72
2	5,63	2,75	1,44	2,85	1,48	2,12
3	14,10	0,77	1,40	2,99	1,64	2,03

4.5.2.3.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Betrachtet man das Balkendiagramm der ersten Charge, so wird direkt ein starker Mindergehalt, mit teilweise stark voneinander abweichenden Gehalten, deutlich. Dies spiegelt sich in der hohen relativen Standardabweichung wider. Grund hierfür sind die ebenfalls hohen Abweichungen der Kapselmassen, von denen sich insgesamt acht Stück deutlich von den übrigen abheben. Somit ist es auch nicht verwunderlich, dass die erste Charge die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nicht besteht. Jedoch lässt sich der starke Mindergehalt nicht durch den Pulververlust erklären, der mit 2,13 % sogar unter dem der Charge Nr. 2 liegt, welche im Gegensatz einen erhöhten Gehalt aufweist. Die dritte Charge besitzt einen mittleren Kapselgehalt, der ungefähr 5 % über dem Zielgehalt liegt. Die letzten zehn Kapseln dieser Charge weisen eine geringfügige Minderbefüllung auf, wobei die relative Standardabweichung der Massen mit einem Wert von 1,68 % immer sehr niedrig ist. Auch aus dieser Versuchsreihe bestehen, mit *la-1,5mg-60-2* und *la-1,5mg-60-3*, nur zwei von drei Chargen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts.

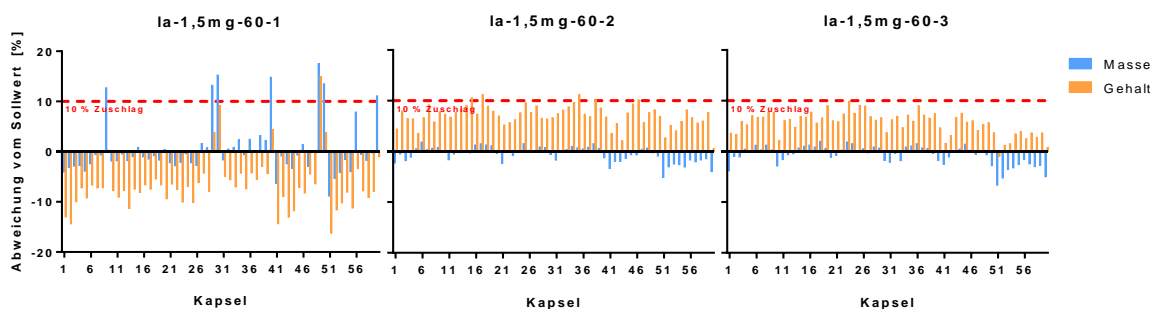


Abbildung 4-41: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-16: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	15,71	2,13	4,98	5,79	1,40	2,27
2	9,82	2,15	1,04	1,98	1,61	1,55
3	8,59	0,98	1,68	2,16	1,58	1,12

4.5.2.3 Füllmittel aus MCC

Auffallend ist bei den in Abbildung 4-42 zu sehenden Diagrammen, dass alle drei Chargen einen erhöhten Gehalt aufweisen, der nahe am zehnpromzentigen Wirkstoffzuschlag liegt. Charge Nr. 1 hat zwar einen etwas erhöhten Pulververlust, besitzt dennoch einen mittleren Gehalt von 1,62 mg. Die Abweichung der Massen ist sehr gering, was sich auch in der geringen Abweichung des Gehalts widerspiegelt. Der ermittelte Gehalt von Charge Nr. 2 liegt im Mittel geringfügig über dem 10 % Zuschlag, sodass hier offensichtlich trotz eines Pulververlusts von 2,09 % kein nennenswerter Wirkstoffverlust aufgetreten zu sein scheint. Aufgrund des hohen Gehalts liegt der AV mit 14,78 auch nur knapp unter dem Akzeptanzkriterium von 15. Charge Nr. 3 besitzt den niedrigsten Gesamtgehalt aus dieser Versuchsreihe, welcher jedoch über dem eigentlichen Zielgehalt von 1,5 mg pro Kapsel liegt. In diesem Fall ist der Pulververlust mit 0,96 % sehr gering ausgefallen und auch die Massenabweichung des Kapselinhalts ist sehr niedrig. Dies spricht für die sorgfältige Durchführung des Herstellungsprozesses.

Zwar bestehen alle drei Chargen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts, dennoch liegt *mcc-1,5mg-60-2* nah an der Grenze diese Prüfung nicht zu bestehen.

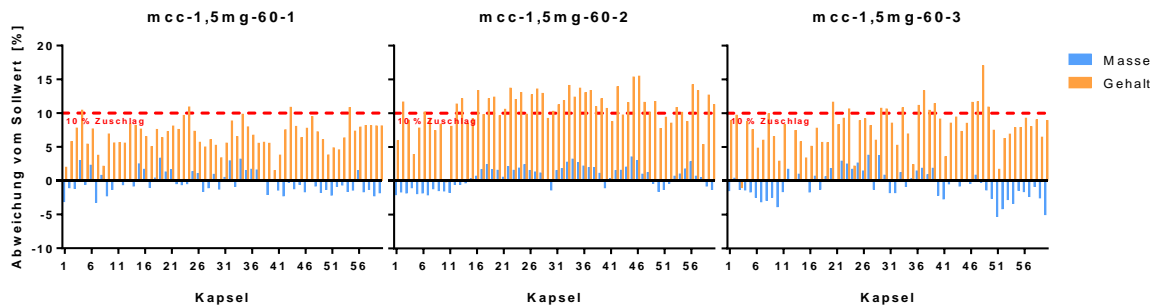


Abbildung 4-42: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-17: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	12,71	3,28	1,54	2,98	1,62	3,03
2	14,78	2,09	1,50	2,52	1,66	1,97
3	9,43	0,97	1,22	1,97	1,60	1,79

4.5.2.3.4 Fazit

Vergrößert man den herzustellenden Ansatz von 30 auf 60 Kapseln, so zeichnet sich kein einheitliches Bild ab. All diejenigen Chargen, deren Massenabweichungen den angesetzten Grenzwert von 5 % überschreiten, beziehungsweise sehr nah an diesem liegen, bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts aufgrund der damit verbundenen Abweichung der einzelnen Wirkstoffgehalte nicht. Weiterhin zeigt sich, dass ein Wirkstoffzuschlag von 10 % bei sieben von neun Chargen zu einer Überdosierung der Kapseln führt. Dies ist beim Füllmittel mit MCC besonders stark ausgeprägt.

4.5.2.4 Kapseln mit 1,5 mg unzerkleinertem Enalaprilmaleat ohne Zuschlag (n = 30)

Im Folgenden werden die Chargen der Kapseln vorgestellt, die mit einer Dosis von 1,5 mg Enalaprilmaleat und ohne Wirkstoffzuschlag hergestellt wurden. Die Chargengröße beträgt 30 Kapseln.

4.5.2.4.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Wie aus Abbildung 4-43 ersichtlich wird, weist lediglich die erste Charge einen nur leicht erniedrigten Gehalt von 1,42 mg auf. Der verminderte Gehalt kann durch den Pulververlust von 4,04 % erklärt werden. Die Massenabweichung des Kapselinhalts fällt gering aus. Die Abweichung des Gehalts ist ebenfalls niedrig genug, sodass diese Charge die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit besteht. In beiden Fällen sind die zwei darauffolgenden Chargen mit durchschnittlichen Wirkstoffmengen von 1,29 beziehungsweise 1,26 mg stark unterdosiert. Der Pulververlust fällt bei beiden Chargen geringer aus als bei der ersten Charge. Das bedeutet, dass der Wirkstoffanteil an der verlorenen Pulvermenge hierbei höher als sonst gewesen sein muss. Betrachtet man die zugehörigen AVs in Tabelle 4-18 ist zu sehen, dass die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts als nicht bestanden gilt. Bei Charge Nr. 3 kommt, ergänzend zum niedrigen Gehalt, eine zudem starke Abweichung der einzelnen Gehalte hinzu, weshalb der AV hier besonders schlecht ausfällt.

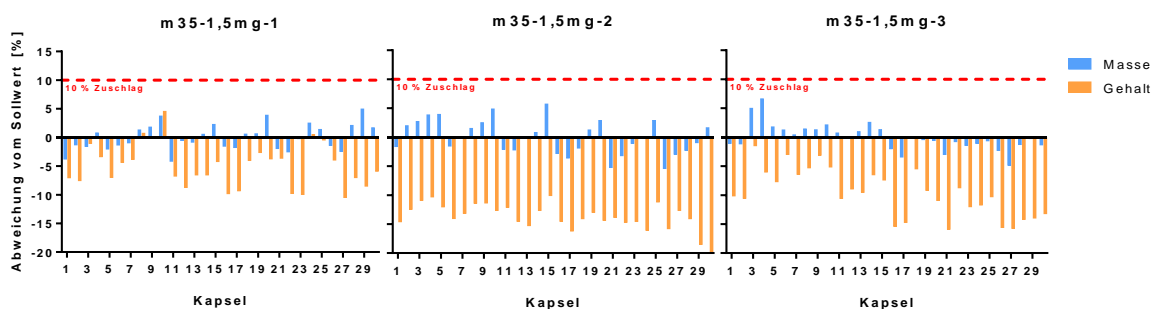


Abbildung 4-43: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-18: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	10,96	4,04	2,25	3,73	1,42	4,41
2	16,65	3,10	2,93	2,23	1,29	2,81
3	24,11	3,14	4,06	4,70	1,26	4,41

4.5.2.4.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellten Kapseln zeigen ein uneinheitliches Bild. So ist die erste Charge eher unterdosiert. Dabei ist der Pulververlust im Vergleich zu den anderen beiden Chargen am höchsten. Die relative Abweichung des Gehalts ist gering, weshalb der AV mit 9,01 dennoch akzeptabel ausfällt. Betrachtet man Charge Nr. 2 so wird ersichtlich, dass der Gehalt aller Kapseln nah am Zielgehalt liegt und die Kapseln einheitlich befüllt sind. Insgesamt lässt sich mit einem AV von 5,99 das Ergebnis als zufriedenstellend bezeichnen. Die dritte Charge weist ebenfalls ein gutes Ergebnis auf, so ist der Zielgehalt mit 1,50 mg genau erreicht. Die Kapseln sind allerdings weniger gleichmäßig befüllt, was auch die hohe relative Standardabweichung des Kapselgehalts begründet. Im Ganzen entsprechen die drei Chargen der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts.

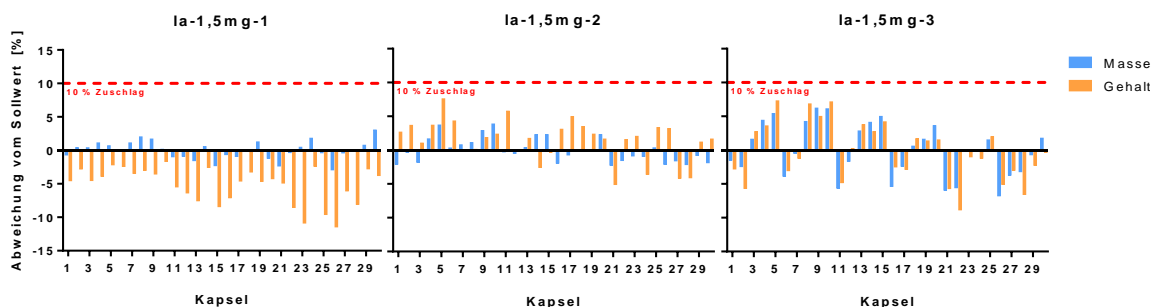
**Abbildung 4-44:** Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-19: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	9,01	2,36	1,34	2,68	1,42	2,38
2	5,99	1,62	1,80	2,99	1,52	3,00
3	8,53	2,18	3,91	4,27	1,50	1,72

4.5.2.4.3 Füllmittel aus MCC

Bei den mit Füllmittel aus MCC hergestellten Chargen fällt direkt auf, dass der Gehalt der einzelnen Kapseln besonders bei den Chargen Nr. 2 und 3 stark vom Sollgehalt abweicht. Bei Charge Nr. 2 tritt diese Abweichung auf, obwohl die Massenabweichung gering ist. Demnach liegt in diesem Fall eine Inhomogenität in der Pulvermischung vor. Die erhöhte Abweichung des Gehalts der dritten Charge geht mit einer ebenso höheren Massenabweichung von 3,57 % einher. Der durchschnittliche Gehalt aller drei Chargen liegt jedoch in allen Fällen sehr nahe am Sollgehalt von 1,5 mg. Somit ist trotz der teilweise starken Streuung die Qualität der Kapseln, hinsichtlich der Prüfung auf die Gleichförmigkeit des Gehalts, gegeben. Der Pulververlust liegt bei Charge Nr. 2 deutlich über den von DAC/NRF empfohlenen 3 %, was keine Auswirkung auf den Gehalt hat.

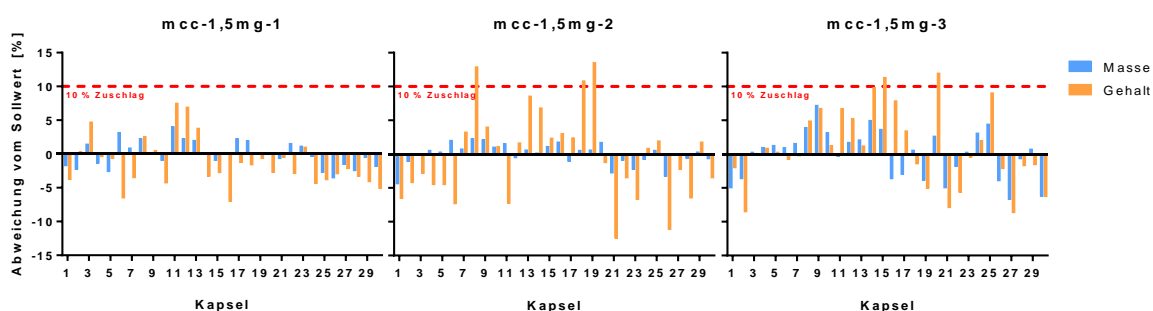
**Abbildung 4-45:** Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-20: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulver- verlust [%]	<i>S_{rel}</i> Massen- abwei- chung [%]	<i>S_{rel}</i> Gehalt [%]	Mittlerer Kapsel- gehalt [mg]	<i>S_{rel}</i> Gehalt/ Masse [%]
1	7,16	3,08	1,92	3,58	1,48	3,19
2	13,16	5,46	1,60	6,58	1,50	5,89
3	11,55	3,07	3,57	5,78	1,52	4,08

4.5.2.4.4 Fazit

Das Weglassen eines Produktionszuschlages erzielt mit den Füllmitteln aus Lactose-Monohydrat und MCC zufriedenstellende Ergebnisse bezüglich den Qualitätskriterien des Ph. Eur. sowie des DAC/NRF. Alle drei Chargen der jeweiligen Versuchsreihe bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse und die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit. Im Fall der mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Kapseln besteht nur eine von drei Chargen die entsprechende Prüfung. Der Wirkstoffverlust fällt bei dieser äußerst hoch aus. Die Kapselchargen mit Füllmittel aus MCC entsprechen ebenfalls den Anforderungen, wobei die AVs relativ hoch ausfallen. Der bei der Herstellung auftretende Pulververlust liegt nur bei Verwendung von Lactose-Monohydrat-Füllmittel unter den angesetzten 3 %. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei der Verwendung von Füllmittel aus Lactose-Monohydrat und MCC ein Produktionszuschlag auch entfallen kann.

4.5.2.5 Bei der Herstellung von Enalaprilmaleat-Kapseln auftretender Wirkstoffverlust

Um zu untersuchen, bei welchen Schritten der Kapselherstellung und den damit verbundenen Gerätschaften Pulververlust auftritt, wurden die anhaftenden Wirkstoffrückstände ermittelt. Weiterhin wurde untersucht, inwiefern sich die Rückstände bei unterschiedlicher Chargengröße beziehungsweise Wirkstoffdosis unterscheiden und ob diese vom verwendeten Füllmittel abhängig sind.

4.5.2.5.1 Vergleich des Wirkstoffverlusts in Abhängigkeit der Chargengröße

Im Folgenden sind die bei der Herstellung von Kapseln mit zerkleinertem Enalaprilmaleat in einer Dosierung von 1,5 mg auftretenden Wirkstoffverluste erläutert. Die Chargengröße beträgt 30 beziehungsweise 60 Kapseln. Bei der Chargengröße von 30 Kapseln wurde kein Rückstand am Löffel nachgewiesen.

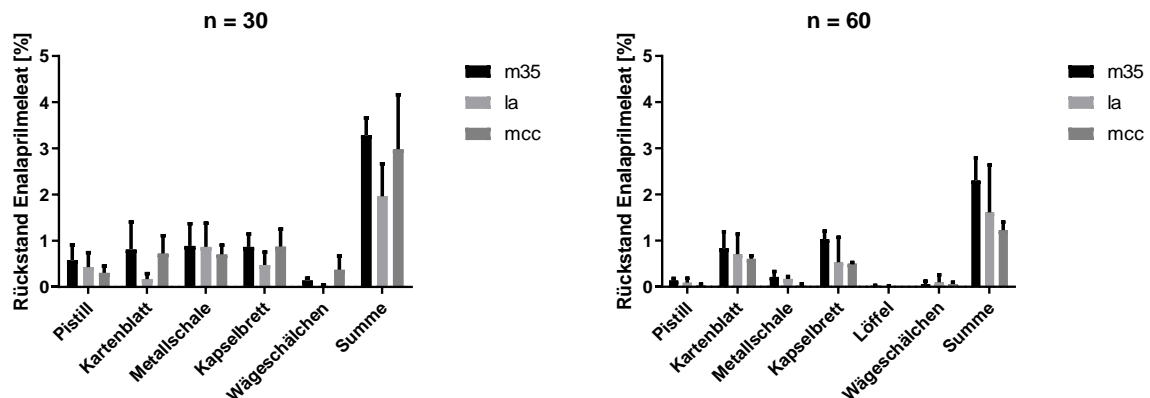


Abbildung 4-46: Bei der Herstellung von Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien bezogen auf die initiale Gesamteinwaage; Chargengröße 30 Kapseln (links), 60 Kapseln (rechts); n = 3.

Für n = 30 ist der prozentuale Rückstand unabhängig vom verwendeten Füllmittel verhältnismäßig hoch, wobei im Vergleich das Füllmittel aus Lactose-Monohydrat die geringsten Verluste ergibt. Ein überdurchschnittlicher Verlust an Metallschale oder Kapselbrett, aufgrund ihrer verhältnismäßig großen Oberfläche, ist nicht direkt nachzuweisen. Die am Pistill anhaftenden Rückstände sind nach denen an der Wägeunterlage am geringsten. Auch ist der prozentuale Rückstand am Kapselbrett für das Füllmittel aus Lactose-Monohydrat sehr niedrig.

Betrachtet man im Vergleich die auftretenden Rückstände bei einer Herstellung von 60 Kapseln, so zeichnet sich unter Verwendung aller drei Füllmittel insgesamt ein höherer Verlust an Kartenblatt und Kapselbrett ab als an den restlichen Arbeitsmaterialien. Die prozentuale Summe an verlorenem Enalaprilmaleat, bezogen auf die initiale Wirkstoffeinwaage liegt für alle drei Füllmitteln bei 60 Kapseln niedriger als bei einer Chargengröße von 30 Kapseln. Das schlechte Abschneiden des Kartenblatts ist nur schwer zu erklären, da dessen Handhabung bei der Herstellung dieselbe war. Grund hierfür könnte jedoch eine vermehrte Adhäsion des Wirkstoffs zu Beginn des Mischvorgangs sein, da hier die Möglichkeit besteht, dass eine größere Menge des Wirkstoffs in unmittelbarem Kontakt mit dem Kartenblatt kommen kann. Für das Füllmittel aus MCC ist der prozentuale Gesamtrückstand sehr niedrig, was den stark erhöhten Gehalt der Kapseln in Kapitel 4.5.2.4.3 begründet. Auch für die

Füllmittel aus Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat konnten erhöhte Kapselgehalte ermittelt werden, die sich ebenfalls durch einen niedrigen Gesamtverlust erklären lassen.

Die Rückstände am Pistill sind für beide Chargengrößen wenig ausgeprägt. Letztlich ist dies auch zu erwarten, da die Dosierung jeweils 1,5 mg betrug und somit der Wirkstoffanteil am Pulver derselbe ist. Für die Metallschale zeigt sich bei beiden Ansatzgrößen ein Rückstand von ungefähr 0,2 mg.

Insgesamt zeigt sich kein einheitliches Ergebnis, welches für die bevorzugte Verwendung eines bestimmten Füllmittels sprechen könnte. Zwar scheint der Wirkstoffrückstand unter Verwendung von Füllmittel aus Lactose-Monohydrat bei beiden Ansatzgrößen am niedrigsten, aufgrund der hohen Abweichungen lässt sich dies jedoch nicht statistisch gesichert beweisen.

4.5.2.5.2 Vergleich des Wirkstoffverlusts in Abhängigkeit der Partikelgröße

Es sollte untersucht werden, inwiefern sich die Zerkleinerung des Enalaprilmaleats auf die Rückstände an den Arbeitsmaterialien auswirkt. Es zeigt sich die Tendenz, dass der Pulververlust bei der Verwendung von zerkleinertem Wirkstoff etwas niedriger ausfällt. Dies kann daran liegen, dass die kleineren Wirkstoffpartikel sich zumindest teilweise an die Füllstoffpartikel anlagern und so interaktive Mischungen bilden, wodurch weniger Wirkstoff an der Oberfläche der Arbeitsmaterialien verloren geht. Eine statistisch gesicherte Aussage diesbezüglich wird aufgrund der Abweichung der Ergebnisse beim nicht zerkleinerten Enalaprilmaleat erschwert. Grund hierfür ist vermutlich eine nicht vollständige Homogenität des Pulvers aufgrund der Partikelgröße selbst, wodurch der Wirkstoffrückstand einer starken Streuung unterliegt. Für den zerkleinerten Wirkstoff ist eine wesentlich bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu beobachten.

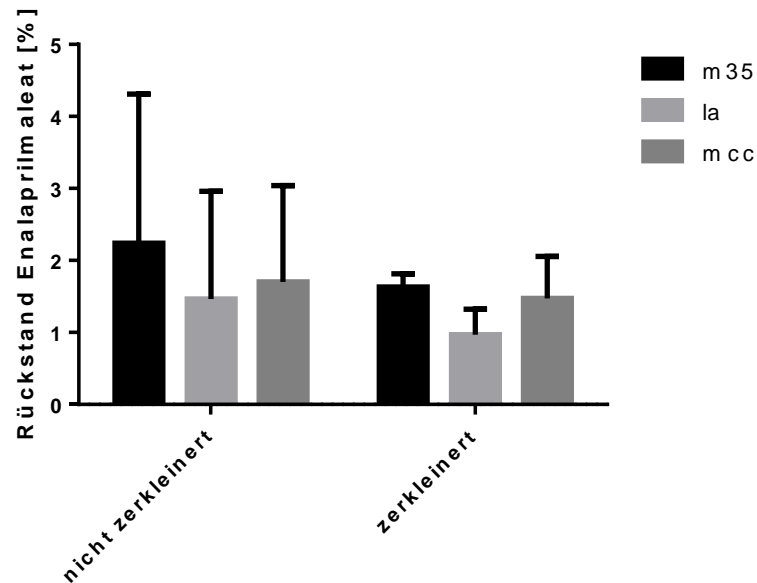


Abbildung 4-47: Vergleich des prozentualen Verlusts (bezogen auf die initiale Wirkstoffeinwaage) bei der Verwendung von unzerkleinertem beziehungsweise zerkleinertem Enalaprilmaleat; n = 3.

4.5.2.5.3 Fazit

Für Enalaprilmaleat ist eine finale Aussage bezüglich der Wirkstoffrückstände schwierig. Anteilig bleibt für kleine Chargen (n = 30) mehr Wirkstoff an den Arbeitsmaterialein zurück, als wenn ein größerer Ansatz (n = 60) hergestellt wird. Dies liegt vermutlich daran, dass die Oberflächen zumindest teilweise abgesättigt werden. Es zeigt sich, dass am Kapselbrett für 60 Kapseln eine höhere Menge an Enalaprilmaleat zurückbleibt als an dem für 30 Kapseln. Dies lässt sich durch dessen größere Oberfläche erklären. Weiterhin wird deutlich, dass Verluste am Kartenblatt, im Vergleich zu den restlichen zur Herstellung benötigten Gerätschaften, ebenfalls eine größere Rolle spielen können. Insgesamt streuen die Werte stark, was eine statistisch gesicherte Beurteilung erschwert. Dies war zu erwarten, da der Herstellungsprozess sehr dynamisch ist und bereits ein geringfügig veränderter Arbeitsablauf die resultierende Kapselqualität beeinflussen kann. Tendenziell tritt bei kleineren Partikelgrößen ein verringerter Gesamtverlust auf. Von einer Verwendung von grob- und feinkristallinen Substanzen zur Herstellung niedrig dosierter Kapseln ist auf Basis dieser Ergebnisse abzuraten. Eine Zerkleinerung von grob- und feinkristallinen Substanzen, die aber nicht zu mikrofeinen Pulvern führt, ist ebenfalls nicht ratsam.

4.5.3 Kapseln mit Spironolacton

Am Beispiel des Wirkstoffs Spironolacton sollte die Anwendbarkeit der entwickelten Methode für Kapseln mit unterschiedlicher Dosierung untersucht werden. Dafür wurden pädiatrisch übliche Dosierungen von 0,5, 2 und 4 mg Spironolacton gewählt. Die hergestellten Kapseln wurden nach den in Kapitel 3.8 erläuterten Qualitätsparametern beurteilt und der während der Herstellung auftretende Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien ermittelt.

4.5.3.1 Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und 10 % Zuschlag (n = 30)

Am Beispiel des Wirkstoffs Spironolacton sollte untersucht werden, wie die Kapselqualität ausfällt, wenn ein äußerst niedriger Kapselgehalt von 0,5 mg Wirkstoff pro Kapsel gewählt wird. Der Wirkstoffzuschlag beläuft sich auf 10 %. Die Chargengröße beträgt 30 Kapseln.

4.5.3.1.1 Füllmittel aus Mannitol 35

In folgender Abbildung sind die Diagramme der mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Spironolacton-Kapseln zu sehen, welche in einer 0,5 mg Dosierung zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag hergestellt wurden. Es ist zu erkennen, dass alle drei Chargen einen zum Sollgehalt von 0,5 mg erniedrigten Gehalt aufweisen. Dies liegt am sehr hohen Pulververlust, der in allen drei Fällen mit 6,72, 10,67 und 10,84 % deutlich über dem Richtwert von 3 % liegt. Bei Charge Nr. 1 ist zudem ein „Befüllungsmuster“ zu erkennen, so nimmt die Masse von links nach rechts in den einzelnen Reihen des Kapselbretts zu. Das Ausmaß dieser geringfügigen Abweichungen in Masse und Gehalt nimmt von der oberen zur unteren Kapselbretthälfte hin ab. Es zeigt sich jedoch ebenfalls ein entsprechendes Muster im Gehalt. Die s_{rel} des Kapselinhalts und des Gehalts fallen mit 1,40 beziehungsweise 2,17 % sehr gering aus. Die weiteren zwei Chargen weisen ebenfalls eine niedrige Streuung des Gehalts sowie eine nur leichte Massenabweichung auf. Allerdings tritt hier ein höherer Pulver- und folglich Wirkstoffverlust als bei Charge Nr. 1 auf. Charge Nr. 3 besteht deshalb mit einem AV von 17,00 die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts nicht.

Die Pulverhomogenität gemessen an s_{rel} des Quotienten aus Kapselgehalt und -masse ist für alle drei Chargen aufgrund der niedrigen Werte als gegeben zu betrachten.

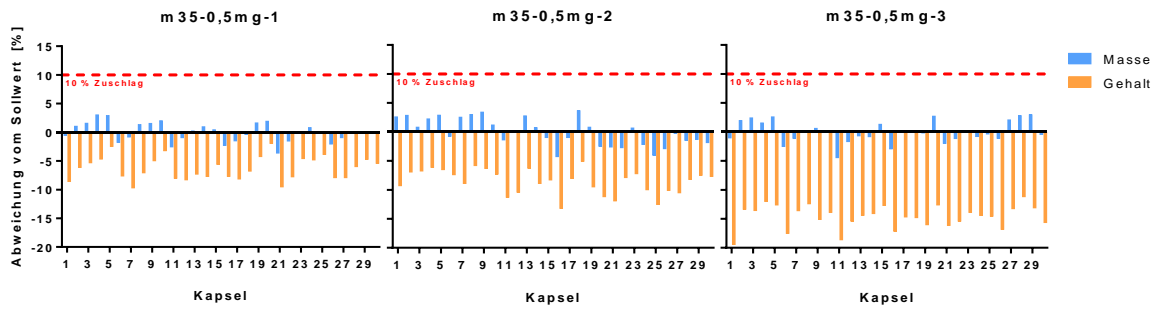


Abbildung 4-48: Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-21: Qualitätsparameter der Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	8,83	6,72	1,40	2,17	0,469	1,40
2	11,29	10,67	2,19	2,31	0,457	1,67
3	17,00	10,84	1,98	2,28	0,427	1,38

4.5.3.1.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die Chargen aus der Versuchsreihe mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel und einer Dosierung von 0,5 mg Spironolacton sind im Folgenden dargestellt. Charge Nr. 1 weist einen Gehalt nahe des Zielgehalts von 0,5 mg auf. Die Tatsache, dass die Kapseln im Durchschnitt leicht unterdosiert sind, kann durch den Pulververlust von 3,87 % begründet werden (siehe Tabelle 4-22), der durch den Produktionszuschlag überkompensiert wird. Die Kapseln sind einheitlich befüllt, was die Massenabweichung von 2,38 % zeigt. Die relative Standardabweichung des Kapselgehalts liegt bei 2,91 %. Die S_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse fällt mit 1,71 % ebenfalls niedrig aus und bestätigt einen Zusammenhang zwischen Masse und Gehalt der auch beim Betrachten von Abbildung 4-49 auffällt. Der AV fällt mit 5,81 entsprechend aus. Betrachtet man das Diagramm von Charge Nr. 2, so zeigt diese ein sehr gutes Gesamtbild. Der AV liegt mit 3,35 sehr niedrig, was damit korreliert, dass die relative Standardabweichung des Kapselgehalts mit 1,69 % sehr gering ist. Der mittlere Kapselgehalt liegt bei 0,492 mg, was dem Sollwert sehr nahekommt. Die Kapseln sind mit einer Massenabweichung von nur

1,82 % sehr einheitlich befüllt. Charge Nr. 3 besitzt, mit 0,483 mg pro Kapsel, den geringsten Gehalt aus dieser Versuchsreihe. Der Pulververlust liegt bei 3,26 %, was diese leichte Diskrepanz erklärt. Die Massenabweichung fällt mit 2,12 % ebenfalls gering aus, was auch für s_{rel} des Kapselgehalts mit einem Wert von 2,25 % gilt. Die Pulverhomogenität der Chargen Nr. 2 und 3 ist äußerst zufriedenstellend (s_{rel} (Gehalt/Masse) = 1,02 und 1,03 %). Letztlich bestehen alle mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellten Chargen, in der Dosierung von 0,5 mg Spironolacton, die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die Masseneinheitlichkeit ist mit < 3 % ebenfalls gewährleistet.

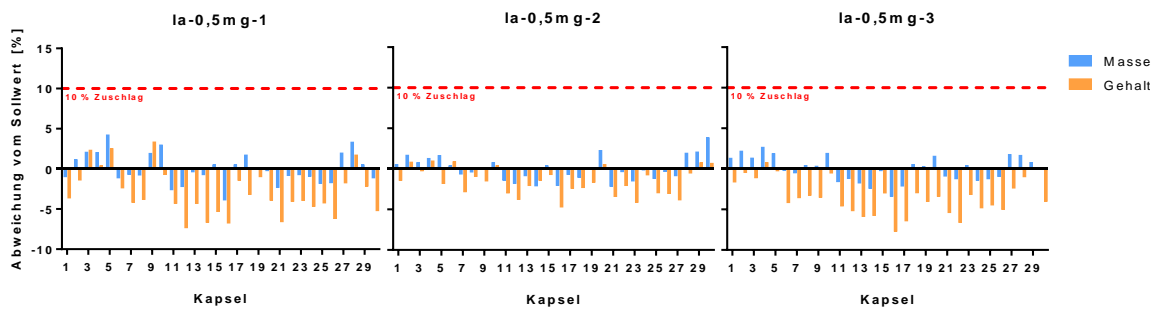


Abbildung 4-49: Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-22: Qualitätsparameter der Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	5,81	3,87	2,38	2,91	0,485	1,71
2	3,35	2,77	1,82	1,69	0,492	1,02
3	4,37	3,26	2,12	2,25	0,483	1,03

4.5.3.1.3 Füllmittel aus MCC

Dieses Kapitel behandelt die mit Füllmittel aus MCC hergestellten Spironolacton-Kapseln mit 0,5 mg Wirkstoff. Es ist bei allen drei Chargen ein Mindergehalt zu erkennen. Charge Nr. 1 weist einen mit 4,54 % erhöhten Pulververlust auf, was den mittleren Kapselgehalt von 0,455 mg erklärt. Die Kapseln

gelten mit einer Massenabweichung von 2,17 % als einheitlich befüllt. Durch die geringe Streuung des Kapselgehalts kann trotz der Unterdosierung noch ein AV von 7,51 erzielt werden. Dasselbe gilt auch für die zweite Charge deren mittlerer Gehalt mit 0,448 mg noch etwas niedriger ausfällt. Der AV liegt hier dennoch bei 10,40 und somit unter 15. Der Pulververlust ist hier mit 2,50 % weniger stark ausgeprägt als bei den Chargen Nr. 1 und 3, weshalb eine größere Menge Wirkstoff anderweitig verloren gegangen sein muss. Die Quotienten von Kapselgehalt und -masse liegen hier etwas weiter auseinander als bei der Verwendung von den Füllmitteln aus Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat. Betrachtet man das Diagramm der dritten Charge, fällt auf, dass der Kapselgehalt von der oberen zur unteren Hälfte des Kapselbretts abnimmt, obwohl die Masse konstant bleibt und die damit verbundene Abweichung nur bei 1,27 % liegt. Dies spricht für eine Entmischung des Pulvers während der Befüllung. Insgesamt korreliert der Gehalt allerdings mit der Kapselmasse. Die Abweichung des Gehalts ist mit 2,99 % als niedrig anzusehen und der AV von 5,87 entsprechend der Vorgabe des Europäischen Arzneibuchs.

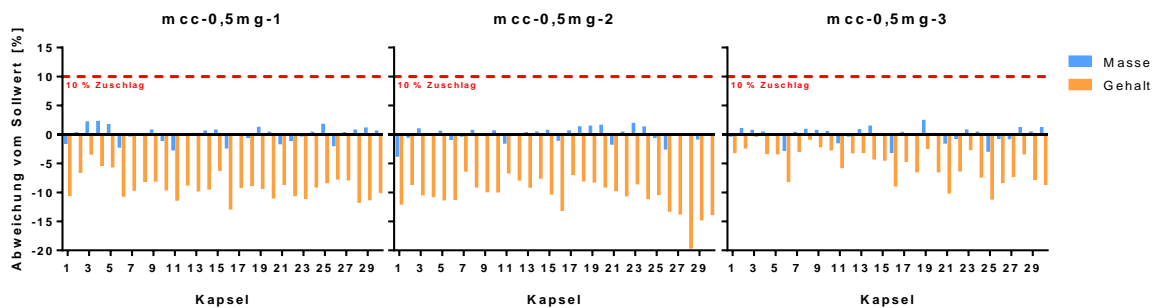


Abbildung 4-50: Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-23: Qualitätsparameter der Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	7,51	4,54	2,17	2,30	0,455	1,88
2	10,40	2,50	1,27	3,12	0,448	3,05
3	5,87	4,14	1,85	2,99	0,475	2,32

4.5.3.1.4 Fazit

Die qualitätsgesicherte Herstellung von Spironolacton-Kapseln mit 0,5 mg Wirkstoff erweist sich unter den angesetzten Qualitätsparametern als prinzipiell möglich. Bei den mit Füllmittel aus Mannitol 35 hergestellten Kapseln ist der Pulververlust sehr hoch, weshalb der Gehalt entsprechend niedrig ausfällt. Die Unterdosierung scheint allerdings gleich stark ausgeprägt zu sein, was für die Homogenität der Pulvermischung spricht. Auch die mit MCC-Füllmittel hergestellten Chargen sind, trotz des hier geringeren Pulververlusts, unterdosiert. Die mit Lactose-Monohydrat hergestellten Kapseln sind, abgesehen von dem marginalen Mindergehalt, nicht zu beanstanden, weshalb es in diesem Zusammenhang als Füllmittel der Wahl anzusehen ist. Erstaunlich ist, dass trotz des teilweise hohen Pulververlusts alle Chargen mit Ausnahme von *m35-0,5mg-3* die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit bestehen.

4.5.3.2 Kapseln mit 2 mg Spironolacton und 10 % Zuschlag (n = 30)

Es wurden Kapseln mit 2 mg Spironolacton zuzüglich eines Produktionszuschlags von 10 % Wirkstoff hergestellt und die Kapselqualität sowie die anfallenden Rückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht. Die Chargengröße beläuft sich auf 30 Kapseln.

4.5.3.2.1 Füllmittel aus Mannitol 35

In Abbildung 4-51 sind die Balkendiagramme der mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Kapselchargen zu sehen. Die Ergebnisse fallen unterschiedlich aus. Charge Nr. 1 weist einen mittleren Kapselgehalt von 2,09 mg auf, der über dem Sollgehalt von 2 mg pro Kapsel liegt. Der Pulververlust liegt um 0,16 % über dem angesetzten Grenzwert von 3 %. Charge Nr. 2 zeigt einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen enthaltener Pulver- und Wirkstoffmenge, was für ein homogenes Pulvergemisch spricht. Der Zielgehalt wird hier genau getroffen und auch Massenabweichung sowie s_{rel} des Kapselgehalts fallen mit 2,39 % beziehungsweise 2,12 % sehr niedrig aus. Der Pulververlust liegt mit 4,66 % über dem Grenzwert vom DAC/NRF. Die dritte Charge weist wiederum einen, wenn auch nicht sehr stark ausgeprägten, Mindergehalt auf. Der Pulververlust liegt hier jedoch niedriger als bei der zweiten Charge, weshalb der mittlere Gehalt von 1,95 mg, der trotz Produktionszuschlag 2,5 % unter dem Sollgehalt liegt, nicht direkt erklärt werden kann. Der AV fällt mit 4,73 ebenfalls gut aus. Alle Chargen bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Weiterhin ist die Homogenität

des eingesetzten Pulvergemischs in allen drei Fällen gegeben was die niedrigen s_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse bestätigen.

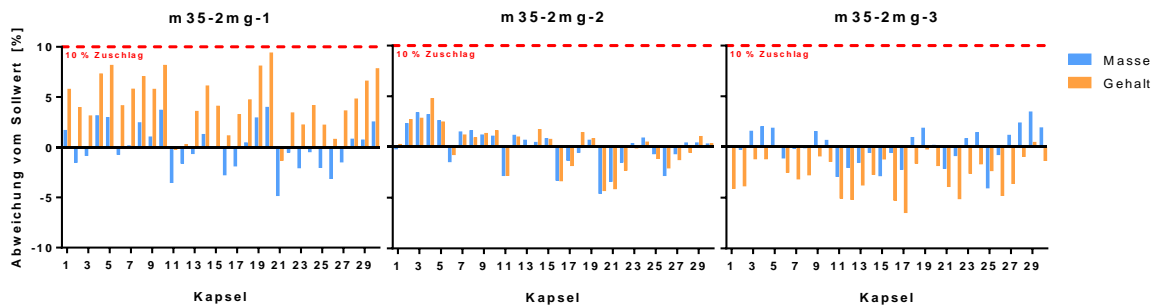


Abbildung 4-51: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-24: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	8,44	3,16	2,47	2,62	2,09	0,748
2	4,24	4,66	2,39	2,12	2,00	0,704
3	4,73	4,25	1,89	1,83	1,95	1,53

4.5.3.2.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Nachstehend sind die Spironolacton-Kapseln in einer Dosierung von 2 mg beschrieben, die mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellt wurden. Abbildung 4-52 zeigt die zugehörigen Balkendiagramme der Kapsel-Versuchsreihe. Der Gehalt aller drei Chargen liegt über dem Sollgehalt von 2 mg, wobei die erste Charge mit 2,12 mg pro Kapsel den höchsten Gehalt aufweist, ohne dass jedoch der maximal mögliche Wert aufgrund des Produktionszuschlags erreicht wird. Allerdings ist der bei der Herstellung aufgetretene Pulververlust mit 1,42 % sehr gering. Auch der Gehalt streut kaum. Die s_{rel} beträgt in diesem Fall 1,63 %. Charge Nr. 2 kommt dem Zielgehalt sehr nahe. Die s_{rel} des Kapselgehalts liegt mit 1,51 % äußerst niedrig, was auch den AV von 3,87 erklärt. Charge Nr. 3 weist ebenso wie Charge Nr. 1 einen erhöhten Gehalt auf, wobei hier der Pulververlust höher liegt. Dennoch ist eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs gewährleistet und der AV liegt unter 15. Alle Kapseln sind einheitlich befüllt

und entsprechen mit einer Massenabweichung von < 5 % der Prüfung auf Masseneinheitlichkeit. Keine der Chargen überschreitet die von DAC/NRF empfohlenen 3 % maximalen Pulververlust. Die Gleichförmigkeit des Gehalts ist in jedem Fall gegeben. Die S_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse deutet vor allem für die Chargen Nr. 2 und 3 auf eine hohe Korrelation zwischen Gehalt und Masse hin.

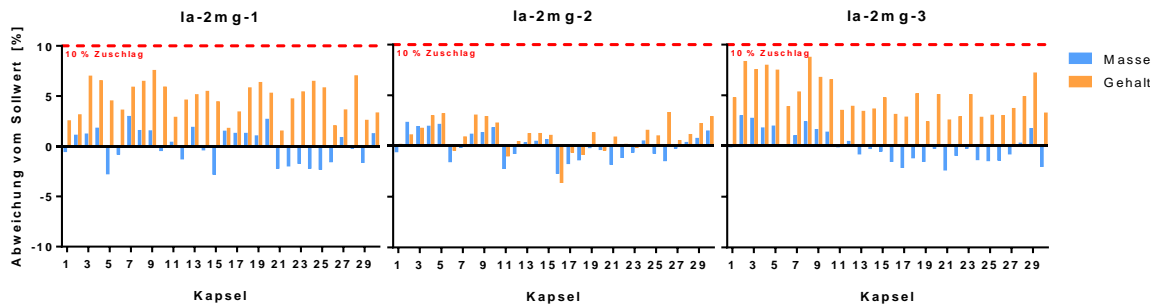


Abbildung 4-52: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-25: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	6,62	1,42	2,16	1,63	2,12	2,07
2	3,06	2,41	1,72	1,51	2,05	1,05
3	7,14	2,21	1,69	1,84	2,10	0,717

4.5.3.2.3 Füllmittel aus MCC

Die mit MCC-Füllmittel und 2 mg Spironolacton hergestellten Kapseln sind im folgenden Kapitel beschrieben. Das Balkendiagramm von Charge Nr. 1 zeigt mit fortschreitender Kapselnummer einen abnehmenden Gehalt. Gleichzeitig nimmt die Masse nach demselben Muster ab. Die stärkere Befüllung, die in der oberen Hälfte des Kapselbretts befindlichen Kapseln, kann durch eine vermehrte Kompression des Pulvers in diesem Bereich zustande gekommen sein. Allerdings ist die daraus resultierende Abweichung des Gehalts mit einem Wert von 2,62 % sowie einer S_{rel} der Massenabweichung von 1,40 % äußerst gering, sodass die Qualität der Kapseln dennoch gewährleistet

ist. Es handelt sich demnach um ein homogenes Pulver, das nicht angemessen abgefüllt wurde. Dies bestätigt auch die s_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse von 0,760 %. Die zweite Charge besitzt mit durchschnittlich 2,05 mg pro Kapsel einen leicht erhöhten Gehalt. Auch hier ist ein Muster zu sehen, da die erste Kapsel jeder „Spalte“ des Kapselbretts (Nr. 6, 11, 16, 21 und 25) immer etwas weniger befüllt ist. Trotzdem ist die Massenabweichung der Kapseln mit 1,11 % und auch die Abweichung des Gehalts mit 1,63 % sehr gering. Charge Nr. 3 besitzt mit 2,06 mg wie alle anderen Chargen, trotz eines Pulververlusts von 3,29 %, einen leicht erhöhten Gehalt. Die einzelnen Gehalte weichen nur wenig vom Mittelwert ab, was sich in der niedrigen s_{rel} des Kapselgehalts von 1,37 % zeigt. Alle drei Chargen bestehen mit AVs < 15 die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die s_{rel} (Gehalt/Masse) liegt für alle drei Chargen sehr niedrig; ein Indiz für eine sehr hohe Mischungsgüte des Pulvers.

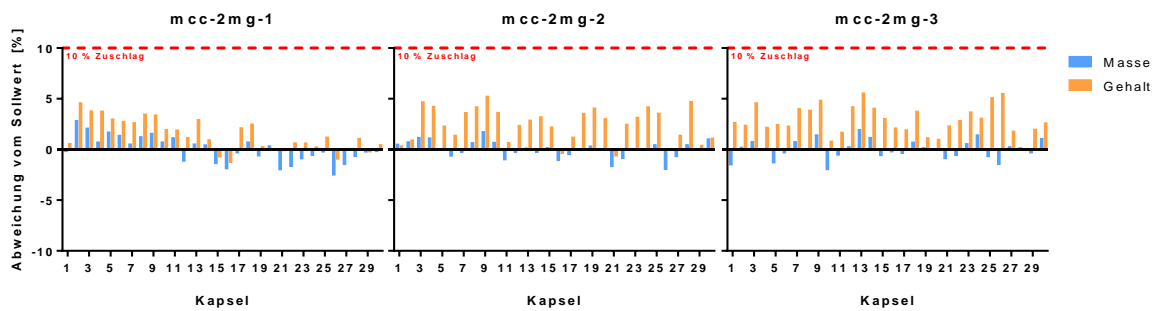


Abbildung 4-53: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-26: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	5,36	2,69	1,40	2,62	2,03	0,76
2	4,31	2,60	1,11	1,63	2,05	1,24
3	4,26	3,29	1,75	1,37	2,06	1,37

4.5.3.2.4 Fazit

Alle Chargen bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts mit sehr niedrigen AVs. Mit Ausnahme von *m35-2mg-3* zeichnet sich bei sämtlichen Chargen eine leichte bis mäßige ausgeprägte Überdosierung ab. Weiterhin sind die Kapseln allesamt gleichmäßig befüllt. Manche Kapsel-Positionen auf dem Kapselbrett scheinen anfälliger gegenüber Unter- beziehungsweise Überdosierung hinsichtlich der abgefüllten Menge an Pulvergemisch zu sein. Dies war auch bei den in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Chargen zu sehen. So war häufig die erste und letzte Position (1 und 5) einer Spalte unterdosiert.

4.5.3.3 Kapseln mit 2 mg Spironolacton und 10 % Zuschlag (n = 60)

Die Ansatzgröße wurde von 30 auf 60 Kapseln erhöht, um den möglichen Einfluss zu verifizieren. Die Herstellung erfolgte analog zu der von 30 Kapseln, wobei zum Befüllen ein größeres Kapselfüllgerät, welches 60 Kapseln fasst, verwendet wurde. Es wurden Kapseln mit 2 mg Spironolacton (zuzüglich 10 % Produktionszuschlag) hergestellt und die Kapselqualität sowie die auftretenden Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht.

4.5.3.3.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Dieses Kapitel beinhaltet die Versuchsreihe der Kapseln, welche unter Verwendung von Mannitol 35-Füllmittel und mit 2 mg Spironolacton hergestellt wurden. Tabelle 4-27 ist zu entnehmen, dass Charge Nr. 1 den Sollgehalt von 2 mg genau trifft. Der Pulververlust liegt bei 2,72 % und somit unter dem Richtwert von 3 %. Die Kapseln sind gleichmäßig befüllt, was durch die niedrige Massenabweichung von 1,28 % verdeutlicht wird. Analog liegt auch s_{rel} des Kapselgehalts mit 1,51 % in einem sehr guten Bereich. Charge Nr. 2 besitzt einen mittleren Kapselgehalt von 1,98 mg. Manche der Kapseln sind etwas überfüllt, was einen erhöhten Gehalt zur Folge hat. Dies wirkt sich jedoch nur wenig auf s_{rel} des Kapselgehalts aus. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts ist dennoch bestanden. Die dritte Charge weist, trotz des geringen Pulververlusts, einen leichten Mindergehalt auf. Dieser befindet sich allerdings noch in einem akzeptablen Bereich, wie der AV von 6,29 zeigt. Die Kapseln gelten mit einer s_{rel} von 1,77 % als einheitlich befüllt, wobei eine stärkere Befüllung der unteren Hälfte des Kapselbretts zu erkennen ist.

Die ersten beiden Chargen weisen sehr niedrige AVs von 3,02 und 3,60 auf. Alle Chargen entsprechen den gewählten Qualitätsparametern. Eine Korrelation zwischen Kapselgehalt und -masse ist stets zu erkennen.

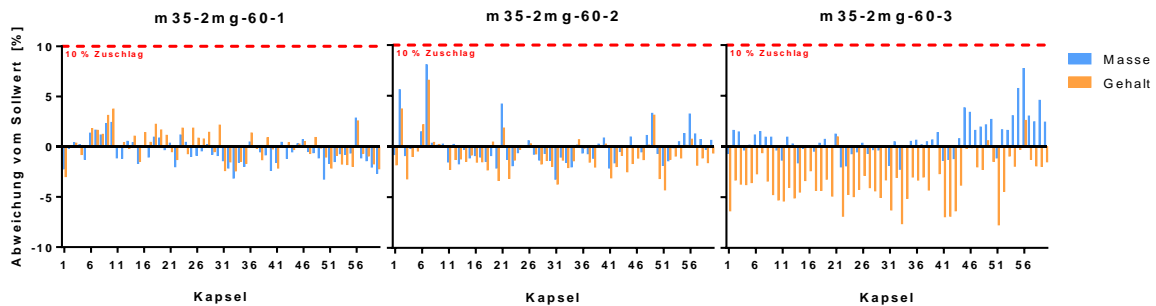


Abbildung 4-54: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Tabelle 4-27: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	3,02	2,72	1,28	1,51	2,00	1,00
2	3,60	2,75	3,90	1,80	1,98	0,966
3	6,29	2,65	1,77	2,18	1,93	1,30

4.5.3.3.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Im Folgenden sind die Kapseln aus Lactose-Monohydrat-Füllmittel mit 2 mg Spironolacton beschrieben. Betrachtet man die Diagramme in Abbildung 4-55 ist zu erkennen, dass alle drei Chargen ein ähnliches „Befüllungsmuster“ aufweisen. Die Kapseln der oberen Hälfte des Kapselbretts wurden überdurchschnittlich befüllt, wohingegen der Füllungsgrad in Richtung der unteren Kapselhälfte abnimmt. Grund hierfür war eine leichte Neigung der Lochplatte während der Herstellung bedingt durch ungleichmäßige Arretierung der Bodenplatten, was nach der Herstellung der drei Chargen bemerkt wurde. Erstaunlicherweise hat dies jedoch keine nennenswerten Folgen für die Qualität der Kapseln. Zudem weisen alle Chargen dieser Versuchsreihe eine Überdosierung auf, welche wiederum in allen Fällen an den äußerst geringen Pulververlusten von 1,25 bis 1,36 % liegt. Charge Nr.

2 besitzt mit 3,01 % die höchste Massenabweichung, wodurch die Charge dennoch der Prüfung auf Masseneinheitlichkeit entspricht. Alle drei Chargen besitzen mit Werten zwischen 2,24 % und 2,67 % eine ähnliche Abweichung des Kapselgehalts. Die resultierenden AVs liegen jeweils unter 15, somit gilt die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts als bestanden. Die s_{rel} (Gehalt/Masse) lässt auf homogene Pulvermischungen schließen.

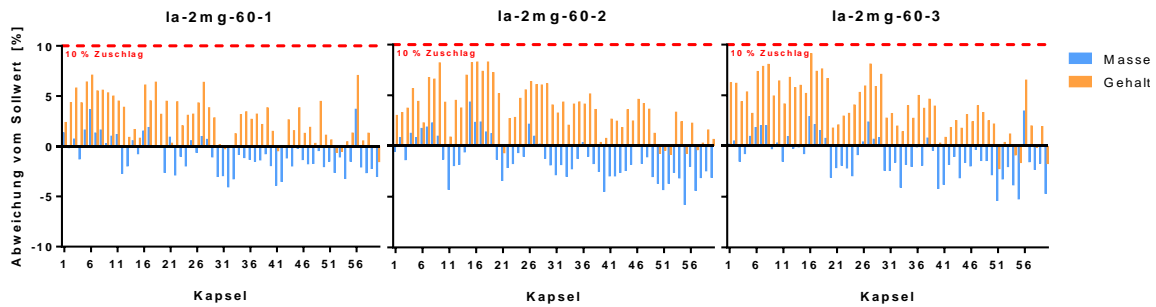


Abbildung 4-55: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-28: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	7,05	1,28	1,41	2,24	2,06	1,47
2	8,47	1,36	3,01	2,50	2,07	1,28
3	8,97	1,25	2,01	2,67	2,08	1,07

4.5.3.3 Füllmittel aus MCC

Es wurden Kapseln mit MCC-Füllmittel und 2 mg Spironolacton zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag hergestellt. Wie Tabelle 4-29 zu entnehmen ist, trifft Charge Nr. 1 den Zielgehalt von 2 mg genau. Allerdings wird bei Betrachtung des Diagramms deutlich, dass sich der Gehalt pro Kapsel von der oberen zur unteren Hälfte des Kapselbretts verringert. Dies liegt wiederum daran, dass die unteren Kapseln etwas weniger stark befüllt sind. Obwohl die Kapseln mit einer Massenabweichung von 1,67 % einheitlich befüllt sind, besitzt die Charge eine s_{rel} des Gehalts von 3,07 %. Dennoch ist der AV trotz

dieser Diskrepanz mit 6,13 deutlich kleiner als der Richtwert von 15. Die zweite Charge zeigt ein ähnliches Muster, wobei hier lediglich die unterste Kapselreihe im Verhältnis unterfüllt ist. Insgesamt weichen die Kapselmassen hier stärker voneinander ab, was die Massenabweichung von 3,13 % erklärt. Der mittlere Kapselgehalt beträgt 2,09 % und vor allem der Kapselgehalt der untersten Reihe weicht stark vom Durchschnitt ab. Dies hat einen AV von 9,76 zur Folge, der dennoch den Anforderungen gerecht wird. Charge Nr. 3 weist mit durchschnittlich 2,10 mg den höchsten Gehalt auf. Die Kapseln sind einheitlich befüllt und die zugehörige Massenabweichung beträgt lediglich 1,09 %. Die Streuung des Gehalts ist mit 2,43 % die niedrigste in dieser Versuchsreihe.

Alle Chargen bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Der Pulververlust überschreitet in keinem Fall die vorgesehene Grenze von 3 %. Die s_{rel} aus den Quotienten von Gehalt und Masse fällt in dieser Versuchsreihe mit Werten von 2,04 – 2,52 % deutlich schlechter aus als bei den vorherigen Versuchsreihen mit Mannitol oder Lactose-Monohydrat als Füllmittel. Dennoch kann die Pulverhomogenität als akzeptabel bewertet werden.

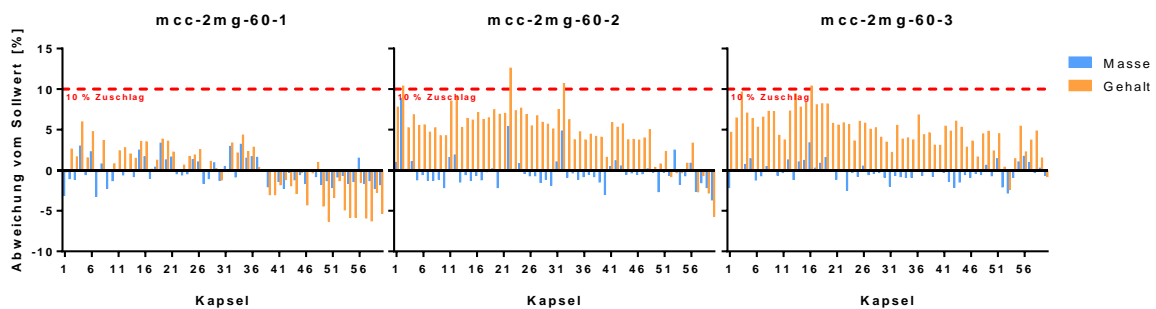


Abbildung 4-56: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Tabelle 4-29: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	6,13	2,13	1,67	3,07	2,00	2,35
2	9,76	2,17	3,13	3,33	2,09	2,52
3	8,30	2,09	1,09	2,43	2,10	2,04

4.5.3.3.4 Fazit

Das *Upscaling* von 30 auf 60 Kapseln ist für den Wirkstoff Spironolacton mit der gewählten Methode problemlos möglich. Alle Chargen bestehen auch in diesem Fall die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Ein vermehrter Pulververlust aufgrund der größeren Oberfläche des 60-Loch-Kapselbretts zeichnet sich rechnerisch nicht ab.

4.5.3.4 Kapseln mit 4 mg Spironolacton und 10 % Zuschlag (n= 30)

Es wurden Kapseln mit 4 mg Spironolacton zuzüglich eines zehnpromzentigen Produktionszuschlags hergestellt und die resultierende Kapselqualität sowie die Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht.

4.5.3.4.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Dieses Kapitel behandelt die mit Füllmittel aus Mannitol 35 mit 4 mg Spironolacton hergestellten Kapseln. Betrachtet man die Diagramme der Abbildung 4-57, so fällt direkt ein in den vorherigen Kapiteln bereits erläutertes Muster auf. Es ist bei allen drei Chargen ein Trend im Grad der Kapselbefüllung zu erkennen. Bei Charge Nr. 1 ist dieser Trend, verglichen mit den zwei darauffolgenden Chargen, nicht stark ausgeprägt, was an der niedrigen s_{rel} der Massenabweichung von 1,89 % zu sehen ist. Der mittlere Gehalt liegt trotz des Pulververlusts von 4,46 % mit 4,06 mg pro Kapsel leicht über den vorgesehenen 4 mg Spironolacton. Der Gehalt von Kapsel Nr. 12 kann als Ausreißer deklariert werden, da die restlichen Gehalte nur wenig abweichen ($s_{rel} = 2,27 \%$). Die Massen der zweiten Charge weichen stark voneinander ab, analog hierzu liegt s_{rel} des Kapselgehalts mit 4,06 % ebenfalls vergleichsweise hoch. Der mittlere Kapselgehalt von 4,16 mg übertrifft den Zielgehalt, liegt aber noch im akzeptablen Bereich, bestätigt durch den AV von 10,59. Charge Nr. 3 verfügt trotz des Pulververlusts, der marginal über dem angesetzten Grenzwert von 3 % liegt, über einen Überschuss an Spironolacton, das heißt, die Wirkstoffverluste werden durch den Produktionszuschlag überkompensiert. Die Massenabweichung liegt bei 2,83 % und auch die Kapselgehalte weichen mit 2,26 % nur wenig voneinander ab.

Alle Chargen besitzen einen AV < 15 und bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit gilt trotz der teilweise leicht erhöht ausfallenden Massenabweichungen als bestanden. Nur Charge Nr. 2 liegt unter den empfohlenen 3 % Pulververlust.

Betrachtet man die s_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse, so lässt sich für alle Chargen eine gute Korrelation der beiden Werte als Indikator für eine hohe Mischungsgüte erkennen. Aufgrund eines Ausreißers besitzt Charge Nr. 1 mit 1,98 % einen etwas höheren Wert.

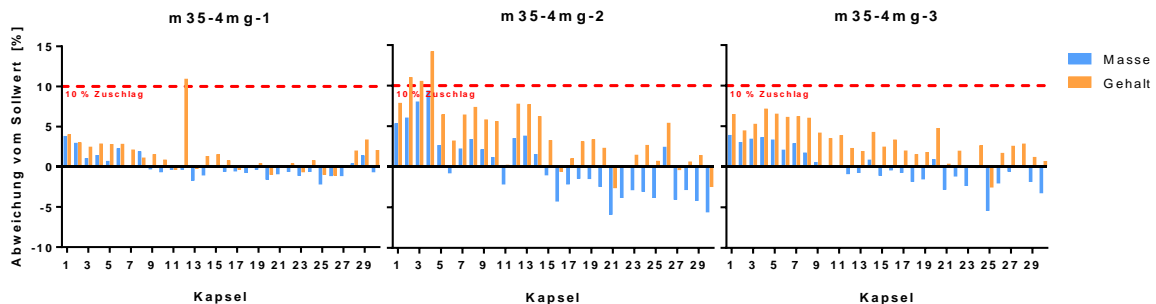


Abbildung 4-57: Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-30: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	4,54	4,46	1,89	2,27	4,06	1,98
2	10,59	2,44	3,90	4,06	4,16	0,821
3	6,18	3,03	2,83	2,26	4,13	0,611

4.5.3.4.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Kapseln mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel und 4 mg Spironolacton näher erläutert. Wie in Abbildung 4-58 zu sehen ist, sind auch bei dieser Versuchsreihe die Kapseln der oberen Kapselhälfte etwas stärker befüllt als die der unteren. Charge Nr. 1 weist einen zum Zielgehalt von 4 mg stark erhöhten Gehalt auf, der sich durch einen niedrigen Pulververlust von 2,20 % erklären lässt. Die Kapseln gelten mit einer Massenabweichung von 1,65 % als einheitlich befüllt. Der Gehalt weicht allerdings mit $s_{rel} = 3,33$ % verhältnismäßig stark ab. Hierdurch ergibt sich ein AV von 13,61, der dennoch im akzeptablen Bereich liegt. Tabelle 4-31 zeigt für die zweite Charge einen Pulververlust, der nur knapp unter dem der ersten Charge liegt. Daher ist der mittlere Gehalt von lediglich 4,08 mg in diesem Fall nur schwer zu erklären. Die Massenabweichung liegt bei 1,74 %

und auch die Gehalte weichen mit $s_{rel} = 2,74 \%$ nur wenig voneinander ab. Der errechnete AV von 5,94 entspricht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs. Charge Nr. 3 weist mit einem Wert von 1,55 % den geringsten Pulververlust dieser Versuchsreihe auf. Der Gehalt liegt jedoch bei 4,16 mg, was dafür spricht, dass an einer Stelle der Herstellung vermehrt Wirkstoff verloren wurde. Mit 2,30 beziehungsweise 2,56 % liegen die s_{rel} der Massenabweichung und die des Kapselgehalts nahe beieinander. Der resultierende AV von 7,57 entspricht der Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit. Die s_{rel} (Gehalt/Masse) aller drei Chargen sind gering, was von einer Korrelation zwischen Gehalt und Masse zeugt. Dies lässt sich auch in Abbildung 4-58 erkennen.

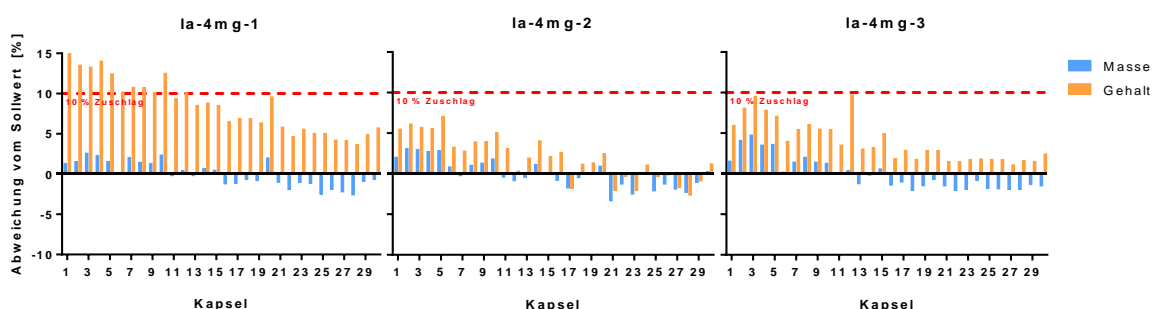


Abbildung 4-58: Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-31: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	13,61	2,20	1,65	3,33	4,34	1,75
2	5,94	2,29	1,74	2,74	4,08	1,71
3	7,57	1,55	2,30	2,56	4,16	1,07

4.5.3.4.3 Füllmittel aus MCC

Die mit Füllmittel aus MCC hergestellten Chargen mit einer Dosierung von 2 mg Spironolacton pro Kapsel sind in folgendem Kapitel näher beschrieben. Für Charge Nr. 1 zeigt sich ein erhöhter Gehalt von 4,15 mg. Zudem ist eine leichte Inhomogenität beim Pulvergemisch zu erkennen, da einige Gehalte trotz sehr gleichmäßiger Befüllung ($s_{rel} = 0,92 \%$) der Kapseln stärker voneinander abweichen. Die s_{rel}

des Quotienten von Kapselgehalt und -masse ist analog erhöht. Der AV liegt trotz dieses qualitativen Makels unter dem angesetzten Grenzwert von 15. Die Chargen Nr. 2 und Nr. 3 weisen eine ebenfalls sehr geringe Massenabweichung von 0,74 % beziehungsweise 0,84 % auf. Der mittlere Kapselgehalt liegt jeweils mit 4,05 respektive 3,97 % nahe dem Sollwert von 4 mg. Da der Kapselgehalt nur wenig streut ergeben sich niedrige AVs von 2,67 und 3,65, wodurch alle Chargen dieser Versuchsreihe die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts bestehen. Die niedrigen Werte von s_{rel} (Gehalt/Masse) zeugen von einer guten Pulverhomogenität. Die Prüfung auf Masseneinheitlich fällt aufgrund der äußerst gleichmäßigen Kapselbefüllung entsprechend aus. Einzig der Pulververlust liegt mit Werten zwischen 3,14 und 3,74 % bei allen Chargen über dem Grenzwert von 3 %.

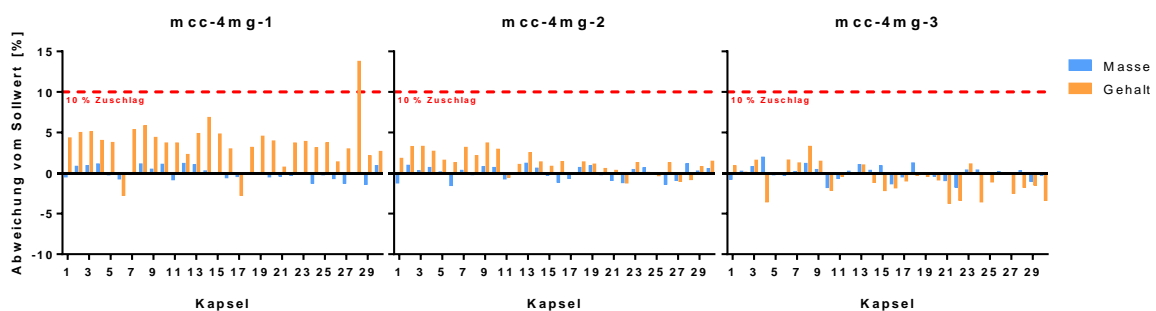


Abbildung 4-59: Kapseln mit 4 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-32: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	7,87	3,14	0,92	2,83	4,15	2,61
2	2,67	3,74	0,74	1,33	4,05	1,23
3	3,65	3,43	0,84	1,82	3,97	1,77

4.5.3.4.4 Fazit

Alle Chargen aus der Versuchsreihe mit 4 mg Spironolacton entsprechen den Anforderungen der Arzneibuchmonografie „2.9.40 Gleichförmigkeit des Gehalts“. Der bei der Herstellung auftretende Pulververlust liegt lediglich bei den mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellten Chargen und bei

m35-4mg-2 unter den angesetzten 3 %. Die Qualität ist trotz dieses Mangels gewährleistet. Weiterhin zeichnet sich ab, dass sich eine geringfügige Neigung des Kapselbretts und leichte Schwankungen bei der Komprimierung des Pulvers ausgleichen lassen und die Methode diese toleriert.

Bezüglich der Kapselqualität ergibt sich für die Dosierungen 2 und 4 mg ein durchaus akzeptables Ergebnis; 17 der 18 Chargen erfüllen formal die Arzneibuchanforderungen. Auch kann eine Vergrößerung des Ansatzes von 30 auf 60 Kapseln qualitätsgesichert durchgeführt werden. Als problematischer erweist sich die Dosierung von 0,5 mg Spironolacton, da hier vor allem die Chargen mit Mannitol 35- und MCC-Füllmittel eine stärkere Unterdosierung aufwiesen. Dies lässt sich aufgrund des hohen Pulververlusts, im Fall der Kapseln mit Füllmittel aus Mannitol 35, nicht durch den Produktionszuschlag von 10 % kompensieren. Die Pulverhomogenität kann stets als gegeben betrachtet werden.

4.5.3.5 Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender Wirkstoffverlust

Um zu untersuchen, bei welchen Schritten der Kapselherstellung und den damit verbundenen Gerätschaften, Pulververlust auftritt, wurden die anhaftenden Wirkstoffrückstände ermittelt. Weiterhin wurde untersucht, inwiefern sich die Rückstände bei unterschiedlicher Chargengröße beziehungsweise Wirkstoffdosis unterscheiden und ob diese vom verwendeten Füllmittel abhängig sind.

4.5.3.5.1 Auftretende Verluste bei Verwendung des Füllmittels aus Mannitol 35

Abbildung 4-60 zeigt die bei der Herstellung mit Füllmittel aus Mannitol 35 auftretenden prozentualen Spironolacton-Rückstände an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der unterschiedlichen Dosierungen beziehungsweise der Chargengröße.

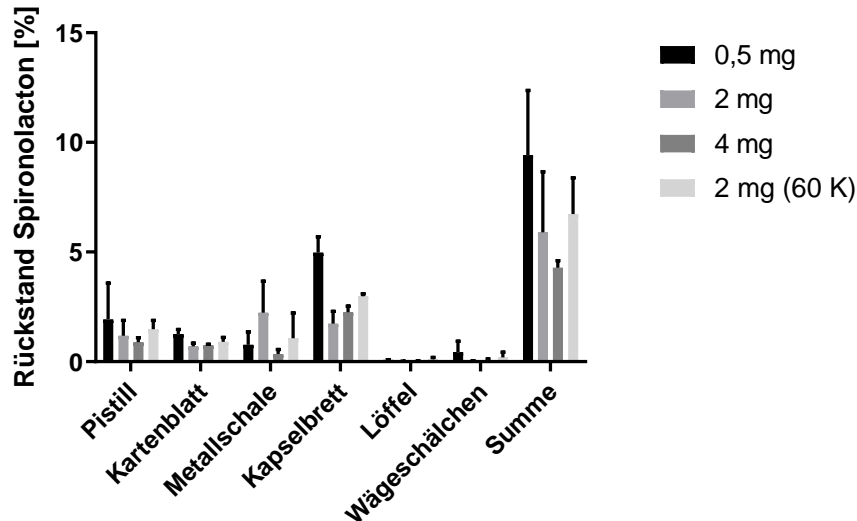


Abbildung 4-60: Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust (bezogen auf die initiale Einwaage) an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Mannitol 35; n = 3.

Es ist deutlich zu erkennen, dass für die niedrige Dosierung von 0,5 mg anteilig die höchste Wirkstoffmenge während des Herstellungsprozesses verloren geht. Zudem ist der an Löffel und Wägeschälchen ermittelte Wirkstoffanteil stets gering. Der höchste Verlust tritt vielmehr am Kapselbrett auf, was vor allem bei der Dosis von 0,5 mg pro Kapsel sowie der Ansatzgröße von 60 Kapseln deutlich wird. Für die Herstellung von 60 Kapseln wurde ein größeres Kapselbrett verwendet, an welchem folglich mehr Pulver adhären kann. Da die Zusammensetzung des Pulvergemischs bei einer Dosierung von 2 mg für 30 beziehungsweise 60 Kapseln dieselbe ist, wäre für eine Chargengröße von 60 Kapseln ein niedriger anteiliger Rückstand an Pistill, Kartenblatt und Metallschale denkbar gewesen, insofern eine Absättigung der Oberfläche mit dem Pulvergemisch erfolgt. Diese Beobachtung lässt sich nur an der Metallschale machen. Bei Pistill und Kartenblatt unterscheiden sich die Rückstände nicht, was möglicherweise daran liegt, dass hier zu Beginn des Mischvorgangs aufgrund der anfänglich höheren Wirkstoffkonzentration mehr Spironolacton an diesen beiden Geräten adhärierte.

Bei der Verwendung von Mannitol 35-Füllmittel ist der anteilige Gesamtverlust an Spironolacton, bei der Herstellung von Kapseln in einer Dosierung von 0,5 mg, am höchsten, was auch am stark ausgeprägten Pulververlust in Kapitel 4.5.3.3 bereits erkennen ließ. Insofern sich der Massenverlust minimieren lässt, ist ein Wirkstoffzuschlag von 10 % als ausreichend zu betrachten.

4.5.3.5.2 Auftretende Verluste bei Verwendung des Füllmittels aus Lactose-Monohydrat

In Abbildung 4-61 sind die Spironolacton-Rückstände in Abhängigkeit der angestrebten Wirkstoffdosis und der Ansatzgröße zu sehen.

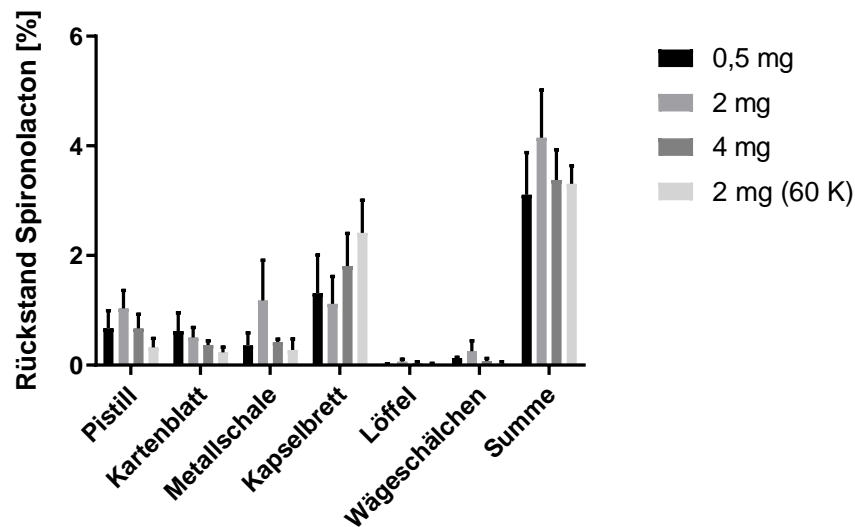


Abbildung 4-61: Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Lactose-Monohydrat; $n = 3$.

Für die Herstellung der Kapseln mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel zeigt sich, wider den Erwartungen, ein mit steigender verarbeiteter Wirkstoffmenge zunehmender anteiliger Rückstand von Spironolacton am Kapselbrett. Insgesamt ist am Kapselfüllgerät, mit Ausnahme der Chargengröße von 30 Kapseln und 2 mg Spironolacton, auch der größte Verlust für alle übrigen Versuchsreihen zu verzeichnen. Ebenfalls hoch sind die Rückstände an Pistill und Metallschale bei einer Ansatzgröße von 30 Kapseln und 2 mg Wirkstoff, wobei ein überproportionaler Anteil am Mischgefäß zurückbleibt. Anders als beim Füllmittel aus Mannitol 35, fallen die Verluste der mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Kapselchargen gering aus. Dies entspricht auch den ermittelten Gehalten der korrespondierenden Kapselchargen in Kapitel 4.5.3.1.

Insgesamt bleiben bei allen Chargen ungefähr 3 – 4 % des eingesetzten Wirkstoffs an den Arbeitsmaterialien zurück. Ein einheitlicher Wirkstoffzuschlag lässt sich hierdurch gut anwenden.

4.5.3.5.3 Auftretende Verluste bei Verwendung des Füllmittels aus MCC

Die unter Verwendung von MCC-Füllmittel auftretenden prozentualen Spironolacton-Rückstände sind in Abbildung 4-62 dargestellt.

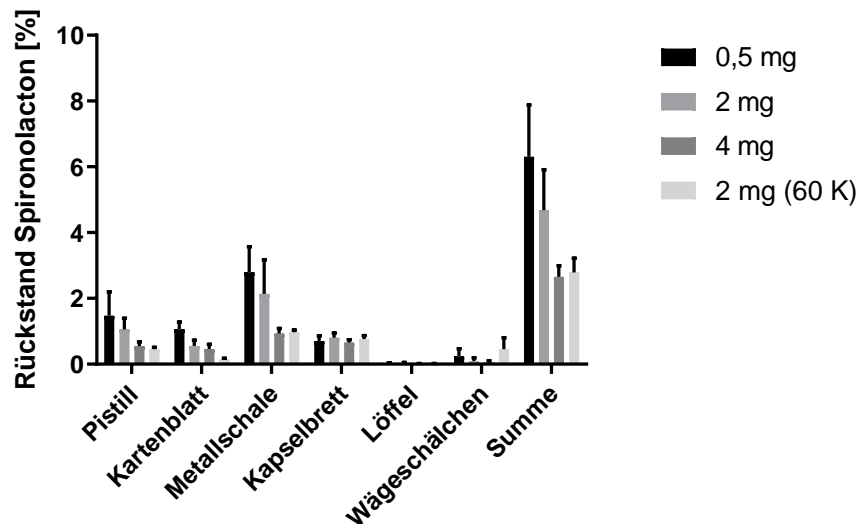


Abbildung 4-62: Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus MCC; $n = 3$.

Das Kapselbrett ausgenommen, zeigt sich mit steigender Dosis ein abnehmender anteiliger Wirkstoffverlust. Dies spricht für eine begrenzte Aufnahmekapazität der Oberfläche für das Spironolacton-Füllmittel-Gemisch, wodurch weniger Wirkstoff bei höheren Dosierungen adhärert. Der Unterschied zwischen den Chargengrößen von 30 und 60 Kapseln, sollte für die Rückstände an der Metallschale eigentlich annähernd gleich sein, was sich nicht beobachten lässt. Allerdings weichen die Werte für die Ansatzgröße von 30 Kapseln stark ab. Am Kapselbrett bleibt bei allen Chargen prozentual ungefähr dieselbe Menge an Spironolacton zurück.

Der anteilig höchste Gesamtverlust ist bei der Verwendung von MCC-Füllmittel bei der 0,5-mg-Dosierung zu verzeichnen.

4.5.3.5.4 Fazit

Insgesamt zeigt sich unter der Verwendung des Füllmittels aus Mannitol 35 der höchste Verlust an Spironolacton, wobei hier nur begrenzt eine statistische gesicherte Bewertung der Unterschiede zwischen den einzelnen Füllmitteln möglich ist. Dies rührt daher, dass der Wirkstoffverlust stark von

der Arbeitsweise abhängig ist, welche sich wiederum auch durch geschultes Personal aufgrund der zahlreichen Einflussparameter nicht zu 100 % reproduzierbar durchführen lässt. Hieraus ergeben sich die entsprechend hohen Standardabweichungen.

Bei Mannitol 35-Füllmittel ist für die Chargengröße von 60 Kapseln mit der Dosis 2 mg ein, im Gegensatz zur Verwendung von den Füllmitteln aus Lactose-Monohydrat und MCC, höherer anteiliger Gesamtverlust zu erkennen. Zudem weisen die Rückstände der Chargen mit 4 mg Wirkstoff keinen signifikant niedrigeren Verlust auf als die Versuchsreihen, welche mit 2 mg Spironolacton hergestellt wurden.

Insgesamt ist allerdings zu erkennen, dass mit steigender Dosis beziehungsweise steigender Wirkstoffmenge der prozentuale Verlust abnimmt, was beim Betrachten der mittleren Kapselgehalte der vorherigen Kapitel bereits deutlich wurde.

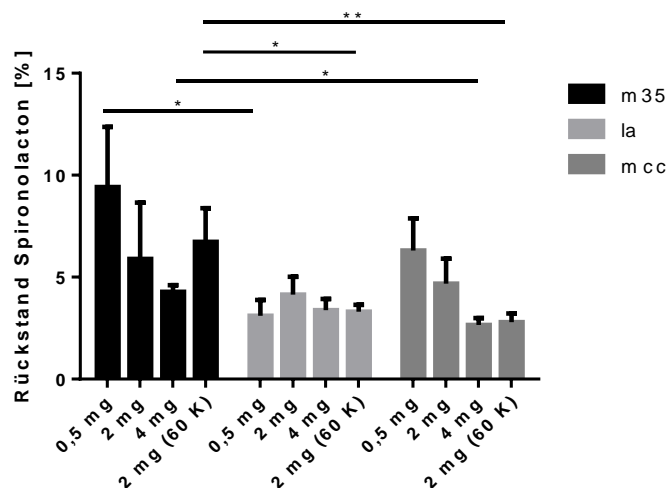


Abbildung 4-63: Vergleich des bei der Kapselherstellung auftretenden prozentualen Gesamt-Wirkstoffverlusts; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; $n = 3$.

4.5.4 Kapseln mit Baclofen

Am Beispiel des Wirkstoffs Baclofen sollte die Anwendbarkeit der entwickelten Methode untersucht werden. Es wurden Dosierungen von 1, 2,5 und 4 mg Baclofen gewählt. Die hergestellten Kapseln wurden nach den in Kapitel 3.8 erläuterten Qualitätsparametern beurteilt und der während der Herstellung auftretende Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien ermittelt. Die Versuche sollten die Anwendbarkeit der Methode mit fein pulverisiertem Wirkstoff bestätigen.

4.5.4.1 Kapseln mit 1 mg Baclofen und 10 % Zuschlag

Es wurden Kapseln mit 1 mg Baclofen zuzüglich eines Produktionszuschlags von 10 % Wirkstoff hergestellt und die Kapselqualität sowie die anfallenden Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht. Die Chargengröße beläuft sich auf 30 Kapseln.

4.5.4.1.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Im Folgenden werden, die mit Mannitol 35 hergestellten Kapselchargen in einer Dosierung von 1 mg, behandelt. Abbildung 4-64 zeigt, dass die Kapseln der oberen Hälfte des Kapselbretts etwas stärker mit Pulvergemisch befüllt sind als die der unteren. Wie den Qualitätsparametern in Tabelle 4-33 entnommen werden kann, zeigen alle drei Chargen ein einheitliches Bild. Die Gehalte liegen jeweils nahe am Zielgehalt. Der Pulververlust überschreitet den angesetzten Grenzwert in keinem der Fälle. Weiterhin ist die Masseneinheitlichkeit gewährleistet, die höchste Massenabweichung geht hierbei von Charge Nr. 1 mit 2,02 % aus. Auch s_{rel} des Kapselgehalts liegt innerhalb der Versuchsreihe mit Werten zwischen 2,33 – 2,47 % äußerst niedrig. Alle AVs entsprechen den Anforderungen der entsprechenden Arzneibuchmonografie. Weiterhin wird für alle drei Chargen ein Zusammenhang zwischen Kapselgehalt und -masse deutlich.

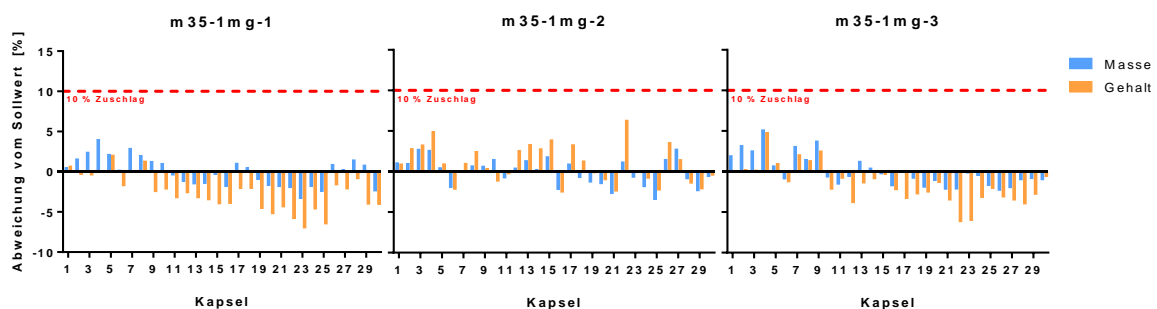


Abbildung 4-64: Kapseln mit 1 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-33: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulver- verlust [%]	s_{rel} Massen- abwei- chung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapsel- gehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/ Masse [%]
1	5,65	1,98	2,02	2,33	0,97	1,20
2	4,78	2,40	1,88	2,37	1,01	1,41
3	4,88	2,03	1,78	2,47	0,98	1,51

4.5.4.1.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die erste Charge der mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellten Kapseln liegt, inklusive 10 % Zuschlag, mit einem mittleren Gehalt von 0,98 mg nahe am Sollgehalt. Die ersten fünf Kapseln sind überdurchschnittlich befüllt und weisen einen entsprechend höheren Gehalt auf. Die Massenabweichung liegt mit 1,83 % dennoch sehr niedrig und auch die Abweichung der Kapselgehalte hat mit 2,48 % einen den Anforderungen entsprechenden Wert. Die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit gilt mit einem AV von 5,03 als bestanden. Charge Nr. 2 trifft den Zielgehalt von 1 mg pro Kapsel genau. Das in Abbildung 4-65 dargestellte Balkendiagramm zeigt eine enge Verteilung sowohl der Kapselmasse als auch des zugehörigen Gehalts. Mit einem AV von 4,18 besteht auch diese Charge die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit. Die dritte Charge weist trotz des geringen Pulververlusts einen leichten Mindergehalt von 0,96 mg pro Kapsel auf, was für einen überproportionalen Verlust an Baclofen bei der Herstellung spricht. Die Masseneinheitlichkeit der Kapseln gilt mit 1,19 % als gewährleistet und s_{rel} des Kapselgehalts liegt mit 2,04 % ebenfalls sehr niedrig. Aus dieser Versuchsreihe besitzt Charge Nr. 3 mit einem AV von 6,70 den schlechtesten Wert, der aber dennoch deutlich unter der Grenze von 15 liegt.

Der Pulververlust liegt bei allen drei Chargen unter den von DAC/NRF empfohlenen 3 %. Die niedrigen s_{rel} (Gehalt/Masse) sprechen für eine gute Homogenität des abgefüllten Pulvers.

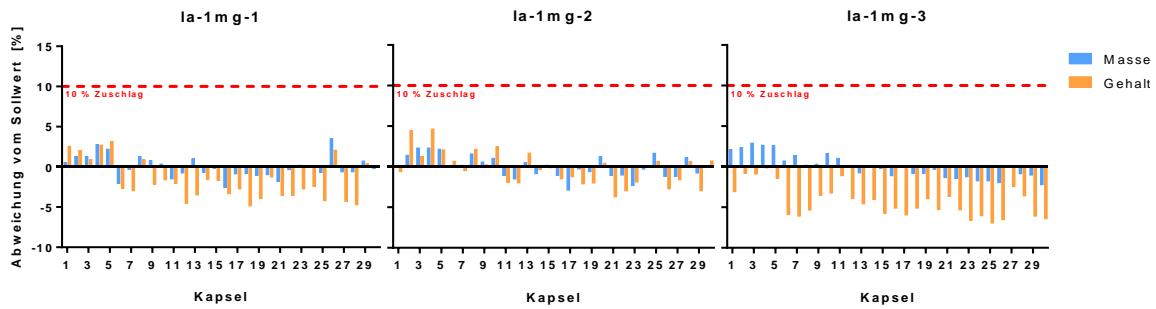


Abbildung 4-65: Kapseln mit 1 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-34: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	5,03	2,37	1,83	2,48	0,98	1,72
2	4,18	1,63	1,50	2,10	1,00	1,31
3	6,70	2,22	1,19	2,04	0,96	1,31

4.5.4.1.3 Füllmittel aus MCC

Abbildung 4-66 zeigt die mit aus MCC bestehenden Füllmittel hergestellten Kapselchargen. Chargen Nr. 1 und Nr. 2 weisen ein sehr ähnliches Ergebnis auf. Die Kapseln wurden über das ganze Kapselbrett hinweg einheitlich befüllt, wobei ein positiver Ausschlag der Masse nicht zwangsläufig bedeutet, dass auch der Gehalt erhöht ist. Dies schmälert jedoch nicht zwangsläufig die Kapselqualität, da der Gehalt insgesamt mit 1,98 beziehungsweise 2,18 % wenig abweicht. Die S_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse spricht zudem für eine Korrelation. Beide Chargen sind einheitlich befüllt, was durch die Massenabweichung von 1,35 und 0,79 % verdeutlicht wird. Die AVs betragen 4,02 und 4,32, womit die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts bestanden ist. Die dritte Charge sticht in dieser Versuchsreihe durch einen hohen Pulververlust von 7,27 % und einen leichten Mindergehalt von 4 %, entsprechend einem Gehalt 0,96 mg pro Kapsel, heraus. Eigentlich ist aufgrund der Höhe des Pulververlusts ein stärker reduzierter Gehalt zu erwarten. Eine mögliche Erklärung wäre, dass zu Beginn der Herstellung primär Füllmittel beim Mischvorgang an den Oberflächen adhärierte und dadurch die abgefüllte

Pulvermischung einen leicht erhöhte Wirkstoffkonzentration aufwies. Die Kapseln weisen eine einheitliche Befüllung auf und die Abweichung des Gehalts fällt mit 2,17 % gering aus. Auch bei dieser Charge ist ein Zusammenhang zwischen Kapselgehalt und -masse zu beobachten. Die ersten beiden Chargen weisen ebenfalls einen Pulververlust auf, der oberhalb der 3 %-Grenze liegt, jedoch von einem geringeren Ausmaß ist. Trotz des leichten Mindergehalts besteht auch Charge Nr. 3 mit einem AV von 6,56 die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nach Europäischem Arzneibuch.

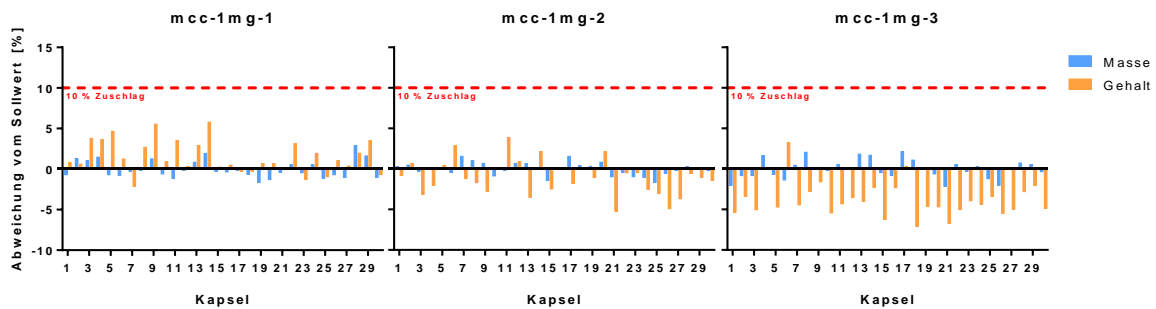


Abbildung 4-66: Kapseln mit 1 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-35: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	4,02	3,75	1,35	1,98	1,01	1,66
2	4,32	3,89	0,79	2,18	0,99	2,16
3	6,56	7,27	1,43	2,17	0,96	2,24

4.5.4.1.4 Fazit

Alle Chargen in der Dosierung von 1 mg bestehen ungeachtet des verwendeten Füllmittels die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Auffallend ist, dass bei den Füllmitteln aus Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat trotz des geringen Pulververlusts der Gehalt verhältnismäßig niedrig liegt. Dies unterstreicht die Aussage, dass der Pulver- und somit Wirkstoffverlust, besonders bei einer niedrigen Dosis, den Gehalt stark beeinflussen kann. Die Versuchsreihe mit MCC als Füllmittel zeigt jedoch ein gegenteiliges Bild. Der Pulververlust ist hier höher, allerdings nimmt der Wirkstoffgehalt in einem

signifikanten Ausmaß (ANOVA, $p < 0,05$, $\alpha = 0,05$) geringfügiger ab. Als Ursache ist eine stärkere Interaktion von Baclofen und MCC naheliegend, wodurch es zu weniger Verlust durch die zur Herstellung verwendeten Hilfsmittel kommt.

4.5.4.2 Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und 10 % Zuschlag (Chargengröße $n = 30$)

Es wurden Kapseln mit 1 mg Baclofen zuzüglich eines Produktionszuschlags von 10 % Wirkstoff hergestellt und die Kapselqualität sowie die anfallenden Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht. Die Chargengröße beläuft sich auf 30 Kapseln.

4.5.4.2.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Die mit 2,5 mg Baclofen zuzüglich 10 % Wirkstoffzuschlag und Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Kapselchargen sind in Abbildung 4-67 dargestellt. Charge Nr. 1 weist eine geringe Massenabweichung von 1,64 % und eine ebenfalls geringe s_{rel} des Kapselgehalts auf. Es ist zu sehen, dass Masse und Gehalt gut miteinander korrelieren, was für eine homogene Wirkstoffverteilung im Pulvergemisch spricht. Der Pulververlust liegt mit 4,22 % über dem Grenzwert, was auch den leicht erniedrigten Kapselgehalt von 2,46 mg erklärt. Der AV fällt mit 3,08 dennoch sehr niedrig aus. Die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nach Europäischem Arzneibuch ist bestanden. Die zweite und dritte Charge zeigen ein ähnliches Bild hinsichtlich der Befüllung der Kapseln, so sind die Kapseln der oberen Hälfte des Kapselbretts stärker befüllt als diejenigen, die fortschreitende Kapselnummern haben. Hierdurch ist die Massenabweichung ungewöhnlich hoch, aber ohne die vorgesehenen 5 % zu überschreiten. Die Abweichung der Kapselgehalte liegt folglich ebenfalls höher. Eine Korrelation zwischen beiden Parametern ist auch in diesem Fall zu erkennen. Der Pulververlust von Charge Nr. 2 liegt mit 3,10 % über dem der dritten Charge ($s_{rel} = 2,53 \%$), die mittleren Kapselgehalte von 2,56 mg beziehungsweise 2,51 mg sind somit nicht gemäß den Erwartungen. Der AV beider Chargen liegt mit 6,01 beziehungsweise 4,92 unter 15. Die Gleichförmigkeit des Gehalts ist gewährleistet.

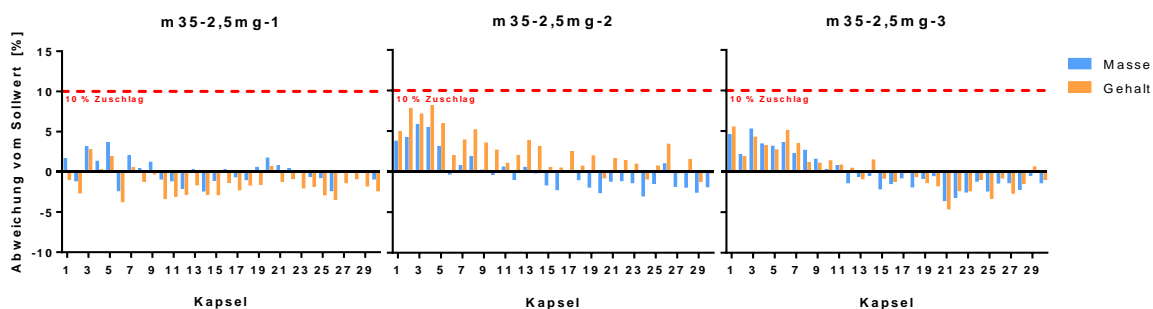


Abbildung 4-67: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-36: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	3,08	4,22	1,64	1,56	2,46	0,552
2	6,01	3,10	3,07	2,56	2,56	0,791
3	4,92	2,53	3,02	2,46	2,51	0,962

4.5.4.2.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die erste Charge aus der Versuchsreihe mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel trifft den Sollgehalt von 2,5 mg genau. Der Pulververlust fällt mit 1,95 % auffällig gering aus. Die Kapseln sind einheitlich befüllt, was an der Massenabweichung von 2,13 % zu erkennen ist. Auch der Gehalt der Charge streut mit 2,57 % nur wenig. Charge Nr. 2 ist mit einem mittleren Kapselgehalt von 2,56 mg leicht überdosiert, wobei dies nur eine geringfügige Abweichung vom Sollwert darstellt. Die Abweichung der Masse und des Kapselgehalts liegt mit 1,54 beziehungsweise 1,50 % niedrig. Dieselbe Feststellung lässt sich bei der dritten Charge machen. Auch hier ist mit einer s_{rel} von 1,41 % die Masseneinheitlichkeit gewährleistet. Abweichungen des Kapselgehalts sind mit 1,30 % nicht stark ausgeprägt.

Der Pulververlust aller Chargen liegt unter 3 % und ist somit akzeptabel. Es kann aufgrund der geringen s_{rel} der Quotienten von Kapselgehalt und -masse für alle drei Chargen angenommen werden, dass ein homogenes Pulvergemisch vorliegt. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts ist aufgrund der AVs, welche allesamt deutlich unter 15 liegen, bestanden.

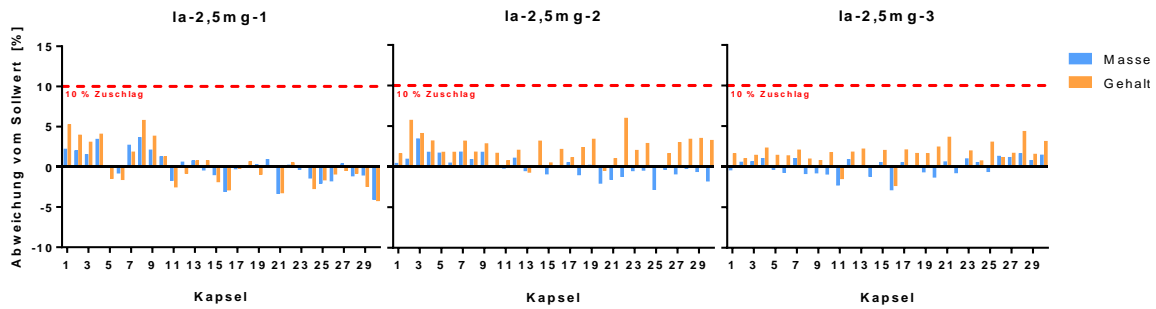


Abbildung 4-68: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-37: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	5,15	1,95	2,13	2,57	2,50	1,15
2	3,86	2,17	1,54	1,50	2,56	1,62
3	2,66	1,69	1,41	1,30	2,54	0,947

4.5.4.2.3 Füllmittel aus MCC

Charge Nr. 1 der mit MCC-Füllmittel hergestellten Versuchsreihe zeigt einen deutlichen Mindergehalt der Kapseln Nr. 2 und Nr. 3. Dies steht im Gegensatz zu den restlichen Kapseln, deren Gehalte nur wenig voneinander abweichen. Durch diese beiden Ausreißer ergibt sich für s_{rel} des Kapselgehalts ein Wert von 6,36 %. Es kann keine Korrelation zwischen Kapselmasse und dem zugehörigen Gehalt erkannt werden, was dafürspricht, dass das Pulvergemisch – trotz vermeintlich identischer Arbeitsweise - nur ungenügend homogenisiert wurde. Hinzu kommt der niedrige Pulververlust von 1,31 %, welcher wiederum einen erhöhten mittleren Kapselgehalt von 2,61 mg zu Folge hat, wodurch der AV mit 16,07 den Grenzwert von 15 überschreitet. Somit entspricht Charge Nr. 1 nicht den Anforderungen hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehalts. Die zweite Charge weist einen im Vergleich zu den beiden anderen Chargen erhöhten Pulververlust von 4,67 % auf, wodurch der mittlere Gehalt sich hier auf 2,55 mg beläuft und sehr nahe an den Sollwert von 2,5 mg herankommt. Die Abweichung des Kapselgehalts liegt bei 2,50 % und der AV liegt mit 5,54 deutlich unter 15. Der Gehalt

von Charge Nr. 3 ist mit durchschnittlich 2,62 mg pro Kapsel erhöht, was wiederum auf den geringen Pulververlust von 1,91 % zurückzuführen ist. Der Gehalt streut nur wenig ($S_{rel} = 2,03$). Die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit ist mit einem AV von 7,42 entsprechend. Die Pulverhomogenität ist bei den letzten beiden Chargen gewährleistet.

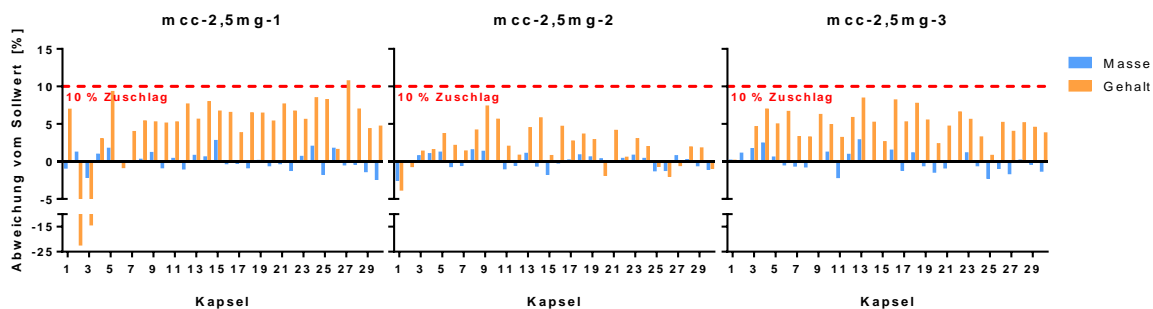


Abbildung 4-69: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-38: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	16,07	1,31	1,43	6,36	2,61	6,44
2	5,54	4,67	1,36	2,50	2,55	2,13
3	7,42	1,93	1,24	2,03	2,62	1,78

4.5.4.2.4 Fazit

Die Kapselchargen mit 2,5-mg Baclofen entsprechen mit Ausnahme von *mcc-2,5-mg-1* der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Bei vereinzelt Chargen übertrifft der Pulververlust den Grenzwert von 3 %, ohne, dass sich dies nennenswert auf die Qualität auswirkt. Ein Massenverlust über 3 % hat somit nicht zwangsläufig unterdosierte Kapseln zur Folge, was sich mit den Beobachtungen deckt, die bereits in den vorherigen Kapiteln gemacht wurden. Sämtliche Chargen werden der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse gerecht.

4.5.4.3 Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und 10 % Zuschlag (Chargengröße n = 60)

Die Ansatzgröße wurde von 30 auf 60 Kapseln erhöht. Die Herstellung erfolgte analog zu der von 30 Kapseln, wobei zum Befüllen ein größeres Kapselfüllgerät, welches 60 Kapseln fasst, verwendet wurde. Es wurden Kapseln mit 2,5 mg Spironolacton (zuzüglich 10 % Produktionszuschlag) hergestellt und die Kapselqualität sowie die auftretenden Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht.

4.5.4.3.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die Kapseln, welche mit Mannitol 35-Füllmittel in der Chargengröße von 60 Kapseln hergestellt wurden, zu sehen. Für Charge Nr. 1 ist eine Unterdosierung zu erkennen und der mittlere Kapselgehalt beträgt 2,39 mg, das heißt trotz des Produktionszuschlags von 10 % sind diese Kapseln im Mittel um 4,4 % unterdosiert. Der Pulververlust liegt mit 3,99 % über 3 %, was diese Diskrepanz erklären kann. Jedoch liegt der Gehalt bei den zwei weiteren Chargen trotz des dort auftretenden Pulververlusts von 4,39 % beziehungsweise 4,62 % mit 2,50 mg \pm 0,01 mg höher und näher am Sollwert, allerdings mit 10 % Zuschlag. Die Kapseln von Charge Nr. 1 sind mit einer Massenabweichung von 1,30 % einheitlich befüllt. Auch die einzelnen Kapselgehalte weichen nur wenig von Sollwert ab, wobei Kapseln Nr. 31 und 45 unverhältnismäßig mehr Wirkstoff enthalten. Dies kann auf eine Inhomogenität im Pulver zurückzuführen sein. Die zweite und dritte Charge ist ebenfalls einheitlich befüllt, wobei hier die höhere Streuung des Kapselgehalts aufgrund einer größeren Abweichung (s_{rel} Massenabweichung = 2,29 % beziehungsweise 1,94 %) zustande kommt. Zudem sind die ersten fünf Kapseln von Charge Nr.2 deutlich überdosiert. Dennoch bestehen alle Chargen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die s_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse fällt verhältnismäßig hoch aus, was nur auf einen begrenzten Zusammenhang zwischen Masse und Gehalt schließen lässt.

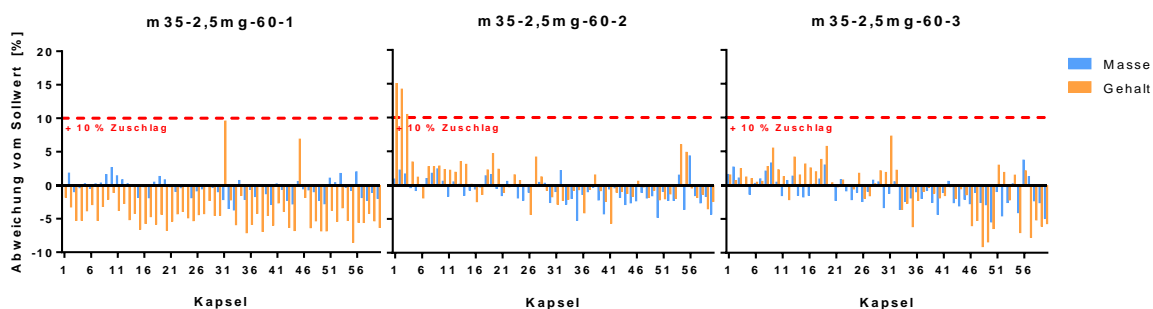


Abbildung 4-70: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-39: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	8,39	3,99	1,30	2,83	2,39	3,02
2	7,63	4,39	2,29	3,81	2,51	3,32
3	7,22	4,62	1,94	3,61	2,49	3,03

4.5.4.3.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellten Chargen zeigen alle einen mittleren Kapselgehalt zwischen 2,58 – 2,59 mg pro Kapsel und somit eine leichte Überdosierung von 3 % auf den Sollwert. Dies bedeutet allerdings auch, dass von den 10 % Produktionszuschlag 7 % verloren gingen. Der in Tabelle 4-40 zu sehende Pulververlust liegt deutlich über den vom DAC/NRF veranschlagten 3 %. Allerdings deckt sich der bei der Herstellung auftretende Massenverlust gut mit dem resultierenden Kapselgehalt. So wäre - den Produktionszuschlag einberechnet - bei einem gleichmäßigen Verlust von Füllmittel und Wirkstoff, der sich auf 5 % beläuft, ein Gehalt von 2,61 mg zu erwarten. Die Massenabweichung liegt in allen drei Fällen sehr niedrig, sodass alle Chargen die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit bestehen. Alle Chargen weisen zudem eine niedrige S_{rel} bezüglich ihres Kapselgehalts auf. Gehalt und Masse der Kapseln korrelieren gut miteinander. Die AVs liegen in einem Bereich von 4,94 – 6,41, weshalb die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nach Europäischem Arzneibuch als bestanden gilt.

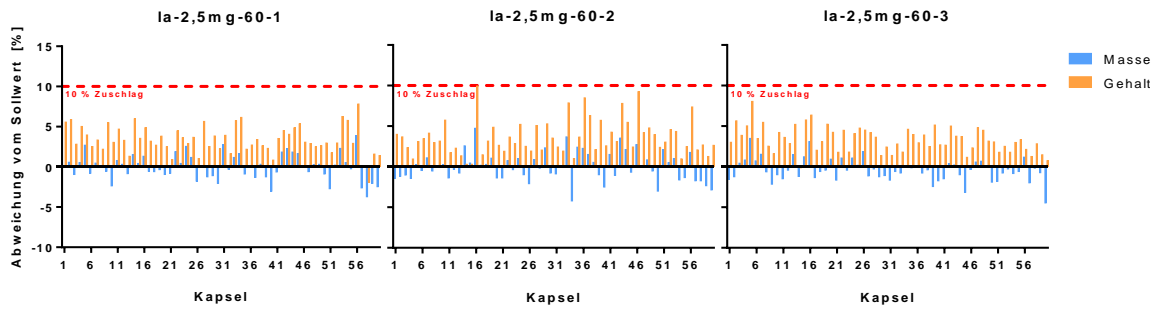


Abbildung 4-71: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-40: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	5,35	4,69	1,41	2,15	2,58	1,14
2	6,41	5,10	2,06	2,50	2,59	1,51
3	4,94	4,73	1,30	1,55	2,58	1,15

4.5.4.3.3 Füllmittel aus MCC

Dieses Kapitel behandelt die unter Verwendung von Füllmittel aus MCC hergestellten Baclofen-Kapseln in einer Dosierung von 2,5 mg. Charge Nr. 1 liegt mit durchschnittlich 2,48 mg pro Kapsel nahe an diesem Sollwert. Auffällig ist die, bereits im zugehörigen Balkendiagramm erkennbare, breite Verteilung der einzelnen Kapselgehalte ($s_{rel} = 4,74\%$). Grund hierfür ist, neben einer leichten Inhomogenität des Pulvers (s_{rel} (Gehalt/Masse) = 4,12%), die ebenfalls erhöhte Massenabweichung von 3,23%. Dennoch gelten die Kapseln als einheitlich befüllt. Der Pulververlust liegt mit 2,54% unter dem Grenzwert von 3%. Charge Nr. 2 besitzt genau den Sollgehalt. Die Massenabweichung von 2,35% zeugt von einheitlich befüllten Kapseln. Der Kapselgehalt weicht mit 3,26% etwas weniger ab als bei der vorherigen Charge. Die dritte Charge zeigt ein anderes Bild. Mit einer Massenabweichung von 3,68% liegt diese hoch. Allerdings fällt dafür die s_{rel} des Kapselgehalts mit 2,90% niedrig aus. Charge Nr. 3 besitzt zwar den gleichen mittleren Gehalt wie Charge Nr. 1, jedoch liegt der Pulververlust mit 4,78% hier deutlich höher. Eine Korrelation zwischen Kapselgehalt und -masse ist für die Chargen 2

und 3 zu erkennen. Bei den ersten beiden Chargen muss ein höherer Anteil an Baclofen unabhängig vom Füllmittel verloren gegangen sein.

Alle Chargen bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts.

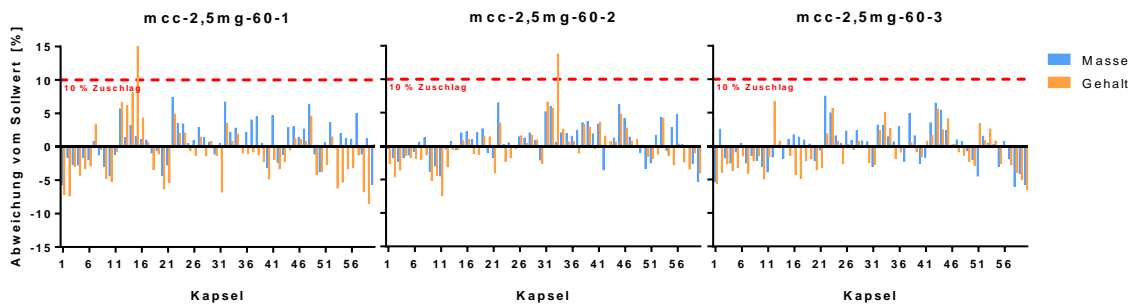


Abbildung 4-72: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Tabelle 4-41: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	6,13	2,54	3,23	4,74	2,48	4,12
2	6,51	2,81	2,35	3,26	2,50	2,55
3	5,81	4,78	3,68	2,90	2,48	2,67

4.5.4.3.4 Fazit

Insgesamt ist die Herstellung einer Chargengröße von 60 Kapseln mit den gewählten Füllmitteln und Baclofen in einer Dosierung von 2,5 mg bei einem Zuschlag von 10 % problemlos möglich. Alle Chargen entsprechen den gewählten Anforderungen hinsichtlich Gleichförmigkeit des Gehalts und Masseneinheitlichkeit. Der Pulververlust liegt bei allen Chargen bis auf *mcc-2,5mg-1* und *mcc-2,5mg-2* unter der angesetzten 3 %-Grenze. Auffällig ist, dass bei dem Füllmittel aus Lactose-Monohydrat trotz des signifikant (ANOVA, $p < 0,005$, $\alpha = 0,05$) höheren Pulververlusts bei einer Chargengröße von 60 Kapseln im Vergleich zu Chargengröße von 30 Kapseln ein etwas höherer mittlerer Gehalt erzielt wurde. Grund hierfür kann ein größerer Massenverlust an reinem Füllmittel im Wägeschälchen oder

eine stärkere Adhäsion von reinem Füllmittel an den verwendeten Geräten sein, wodurch sich das Verhältnis von Wirkstoff zu Füllmittel verändert.

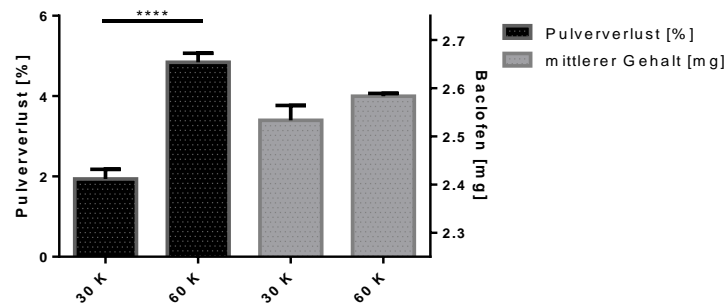


Abbildung 4-73: Vergleich des Pulververlusts und des mittleren Gehalts der mit 2,5 mg Baclofen hergestellten Chargen in Abhängigkeit der Chargengröße; 30 K, Chargengröße 30 Kapseln; 60 K, Chargengröße 60 Kapseln; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; $n = 3$.

4.5.4.4 Kapseln mit 4 mg Baclofen und 10 % Zuschlag

Es wurden Kapseln mit 4 mg Baclofen zuzüglich eines zehnpromzentigen Produktionszuschlags hergestellt und die resultierende Kapselqualität sowie die Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien untersucht.

4.5.4.4.1 Füllmittel aus Mannitol 35

Die mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Chargen mit 4 mg Baclofen zuzüglich 10 % Produktionszuschlag sind im Folgenden dargestellt. Betrachtet man das Diagramm von Charge Nr. 1 ist zu sehen, dass die Mehrzahl der Kapseln leicht unterdosiert sind. Dies ist auf einen erhöhten Pulververlust von 6,01 % zurückzuführen. Die Unterdosierung hält sich mit einem mittleren Kapselgehalt von 3,85 mg dennoch in Grenzen. Alle Kapseln sind einheitlich befüllt, auch wenn einzelne Kapseln, bei einer Massenabweichung von 2,93 %, etwas mehr vom Mittelwert abweichen. Die s_{rel} des Kapselgehalts beläuft sich auf 1,98 %. Der AV fällt mit 6,04 akzeptabel aus. Charge Nr. 2 weist ebenfalls einen erhöhten Pulververlust auf, wodurch sich der Gehalt von 3,93 mg erklären lässt. Die Abweichung der Kapselmassen ist mit 0,79 % äußerst niedrig, was für eine optimale Befüllung der Kapseln spricht. Weiterhin ist die Abweichung der Kapselgehalte gering, sodass ein AV von 3,50 erzielt wird. Die dritte Charge zeigt aufgrund des Pulververlusts leicht unterdosierte Kapseln, die jedoch einheitlich befüllt sind. Allerdings gibt es hier mit Kapseln Nr. 8 einen Ausreißer bezüglich der Masse,

sodass die Abweichung insgesamt 1,87 % beträgt. Der Gehalt weicht mit $s_{rel} = 1,85$ % nur leicht ab. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts gilt mit einem AV von 5,23 als bestanden.

Alle Kapseln zeigen eine gute Korrelation zwischen Gehalt und Masse.

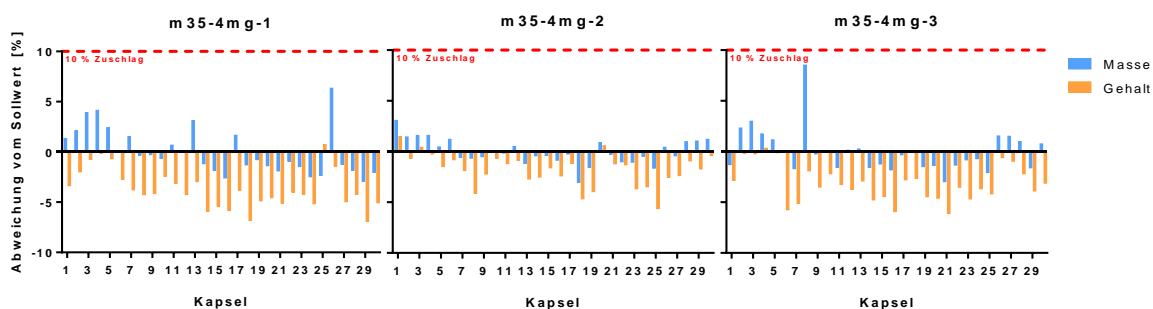


Abbildung 4-74: Kapseln mit 4 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-42: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	6,04	6,01	2,93	1,98	3,85	1,80
2	3,50	4,72	0,79	1,63	3,93	0,891
3	5,23	4,77	1,87	1,85	3,87	1,59

4.5.4.4.2 Füllmittel aus Lactose-Monohydrat

Die mit Füllmittel aus Lactose-Monohydrat hergestellten Kapseln zeigen kein einheitliches Bild. Bei der ersten Charge tritt, trotz des geringen Pulververlusts von 3,16 %, mit einem mittleren Gehalt von 3,73 mg eine deutliche Unterdosierung von 6,75 % auf. Dies belegt einen deutlichen Verlust von Baclofen unabhängig vom Füllmittelverlust, da unter Einbeziehen des Zuschlags effektiv 16 % Wirkstoff verloren gingen. Auch weichen einige Kapselgehalte, trotz der geringen Massenabweichung von 1,81 %, stark ab. Dies liegt einer Inhomogenität der Pulvermischung, wofür auch die s_{rel} (Gehalt/Masse) von 3,30 % spricht. Trotz dieser qualitativen Mängel ergibt sich ein AV von 13,16 und die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts ist bestanden. Charge Nr. 2 weist trotz eines erhöhten Pulververlusts

einen höheren mittleren Gehalt von 4,06 mg auf. Dies widerspricht den Beobachtungen der dritten Charge, welche mit 7,07 % den höchsten Pulververlust und dennoch einen mittleren Kapselgehalt von 3,91 mg aufweist. Eine klare Aussage darüber in welchem Ausmaß sich der Massenverlust auf die Kapselqualität auswirkt, wird hierdurch erschwert. Die Chargen Nr. 2 und 3 erfüllen mit Massenabweichungen von 1,66 und 1,69 % jeweils die Anforderungen für die Masseneinheitlichkeit. Ferner ist die Streuung des Kapselgehalts in beiden Fällen gering. Den beiden Chargen liegt ein jeweils homogenes Pulvergemisch zugrunde. Der AV fällt mit 3,19 beziehungsweise 4,22 entsprechend aus.

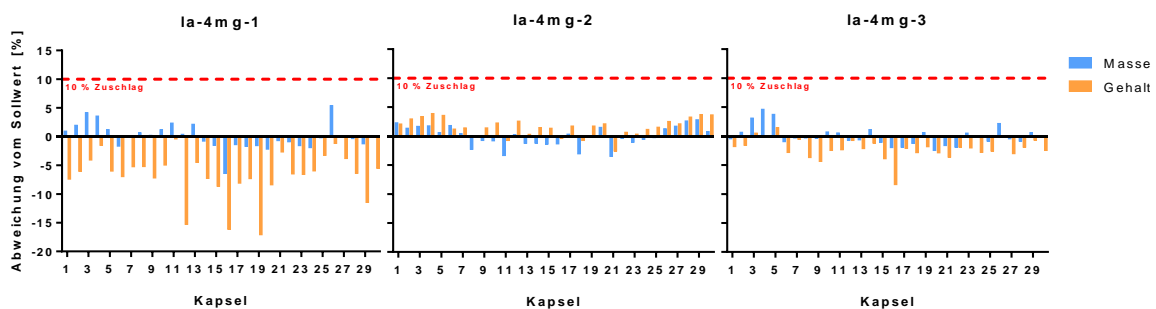


Abbildung 4-75: Kapseln mit 4 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-43: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	13,16	3,16	1,81	4,26	3,73	3,30
2	3,19	3,61	1,66	1,52	4,06	0,925
3	4,22	7,07	1,69	1,81	3,91	1,41

4.5.4.4.3 Füllmittel aus MCC

In diesem Kapitel werden die mit MCC-Füllmittel hergestellten Kapseln und 4 mg Baclofen besprochen. Für die ersten zwei Chargen lässt sich beim Betrachten der Diagramme in Abbildung 4-76 ein Muster erkennen. So ist in jeder Reihe auf dem Kapselbrett jeweils die erste beziehungsweise die letzte Kapsel leicht unterfüllt. Abgesehen davon ist eine ansonsten einheitliche Befüllung zu erkennen, die sich auch in der jeweiligen Massenabweichung von 1,96 beziehungsweise 2,05 % widerspiegelt. Der mittlere

Gehalt aller drei Chargen liegt leicht über dem Zielgehalt von 4 mg bei 4,06 – 4,10 mg, sodass die Wirkstoffverluste hier wirksam durch den Produktionszuschlag von 10 % kompensiert werden konnten. Die Kapselgehalte weichen nur wenig voneinander ab, weshalb, wie Tabelle 4-44 zu entnehmen ist, die AVs der Versuchsreihe alle deutlich unter 15 liegen und die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts als bestanden gilt. Alle drei Chargen zeigen einen Pulververlust von über 3 %. Betrachtet man die s_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse, so lässt sich erkennen, dass beide Werte gut miteinander korrelieren.

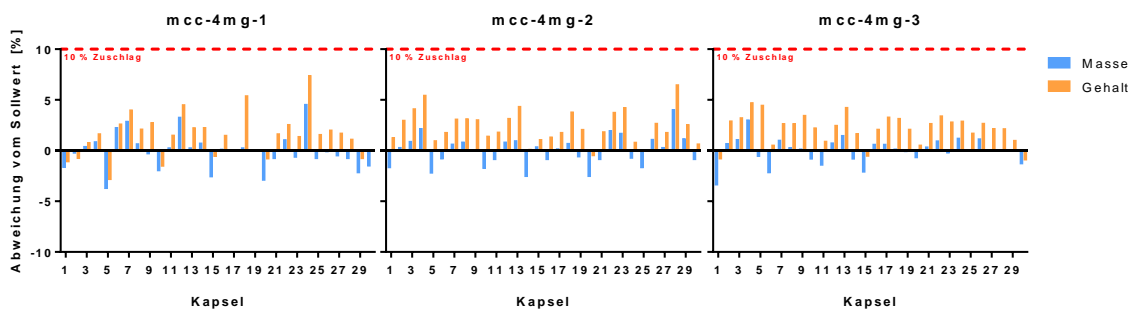


Abbildung 4-76: Kapseln mit 4 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Tabelle 4-44: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).

Charge	AV	Pulververlust [%]	s_{rel} Massenabweichung [%]	s_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	s_{rel} Gehalt/Masse [%]
1	4,39	5,48	1,96	2,15	4,06	1,04
2	4,12	5,72	2,05	1,58	4,10	0,675
3	3,61	5,80	1,64	1,41	4,09	0,841

4.5.4.4 Fazit

Keine der hergestellten Chargen liegt unter dem vom DAC/NRF vorgeschlagenen Grenzwert des Pulververlusts von 3 %. Weiterhin besteht in allen Fällen kein direkter Zusammenhang zwischen dem Massenverlust während der Herstellung und dem mittleren Gehalt der Kapselchargen. Die Gründe hierfür sind schwer nachvollziehbar, da auch innerhalb der Versuchsreihen mit demselben Füllmittel kein klarer Trend zu erkennen ist. Dies unterstreicht erneut, dass es bei der manuellen

Kapselherstellung vielerlei Variablen gibt, die das Resultat beeinflussen können und zudem schwer kontrollierbar sind.

4.5.4.5 Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender Wirkstoffverlust

4.5.4.5.1 Auftretende Verluste bei Verwendung des Füllmittels aus Mannitol 35

Die nachstehende Abbildung zeigt die bei der Kapselherstellung mit Füllmittel aus Mannitol 35 ermittelten Baclofen-Rückstände.

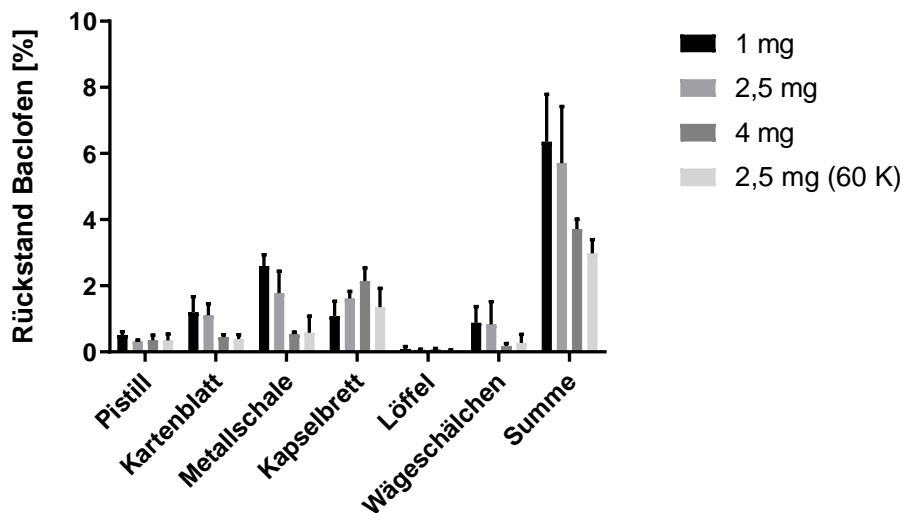


Abbildung 4-77: Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Mannitol 35; $n = 3$.

Betrachtet man Abbildung 4-77, zeigt sich für eine steigende Menge an initial eingesetztem Wirkstoff ein entsprechend niedriger prozentualer Verlust an allen Arbeitsmaterialien mit Ausnahme des Kapselbretts, an dem sich ein eher gegenteiliger Effekt abzeichnet. Als Grund hierfür ist eine starke Adhäsion von Baclofen am Kapselbrett zu vermuten. Anteilig verbleibt das meiste Baclofen an der Metallschale und dem Kapselbrett. Für eine Dosierung von 1 und 2,5 mg ($n = 30$) lässt sich zudem ein vergleichsweise hoher Verlust am Kartenblatt beobachten. Die niedrigsten Verluste treten bei allen Dosierungsstufen an Löffel und Pistill auf. Die vergleichsweise hohen Rückstände am Wägeschälchen hängen mit der Beschaffenheit des Baclofens zusammen, da dieses stets stark an der PE-Wägeunterlage adhärierte.

Der höchste prozentuale Gesamtverlust geht von der Dosierung von 0,5 mg aus.

4.5.4.5.2 Auftretende Verluste bei Verwendung des Füllmittels aus Lactose-Monohydrat

Im Folgenden werden die prozentualen Baclofen-Rückstände an den Arbeitsmaterialien unter der Verwendung von Füllmittel aus Lactose-Monohydrat erläutert.

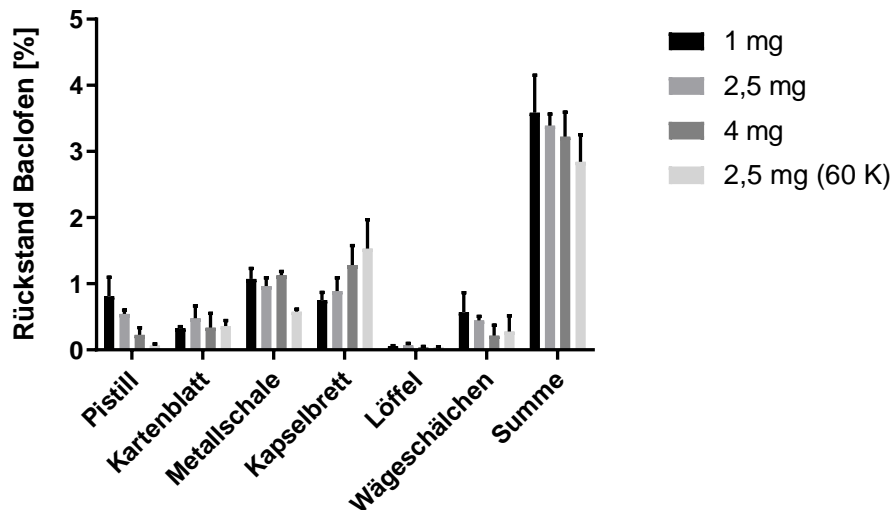


Abbildung 4-78: Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Lactose-Monohydrat; $n = 3$.

Auch hier tritt, gemäß den Erwartungen, mit mehr eingesetztem Wirkstoff ein niedriger prozentualer Gesamtverlust auf. Dieser Trend zeigt sich besonders an Pistill und Metallschale. Für das Kapselbrett ist auch hier die in Kapitel 4.5.4.6.1 beschriebene gegenläufige Entwicklung zu erkennen. Die anteiligen Rückstände an Metallschale und Kapselbrett fallen unter Einsatz des beschriebenen Füllmittels am höchsten aus. Am Kartenblatt bleibt bei allen Chargen prozentual ungefähr derselbe Anteil an Baclofen zurück. Der von Chargengröße $n = 60$ mit einer Dosierung von 2,5 mg pro Kapsel ausgehende Baclofen-Rückstand ist am Kapselbrett am höchsten. Dies deckt sich auch mit dem in Kapitel 4.5.4.3 beobachteten Pulververlusts von 4,69 – 5,10 %.

Es zeigt sich, wie auch beim Füllmittel aus Mannitol 35, für die Chargen mit 1 mg Baclofen der höchste Gesamtverlust. Allerdings fallen die Unterschiede zwischen den prozentualen Gesamtrückständen bei allen Chargen mit Werten von circa 3 % deutlich niedriger als bei Mannitol aus.

4.5.4.5.3 Auftretende Verluste bei Verwendung des Füllmittels aus MCC

Im folgenden Diagramm sind die bei der Kapselherstellung mit Füllmittel aus MCC ermittelten prozentualen Baclofen-Rückstände dargestellt. Es lässt sich an der Summe erkennen, dass bei einem höheren Anteil an eingesetztem Baclofen der relative Verlust an den Arbeitsmaterialien tendenziell abnimmt.

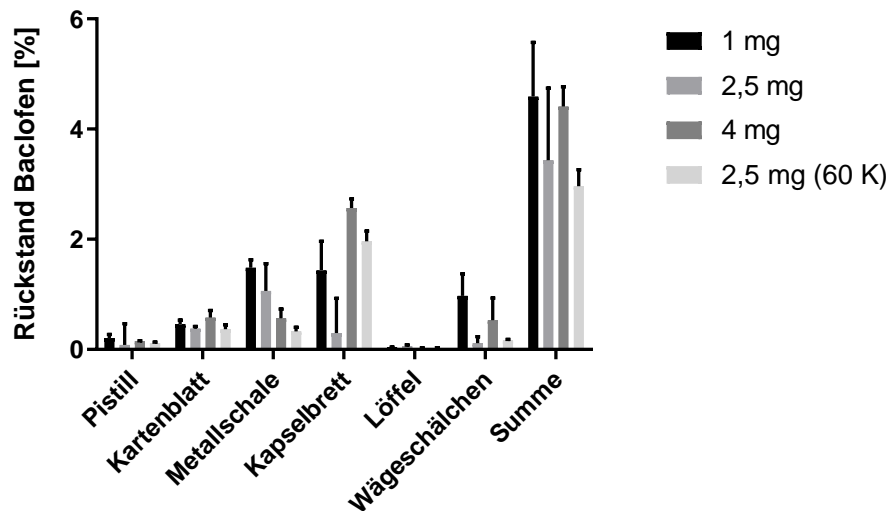


Abbildung 4-79: Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus MCC; $n = 3$.

Besonders sticht im Diagramm der Wirkstoffverlust am Kapselbrett bei den Chargen mit 4 mg und den Chargen mit 2,5 mg Baclofen und einer Chargengröße von 60 Kapseln heraus. Dieser macht jeweils den Hauptanteil am Gesamtverlust aus. Für die Dosierung von 2,5 mg mit einer Chargengröße von 30 Kapseln geht ungewöhnlich wenig Wirkstoff beim Abfüllen auf dem Kapselbrett verloren. Der Pulververlust liegt hier, mit Ausnahme von Charge *mcc-2,5mg-2*, sehr gering, was dies erklärt. Der Wirkstoffverlust am Pistill ist bei allen Chargen durchweg gering. An der Metallschale zeigt sich das bei den vorherigen Chargen häufig beobachtet Muster, wobei bei einer Dosierung von 1 mg der höchste Verlust auftritt.

Den höchsten Gesamtverlust verzeichnet auch hier die niedrigste Dosierung von 1 mg pro Kapsel. Allerdings unterliegen die Werte starken Schwankungen, was eine entsprechende Beurteilung erschwert.

4.5.4.6 Fazit

Die relativen Gesamtwirkstoffverluste sind in Abbildung 4-80 nochmals gegenübergestellt. Insgesamt zeigt sich lediglich für das Füllmittel aus Mannitol 35 bei der Dosierung von 1 mg ein signifikant höherer Wirkstoffverlust im Gegensatz zur Verwendung von solchem aus Lactose-Monohydrat. Unter der Verwendung von Mannitol 35- und Lactose-Monohydrat-Füllmittel lässt sich ein klarer Trend erkennen, wonach mit steigender Dosierung insgesamt ein niedriger prozentualer Anteil an Baclofen bei der Herstellung an den Arbeitsmaterialien zurückbleibt. Dieser Effekt ist allerdings für das Füllmittel aus Lactose-Monohydrat nur geringfügig ausgeprägt, da die Verluste hier nur zwischen 2,84 und 3,58 % variieren. Für MCC lässt sich ein ähnliches Muster erkennen, wobei die Werte hier relativ stark abweichen.

Durch die teilweise hohen Abweichungen, welche wiederum dem manuellen Herstellungsprozess geschuldet sind, kristallisiert sich kein Füllmittel als ideal bezüglich der Wirkstoffverluste heraus. Insgesamt zeigt jedoch Lactose-Monohydrat die reproduzierbarsten Ergebnisse und Mannitol erweist sich zumindest bei den niedrigen Dosierungen als am wenigsten gut geeignet.

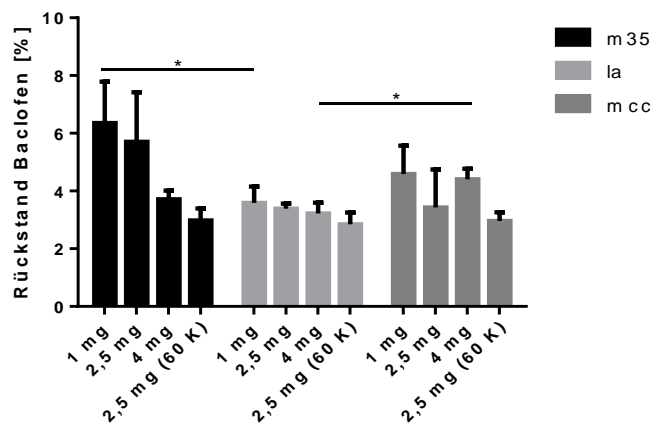


Abbildung 4-80: Vergleich des bei der Kapselherstellung auftretenden prozentualen Gesamt-Wirkstoffverlusts; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; $n = 3$.

4.5.5 Kapselherstellung durch pharmazeutisches Personal

Dieses Kapitel befasst sich mit der Kapselherstellung durch Probanden aus dem pharmazeutischen Umfeld. Es sollte der Übungseffekt bei der Kapselherstellung sowie die Anwendbarkeit der Herstellungsmethode untersucht werden.

4.5.5.1 Übungseffekt bei der Kapselherstellung

In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, inwiefern sich ein Übungseffekt bei der Kapselherstellung auf Qualitätsparameter wie Massenverlust und relative Massenabweichung auswirkt. Hierfür wurden pro Füllmittel jeweils vier Kapselchargen mit einer Dosierung von 1 mg Hydrocortison pro Kapsel von einer ungeübten Probandin hergestellt. Die Versuche fanden im Dezember 2017 statt.

Abbildung 4-81 zeigt den Massenverlust, der bei der jeweiligen Charge während der Kapselherstellung auftrat. Der ausgeprägteste Effekt ist bei *m35* zu erkennen, so liegt der Massenverlust anfänglich bei über 6 % und nimmt bis zur vierten hergestellten Charge auf unter 3 % ab. Bei den zwei weiteren Füllmitteln aus Lactose-Monohydrat und MCC ist kein entsprechender Effekt zu verzeichnen. Dies liegt vermutlich zum einen daran, dass alle Chargen von einer Person hergestellt und mit Charge Nr. 1 bei *m35* begonnen wurde. Somit ist Charge Nr. 1 bei *la* zwar die erste Charge dieses Füllmittels, jedoch die zweite von der Person hergestellte Charge, wodurch bereits eine gewisse Erfahrung vorhanden ist. Weiterhin zeigten bereits in den Kapiteln 4.5.1.2. und 4.5.1.3. *la* und *mcc* ein besseres Abschneiden bezüglich des Massenverlusts.

Betrachtet man die relative Massenabweichung in Abbildung 4-81, so ist bei allen Füllmitteln insgesamt eine Verbesserung zu erkennen. Allerdings sind die Werte bereits von Anfang an sehr niedrig, was für die sorgfältige Arbeit der Probandin spricht. Abweichungen lassen sich allgemein auch dadurch erklären, dass es sich bei der Kapselherstellung um einen variablen Prozess handelt, bei welchem gewisse Schwankungen unvermeidlich sind.

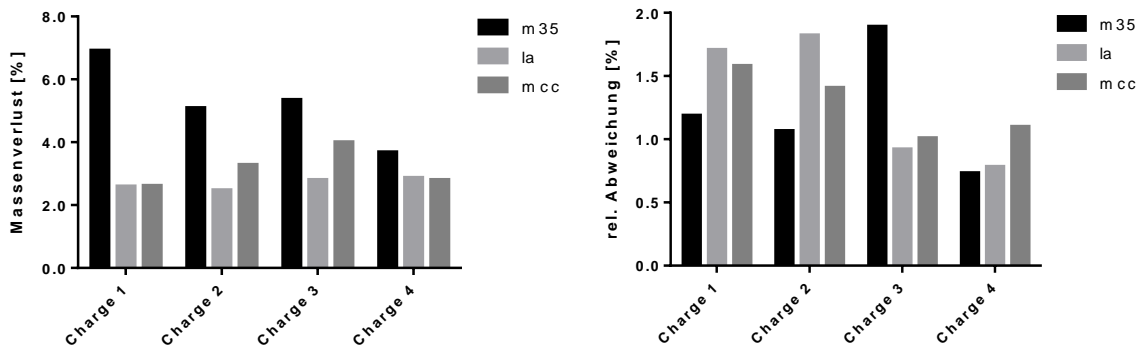


Abbildung 4-81: Lerneffekt bei der Kapselherstellung; Massenverlust (links) und relative Massenabweichung (rechts) der von einer ungelerten Person hergestellten Chargen 1 – 4.

4.5.5.2 Herstellung von niedrig dosierten Spironolacton-Kapseln durch Studierende der Pharmazie

Im Folgenden wurde untersucht, ob die Methode bei Anwendung durch Personen mit weniger Erfahrung im Bereich der Kapselherstellung dennoch qualitativ akzeptable Ergebnisse liefert. Hierfür wurden Spironolacton-Kapseln in den Dosierungen 0,5, 2 und 4 mg mit den Füllmitteln aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC durch Studierende der Pharmazie hergestellt und der Qualitätsprüfung unterzogen. Jede Praktikumsgruppe war angehalten eine Charge herzustellen. Aufgrund der ungeraden Gruppenanzahl variiert die Anzahl an Chargen pro Füllmittel. Die Versuche fanden im Rahmen des Praktikumsurses „Pharmazeutische Technologie“ am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Eberhard Karls Universität Tübingen im Sommersemester 2019 statt.

4.5.5.2.1 Spironolacton-Kapseln 0,5 mg

Abbildung 4-82 zeigt das Box-Plot-Diagramm der mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Chargen. Die Chargen, welche mit Mannitol 35 hergestellt wurden, liefern ein uneinheitliches Ergebnis. Während *m35-0,5mg-1* aufgrund des massiven Pulververlustes von 17,74 % bei der Herstellung einen starken Mindergehalt aufweist und die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts mit einem AV von 18,33 nicht besteht, liegt *m35-0,5mg-2* mit einem mittleren Gehalt von 0,497 mg sehr nahe am Sollgehalt von 0,5 mg (AV = 5,99). Der Pulververlust ist in diesem Fall mit 2,40 % auch deutlich geringer. Beide Chargen wurden dennoch einheitlich befüllt, was durch die s_{rel} von 1,65 beziehungsweise 2,83 %

verdeutlicht wird. Weiterhin ist im Box-Plot-Diagramm zu sehen, dass die jeweiligen Kapselgehalte nur wenig voneinander abweichen. Bei den Kapseln von *m35-0,5mg-1* ist ein Ausreißer zu erkennen, was jedoch primär an der ansonsten engen Verteilung liegt. Die niedrige s_{rel} (Gehalt/Masse) verdeutlicht, dass die abgefüllten Pulvergemische homogen sind.

Die mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellten Spironolacton-Kapseln zeigen ebenfalls kein einheitliches Bild, so liegt bei *la-0,5mg-1* zwar ein mittlerer Gehalt vor, der nur wenig vom Sollwert abweicht. Betrachtet man allerdings die zugehörigen *Whisker* des Box-Plot-Diagramms ist zu erkennen, dass die Kapselgehalte insgesamt sehr weit auseinander liegen. Die relative Standardabweichung des Gehalts beträgt 14,24 %. Mit einem resultierenden AV von 35,92 besteht *la-0,5mg-1* die Prüfung auf einheitlichen Gehalt nach dem Europäischem Arzneibuch folglich nicht. Da die Kapselmassen einheitlicher waren, ist das Ergebnis auf ein inhomogenes Pulvergemisch zurückzuführen. Dies kann man auch deutlich an der zugehörigen s_{rel} der Quotienten von Kapselgehalt und -masse erkennen, die mit 13,13 % sehr hoch ausfällt. Die zweite mit Lactose-Monohydrat hergestellte Charge besitzt einen mittleren Kapselgehalt von 0,489 mg. Die Streuung ist mit 3,78 % hoch, wobei die Hälfte der Werte doch sehr nahe beieinander liegt. Die Kapseln sind einheitlich befüllt. Der AV beträgt 9,52 und entspricht den Anforderungen. Der Pulververlust liegt in beiden Fällen unter der angesetzten Grenze von 3 %.

Von den drei mit MCC-Füllmittel hergestellten Kapselchargen besteht nur *mcc-0,5mg-1* mit einem AV von 4,02 die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die Kapseln entsprechen der Prüfung auf Masseneinheitlichkeit, auch s_{rel} des Kapselgehalts liegt mit 1,68 % äußerst niedrig. Die Chargen *mcc-0,5mg-2* und *mcc-0,5mg-3* verfügen beide mit 3,90 % beziehungsweise 4,07 % über einen erhöhten Pulververlust, der den jeweiligen mittleren Gehalt von 0,463 mg und 0,461 mg teilweise erklärt. Die Kapseln sind zwar einheitlich befüllt, jedoch liegt s_{rel} mit Werten von 5,99 und 4,46 % hoch. Dies hat zur Folge dazu, dass die AVs bei 20,31 und 16,92 und somit über 15 liegen. Eine Korrelation zwischen Kapselmasse und dem zugehörigen Gehalt lässt sich nur für *mcc-0,5mg-1* und *mcc-0,5mg-3* erkennen, wohingegen bei *mcc-0,5mg-2* ein eher inhomogenes Pulvergemisch vorliegt.

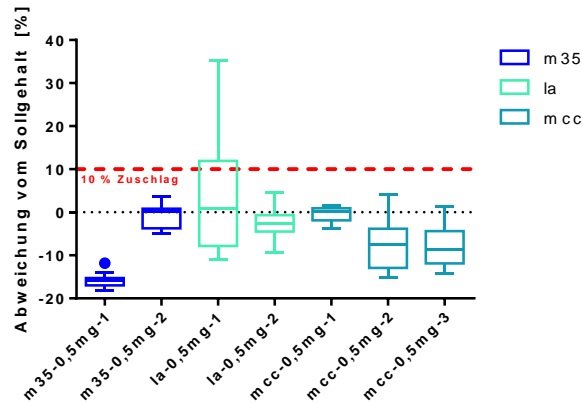


Abbildung 4-82: Box-Plot-Diagramm der mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Kapsel-Chargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Whisker (Antennen) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15.

Tabelle 4-45: Qualitätsparameter der mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Chargen.

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
m35-0,5mg-1	18,33	17,74	1,65	1,66	0,421	1,16
m35-0,5mg-2	5,99	2,40	2,83	2,50	0,497	1,64
la-0,5mg-1	35,92	2,48	3,10	14,24	0,516	13,13
la-0,5mg-2	9,52	2,67	2,67	3,78	0,489	2,26
mcc-0,5mg-1	4,02	2,67	0,79	1,68	0,498	1,53
mcc-0,5mg-2	20,31	3,90	2,67	5,99	0,463	4,85
mcc-0,5mg-3	16,92	4,07	3,59	4,46	0,461	1,77

4.5.5.2.2 Spironolacton-Kapseln 2 mg

Die mit Füllmittel aus Mannitol 35 hergestellte Charge (*m35-2mg-1*) weist einen deutlichen Pulververlust von 7,69 % auf, was den mittleren Kapselgehalt von lediglich 1,84 mg erklärt. Die Kapseln sind zwar mit einer Massenabweichung von 2,49 % einheitlich befüllt, die Kapselgehalte weichen mit 3,63 % jedoch stark voneinander ab, wodurch sich ein AV von 14,99 ergibt. Dieser liegt zwar knapp unter 15, wobei die Qualität der Kapseln dennoch als kritisch anzusehen ist.

Die drei Chargen, welche mit Lactose-Monohydrat-Füllmittel hergestellt wurden, entsprechen mit Ausnahme von *la-2mg-1* der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die Kapseln der ersten Charge sind in diesem Fall nicht einheitlich befüllt (s_{rel} Massenabweichung = 2,49 %), was sich auch auf die Abweichung des Kapselgehalts auswirkt ($s_{\text{rel}} = 8,50$ %). Hinzu kommt, dass s_{rel} der Quotienten aus Gehalt und Masse mit 10,18 % für ein inhomogenes Pulvergemisch spricht. Der Pulververlust beträgt 6,72 % und der mittlere Gehalt beläuft sich auf 1,93 mg. Es ist daher wenig verwunderlich, dass der AV bei 22,51 und damit deutlich über 15 liegt. Die Chargen *la-2mg-2* und *la-2mg-3* bestehen beide die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Wie im Box-Plot-Diagramm zu sehen ist, liegen die Gehalte nahe beieinander und die Abweichung unterhalb des Sollgehalts von 2 mg ist abgesehen eines Ausreißers bei Charge *la-2mg-2* sehr gering. Es ist eine äußerst gute Korrelation zwischen Kapselgehalt und -masse zu erkennen. Der mittlere Gehalt trifft den Sollwert genau. Beide Chargen bestehen mit Massenabweichungen von 1,53 % beziehungsweise 1,32 % die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit. Die AVs sind mit 6,97 beziehungsweise 7,30 entsprechend den Anforderungen. Der Pulververlust allerdings liegt bei allen drei Chargen über 3 %.

Die mit MCC-Füllmittel hergestellten Chargen bestehen mit AVs von 13,04 beziehungsweise 6,36 beide die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die erste Charge weist mit einem durchschnittlichen Wirkstoffgehalt von 1,89 mg pro Kapsel allerdings einen Mindergehalt auf, weshalb hier der AV etwas schlechter ausfällt (siehe Tabelle 4-43). Die Kapseln gelten als einheitlich befüllt, wobei bei *mcc-2mg-1* der Gehalt stärker abweicht, was den AV zusätzlich verschlechtert. Dies kann an einer Inhomogenität im Pulvergemisch liegen.

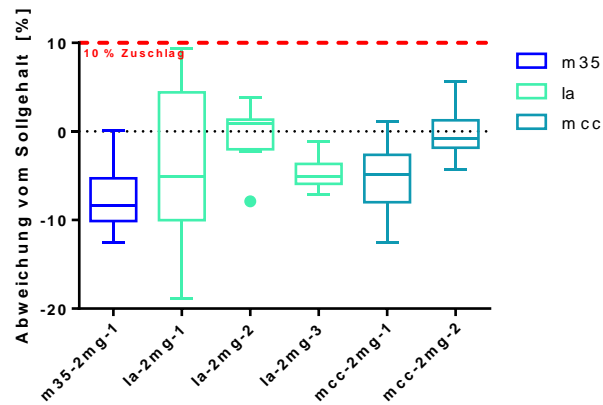


Abbildung 4-83: Box-Plot-Diagramm der mit 2 mg Spironolacton hergestellten Kapsel-Chargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Antennen (Whisker) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15.

Tabelle 4-46: Qualitätsparameter der mit 2 mg Spironolacton hergestellten Chargen.

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
m35-2mg-1	14,99	7,69	2,49	3,63	1,84	2,30
la-2mg-1	22,51	6,72	10,37	8,50	1,93	10,18
la-2mg-2	6,97	4,13	1,53	2,90	2,00	0,685
la-2mg-2	7,30	3,08	1,32	1,81	1,91	0,950
mcc-2mg-1	13,04	3,16	2,96	3,76	1,89	3,09
mcc-2mg-2	6,36	2,90	2,65	2,67	1,99	1,01

4.5.5.2.3 Spironolacton-Kapseln 4 mg

Das in Abbildung 4-84 zu sehende Box-Plot-Diagramm zeigt, dass die Gehalte aller Chargen nahe am Zielgehalt von 4 mg pro Kapsel liegen. Die mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Kapseln von *m35-4mg-1* und *m35-4mg-2* bestehen beide die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts mit AVs von 6,53 beziehungsweise 5,70. Der Pulververlust liegt in beiden Fällen mit 4,60 beziehungsweise 6,36 % deutlich über dem Grenzwert. Die Kapseln sind einheitlich befüllt und auch die Abweichung des

Kapselgehalts liegt mit 3,26 und 2,60 % niedrig, wobei *m35-4mg-1* einen Ausreißer mit knapp 10 % Mindergehalt aufweist.

Betrachtet man die Chargen *la-4mg-1* und *la-4mg-2* ist bei der ersten Charge eine stärkere Streuung zu erkennen, die sich auf eine Massenabweichung von 4,23 % zurückführen lässt. Der mittlere Gehalt liegt bei 4,10 mg, was durch den niedrigen Pulververlust begründet werden kann. Charge *la-4mg-2* verfügt über sehr einheitlich befüllte Kapseln (s_{rel} Massenabweichung = 1,64 %) und einen, mit Ausnahme des Ausreißers, einheitlichen Kapselgehalt (s_{rel} = 2,32 %). Sowohl *la-4mg-1* als auch *la-4mg-2* bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Der Pulververlust liegt jeweils unter 3 %.

Im Fall der mit MCC-Füllmittel hergestellten Chargen ist Tabelle 4-47 zu entnehmen, dass *mcc-4mg-1* mit 4,07 % im Vergleich zu *mcc-4mg-2* mit 2,34 % einen erhöhten Pulververlust besitzt. Die mittleren Gehalte liegen jedoch mit 4,08 und 4,05 mg nahe beieinander. Wenn man die Massenabweichung von 1,91 % und die Abweichung des Kapselgehalts von 3,98 % vergleicht, wird ersichtlich, dass das Pulvergemisch der zweiten Charge eine gewisse Inhomogenität aufweisen muss und vermutlich mehr Spironolacton während der Herstellung verloren ging. Beide Chargen bestehen die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit sowie mit AVs von 6,45 beziehungsweise 7,96 die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse.

Bei allen Chargen, mit Ausnahme von *mcc-4mg-2*, kann ein guter Zusammenhang zwischen Kapselgehalt und -masse festgestellt werden.

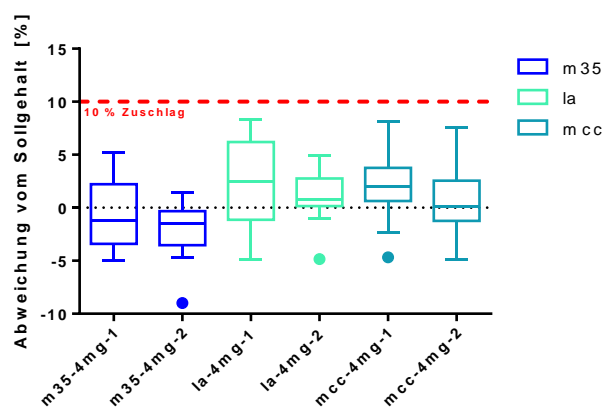


Abbildung 4-84: Box-Plot-Diagramm der mit 4 mg Spironolacton hergestellten Kapsel-Chargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Antennen (Whisker) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; $n = 15$.

Tabelle 4-47: Qualitätsparameter mit 2 mg Spironolacton hergestellten Chargen.

Charge	AV	Pulververlust [%]	<i>S_{rel}</i> Massenabweichung [%]	<i>S_{rel}</i> Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	<i>S_{rel}</i> Gehalt/Masse [%]
m35-4mg-1	6,53	4,60	2,79	3,26	3,99	1,94
m35-4mg-2	5,70	6,36	2,96	2,60	3,92	1,84
la-4mg-1	8,78	1,86	4,23	3,91	4,10	1,93
la-4mg-2	4,65	2,28	1,64	2,32	4,04	1,37
mcc-4mg-1	6,45	4,07	2,63	3,04	4,08	1,24
mcc-4mg-2	7,96	2,34	1,91	3,98	4,05	3,95

4.5.5.3 Herstellung von niedrig dosierten Baclofen-Kapseln durch Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Im Folgenden werden die Kapselchargen vorgestellt, die im Rahmen der Überprüfung der Methode auf ihre Anwendbarkeit durch pharmazeutisches Personal des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Eberhard Karls Universität Tübingen hergestellt wurden. Es wurden pro Füllmittel drei Chargen, von jeweils unterschiedlichen Probanden, mit einer Dosis von 2,5 mg Baclofen pro Kapsel hergestellt. Die Versuche fanden während des Wintersemesters 2019/2020 statt.

Abbildung 4-85 zeigt das Box-Plot-Diagramm, in welchem der Kapselgehalt aller neun Chargen aufgetragen ist.

Betrachtet man die mit Mannitol 35-Füllmittel hergestellten Chargen, so liegt der Median des Gehalts jeweils über dem Zielgehalt. Dasselbe gilt für den mittleren Kapselgehalt, der sich bei den Chargen *m35-2,5-mg-1* und *m35-2,5mg-2* auf 2,60 mg beziehungsweise 2,63 mg beläuft. Der Pulververlust liegt in beiden Fällen unter dem angestrebten Grenzwert von 3 %. Bei *m35-2,5mg-3* liegt diese verlorene Menge an Pulver mit 4,10 % darüber. Dies zeigt sich in einem niedrigeren mittleren Kapselgehalt von 2,54 mg, der dennoch über den Zielgehalt liegt. Die Kapseln sind alle gleichmäßig befüllt, wobei *m35-2,5mg-1* die geringsten Abweichungen bezüglich der Masse ($s_{rel} = 1,25\%$) sowie des Gehalts ($s_{rel} = 1,20\%$) aufweist. Die anderen beiden Chargen haben jeweils einen Ausreißer unterhalb des Sollgehalts. Es lässt sich für *m35-2,5-mg-1* und *m35-2,5mg-3* ein Zusammenhang zwischen

Kapselmasse und dem zugehörigen Gehalt erkennen. Alle drei Chargen bestehen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts.

Für die Kapseln, welche mit Füllmittel aus Lactose-Monohydrat hergestellt wurden, zeigt sich in allen drei Fällen ein Gehalt, der über dem Zielwert liegt. Für *la-2,5mg-1* ist dieser trotz des geringen Pulververlusts von 1,52 % nicht so hoch, wie für *la-2,5mg-2* und *la-2,5mg-3*, deren mittlerer Gehalt sich auf 2,69 mg beziehungsweise 2,68 mg beläuft. Der Pulververlust von *la-2,5mg-2* liegt mit 1,23 % unter dem von *la-2,5mg-1*, der von *la-2,5mg-3* mit 2,73 % darüber. Dies zeigt einmal mehr, dass es schwierig ist vom Massenverlust direkt auf den Gehalt zu schließen. Alle drei Chargen aus dieser Versuchsreihe gelten als einheitlich befüllt, wobei die zweite Charge hierbei mit 2,68 % die größte Massenabweichung besitzt. Die Abweichung des Kapselgehalts ist bei *la-2,5mg-2* mit 3,04 % ebenfalls am höchsten. Die hierzu zu vermutende Inhomogenität im Pulver wird durch die zugehörige s_{rel} (Gehalt/Masse) nicht gestützt. Insgesamt bestehen jedoch alle drei Chargen die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nach Europäischem Arzneibuch.

Die mit MCC-Füllmittel gefertigten Chargen weisen einen über dem Zielgehalt von 2,5 mg liegenden Gehalt auf. Für *mcc-2,5mg-2* ist, wie Tabelle 4-48 entnommen werden kann, kein linearer Zusammenhang zwischen Pulververlust und dem resultierenden Wirkstoffgehalt erkennbar. Der mittlere Gehalt der Chargen liegt zwischen 2,66 mg bei *mcc-2,5mg-1* und 2,60 mg bei *mcc-2,5 mg-3*. Die ersten zwei, mit MCC-Füllmittel hergestellten, Chargen bestehen die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit und aufgrund der geringen Abweichungen im Gehalt ($s_{rel} = 2,41\%$ beziehungsweise 2,16 %) auch die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Die Massenabweichung von *mcc-2,5mg-3* liegt mit 6,25 % deutlich über der Grenze von 5 %. Es ist infolgedessen nicht verwunderlich, dass auch der Kapselgehalt eine entsprechend hohe Abweichung von 5,44 % aufweist und mit einem AV von 15,89 die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit nicht besteht.

Betrachtet man die Ergebnisse zeigt sich, dass anhand der gewählten Methode durch sauberes und sorgfältiges Arbeiten qualitativ hochwertige Kapseln hergestellt werden können. Dass *mcc-2,5mg-3* den Qualitätsanforderungen nicht gerecht wird, ist einzig und allein auf unsauberes Arbeiten beim Befüllen der Kapseln zurückzuführen. Mit einer s_{rel} der Quotienten aus Kapselgehalt und -masse von 2,82 % besteht ein Zusammenhang zwischen Kapselmasse und Gehalt, wodurch das Abfüllen eines inhomogenen Pulvergemischs ausgeschlossen werden kann.

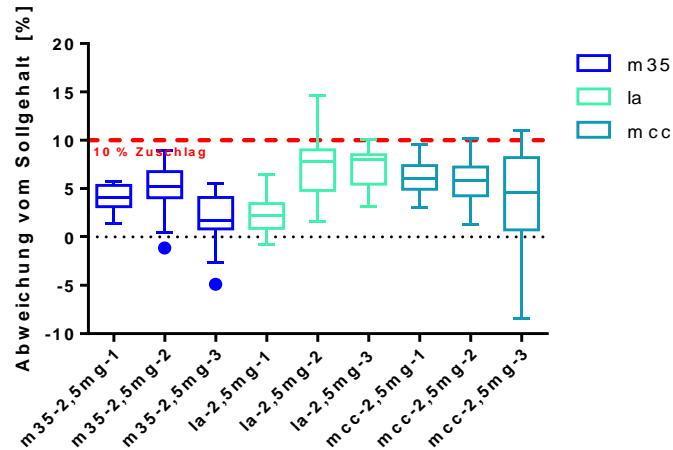


Abbildung 4-85: Box-Plot der von pharmazeutischem Personal mit 2,5 mg Baclofen und unter Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC hergestellten Kapselchargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Whisker (Antennen) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15.

Tabelle 4-48: Qualitätsparameter der von pharmazeutischem Personal mit 2,5 mg Baclofen und unter Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC hergestellten Kapselchargen.

Charge	AV	Pulververlust [%]	S_{rel} Massenabweichung [%]	S_{rel} Gehalt [%]	Mittlerer Kapselgehalt [mg]	S_{rel} Gehalt/Masse [%]
m35-2,5mg-1	5,56	2,11	1,25	1,20	2,60	1,82
m35-2,5mg-2	10,07	2,12	1,59	2,58	2,63	3,25
m35-2,5mg-3	7,40	4,10	2,68	2,99	2,54	2,86
la-2,5mg-1	6,09	1,52	1,17	2,07	2,56	2,52
la-2,5mg-2	13,74	1,23	2,85	3,04	2,69	3,32
la-2,5mg-3	10,83	2,73	1,32	1,99	2,68	2,22
mcc-2,5mg-1	10,86	1,72	2,07	2,41	2,66	2,02
mcc-2,5mg-2	9,79	3,86	1,43	2,16	2,64	3,26

Charge	AV	Pulver- verlust [%]	<i>S_{rel}</i> Massen- abwei- chung [%]	<i>S_{rel}</i> Gehalt [%]	Mittlerer Kapsel- gehalt [mg]	<i>S_{rel}</i> Gehalt/ Masse [%]
mcc- 2,5mg-3	15,89	2,55	6,25	5,44	2,60	2,82

4.5.5.4 Fazit

Die Untersuchungen an Kapselformulierungen mit Hydrocortison zeigen, dass ein Lerneffekt bei der Kapselherstellung auftritt und Qualitätsmängel der Kapseln durch Schulung und Übung verringert werden können. Dieser Übungseffekt macht sich bereits nach wenigen hergestellten Chargen bemerkbar.

Im Fall der von durch Studenten hergestellten 19 Kapselchargen mit unterschiedlichen Dosierungen an Spironolacton bestehen nur 73,7 % die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Der Pulververlust liegt bei 47,4 % der Zubereitungen über dem durch DAC/NRF empfohlenen Grenzwert von 3 %. Dies zeigt, dass ein zu hoher Massenverlust während der Herstellung zwar die Qualität verringert, aber dennoch eine ausreichende Dosis gewährleistet werden kann, sofern die Verluste durch einen Produktionszuschlag kompensiert werden. Lediglich eine (*la-2mg-1*) der 19 Chargen besteht die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit nicht. Die Pulverhomogenität ist bei 84,2 % der Zubereitungen zufriedenstellend. Bei *la-0,5mg-1* und *la-2mg-1* liegt der Quotient aus Kapselgehalt und -masse deutlich über 10 % und ist Grund dafür, dass diese Chargen nicht den Anforderungen des Ph. Eur. entsprechen. Bei Charge *m35-0,5mg-1* ist der Pulververlust fast sechsmal so hoch wie der empfohlene Maximalwert von 3 %.

Problematisch bei der Herstellung erweisen sich vor allem die mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Chargen. Hier bestehen weniger als 50 % die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit und entsprechen somit nicht den Arzneibuchanforderungen. Bei der Dosierung von 2 mg ist lediglich eine Charge mangelhaft, sodass über 80 % den Anforderungen entsprechen. Für eine Dosierung von 4 mg Spironolacton sind alle Chargen frei von nennenswerten qualitativen Mängeln. Ein Wirkstoffzuschlag von 10 % erweist sich für alle Dosierungen als unbedingt notwendig.

Die mit Baclofen hergestellten Kapselchargen entsprechen mit einer Ausnahme den gewählten Qualitätsparametern. Die Datenlage dieser Versuche würde eine Absenkung des Produktionszuschlags auf 7 % rechtfertigen. Im Rahmen der vorherigen Untersuchungen (siehe Kapitel 4.5.4) wurde jedoch

teilweise auch bereits bei geringeren Pulververlusten ein Gehalt „nur“ nahe des Sollwerts beobachtet, weshalb ein Wirkstoffzuschlag von 10 % als zielführend zu erachten ist.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit der verwendeten Herstellungsmethode auch durch ungeübtes Personal, bei angemessener Schulung, qualitativ hochwertige niedrig dosierte Kapseln hergestellt werden können. Im Fall der von Studenten hergestellten Kapseln entsprach etwa ein Drittel nicht den Erwartungen. Diese Resultate unterstreichen jedoch auch, wie wichtig eine sorgfältige Vorgehensweise und eine gewisse Routine bei der Herstellung von niedrig dosierten Kapselrezepturen sind.

4.5.6 Zusammenfassung und Diskussion

Ziel der Arbeit war es allgemeine Herstellungsvorschriften zur Herstellung von niedrig dosierten Kapselrezepturen zu erarbeiten und die Anwendbarkeit zu untersuchen.

Eine qualitätsgesicherte Herstellung von niedrig dosierten Kapseln nach der massenbasierten Methode war mit den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Wirkstoffen und den drei verschiedenen Füllstoffen, abgesehen von einigen Ausnahmen, formal möglich, das heißt, wenn die Einhaltung des AV bei der Prüfung auf gleichförmige Dosierung als Bewertungskriterium herangezogen wird.

Im Box-Plot-Diagramm in Abbildung 4-86 sind die relativen Abweichungen des Kapselgehalts sämtlicher hergestellter Chargen gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich, dass die Abweichung der einzelnen Kapselgehalte bei beiden Zerkleinerungsgraden von Enalaprilmaleat am höchsten liegt. Nichtsdestotrotz gibt es vereinzelte Chargen deren Abweichung gering ausfällt, was insgesamt zu einer großen Standardabweichung führt. Hierdurch wird eine statistische Aussage erschwert. Auch für Baclofen sind einige Ausreißer bezüglich der Abweichung des Gehalts zu erkennen. Die Ergebnisse der Kapseln mit Hydrocortison und Spironolacton sind unauffällig.

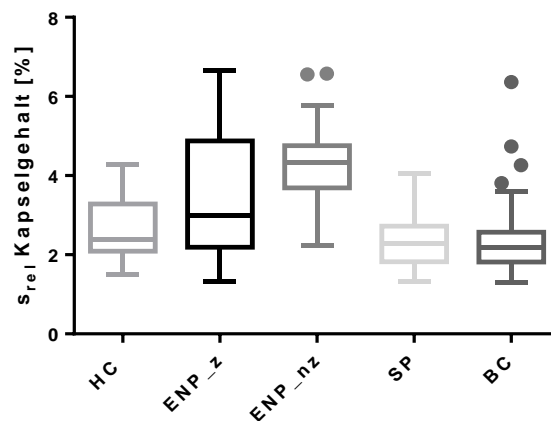


Abbildung 4-86: Relative Standardabweichung des Kapselgehalts unter Einbezug aller Chargen in Abhängigkeit des Wirkstoffs; z, zerkleinert; nz, nicht zerkleinert; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Whisker (Antennen) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 18 – 36 Chargen.

Als problematisch erwies sich vor allem der Wirkstoff Enalaprilmaleat, bei welchem lediglich ungefähr dreiviertel der Chargen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts bestanden. Gründe für das schlechte Abschneiden lassen sich jedoch primär nicht auf die angewandte Methode zurückführen, sondern liegen vielmehr in diesem Fall an der Partikelgröße des Wirkstoffs. Die initiale Partikelgröße

des Enalaprilmaleats ist breit verteilt, mit Partikeln, die 100 µm überschreiten und solchen, die deutlich kleiner als 100 µm sind. Auch durch die Zerkleinerung des Wirkstoffs lässt sich diese Problematik nicht beheben. Aus den entsprechenden REM-Aufnahmen ist ersichtlich, dass eine deutliche Zerkleinerung der Partikel stattgefunden hat. Allerdings bleiben weiterhin einige größere Partikel übrig, sodass der Wirkstoff nur partiell in mikrofeiner Form vorliegt. Die Partikelgrößenverteilung ist jedoch für die Homogenität des resultierenden Gemischs von großer Bedeutung (Zheng 2009). Dies spiegelt sich auch in der durchschnittlichen s_{rel} des Kapselgehalts der mit Enalaprilmaleat hergestellten Chargen wider. Die Verwendung von fein pulverisiertem Wirkstoff hätte aller Wahrscheinlichkeit nach, ein besseres Ergebnis geliefert. Weiterhin zeigt sich an der Abweichung vom Sollgehalt, welche Abbildung 4-87 entnommen werden kann, dass die mit Enalaprilmaleat hergestellten Kapseln am stärksten überdosiert sind. Es gilt daher zu bewerten, ob ein Wirkstoffzuschlag von 10 % bei der Verwendung dieses API – zumindest bei den Füllmitteln aus Lactose-Monohydrat und MCC – notwendig ist. Von dem jetzigen Stand aus betrachtet, sollte ein Zuschlag von 5 % ebenfalls ausreichend sein. Insgesamt liegen die hergestellten Chargen unter Einbeziehung des zehnpromzentigen Produktionszuschlags, mit Ausnahme der mit Mannitol-35-Füllmittel und Baclofen hergestellten Kapseln, im Durchschnitt leicht über dem Sollgehalt. Für den Wirkstoff Baclofen befinden sich die Maximalgehalte in einem Bereich nahe dem Sollwert, was durch die Standardabweichungen ersichtlich wird. Der gewählte Wirkstoffzuschlag von 10 % gewährleistet hierbei das Erreichen des Sollgehalts. Auch für Kapseln mit Spironolacton erwies sich ein Zuschlag von 10 % als adäquat, wobei bei der Verwendung von Lactose-Monohydrat als Füllmittel auch ein geringerer Prozentsatz von 5 % als ausreichend erscheint.

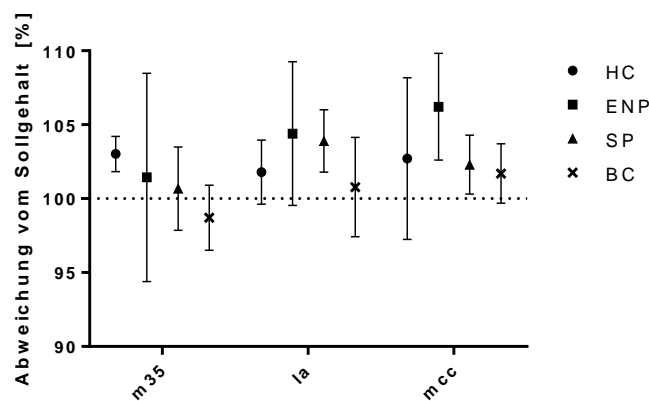


Abbildung 4-87: Durchschnittliche Abweichung des Kapselgehalts vom Sollgehalt in Abhängigkeit des Füllmittels; $n = 3$.

Die Rückstände an den Arbeitsmaterialien geben Aufschluss darüber, welche bei der Herstellung eingesetzten Werkzeuge beziehungsweise welche Herstellungsschritte ein besonderes Risiko für Wirkstoffverluste bergen. Insgesamt zeigt sich aufgrund der teilweise starken Schwankungen der ermittelten Werte kein einheitliches Bild. Es ist jedoch zu erkennen, dass bei allen Wirkstoffen die

Geräte mit der größten Oberfläche, wie Kapselbrett und Metallschale, tendenziell die höchsten Rückstände aufweisen. D'Hondt et al. (2014) fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass bei der Nutzung eines Mörsers zum Mischen ein erheblich größerer Anteil des Wirkstoffs in der Poren zurückbleibt als bei einem Mischgefäß aus Achat mit glatter Oberfläche. An Kartenblatt und Pistill wurde in deren Arbeit ein im Vergleich zum Kapselbrett höherer Verlust festgestellt, was sich Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigen lässt.

Wie die Beobachtungen bei Baclofen und Spironolacton zeigen, nimmt, wenn die eingesetzte Menge an Wirkstoff erhöht wird, zwar die absolute Menge an Wirkstoffrückständen zu, allerdings fällt der prozentuale Verlust in Bezug auf die initiale Wirkstoffmenge geringer aus. Dadurch steigt der erzielte Wirkstoffgehalt der Kapseln bei gleichem Produktionszuschlag an. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei höheren Dosierungen dem Wirkstoff bei gleichbleibender Chargengröße im Verhältnis eine geringere Füllmittelmenge gegenübersteht. Dies hat für die Bildung interaktiver Mischungen die Folge, dass mehr Wirkstoff an den Partikeln adhären muss, beziehungsweise, dass bei größeren Wirkstoffpartikeln diese mit denen des Füllmittels bei Adhäsionsvorgängen konkurrieren. Die prozentualen Rückstände liegen bei den mit Füllmittel aus Lactose-Monohydrat hergestellten Chargen für die Wirkstoffe Baclofen und Spironolacton relativ einheitlich bei Werten zwischen 3 und 4 %.

4.6 Wirkstoffrückstände an der Kapselhülle nach Entleeren

Bei Kapseln für die pädiatrische Anwendung dient die Kapselhülle häufig lediglich als Primärpackmittel für das enthaltene Pulver, das vor der Applikation entleert wird. Daher wurde untersucht, wie viel Wirkstoff beim Entleeren an der Kapselwand beziehungsweise im Inneren der Kapsel verbleibt.

4.6.1 Hydrocortison

Im Folgenden ist dargestellt, inwiefern der Rückstand von Hydrocortison vom Kapselmaterial und bei dem der Herstellung verwendeten Füllmittel abhängig ist.

Betrachtet man Abbildung 4-88, so ist zu erkennen, dass Kapseln aus Hypromellose einen signifikant höheren Wirkstoffanteil zurückhalten. Weiterhin ist für die Kapseln aus Gelatine zu erkennen, dass bei der Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35 ein höherer Rückstand zurückbleibt als bei der Verwendung von Lactose-Monohydrat- und MCC-Füllmittel. Diese Beobachtung widerspricht den bisher dazu veröffentlichten Daten, nach denen Kapseln aus Hypromellose aufgrund der geringeren

Wahrscheinlichkeit sich elektrisch aufzuladen sich besser entleeren lassen (Al-Achi et al. 2013). Auch das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) stellte eine bessere Entleerbarkeit von Hypromellose-Kapseln fest (ZL 2018).

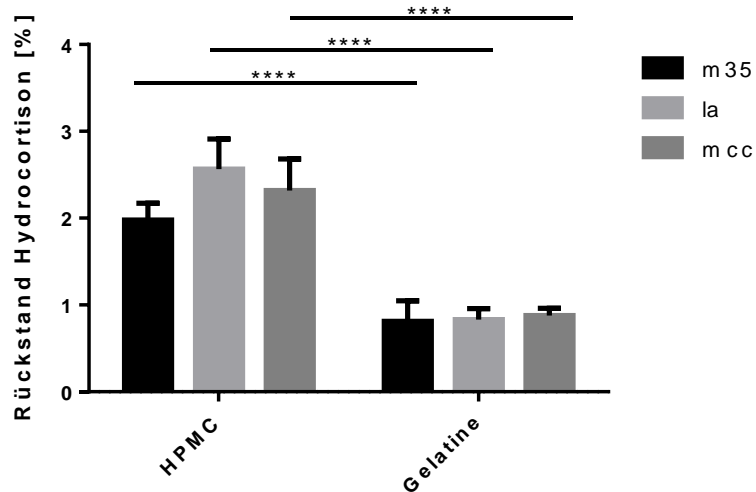


Abbildung 4-88: Vergleich der ermittelten prozentualen Rückstände von Hydrocortison an der Kapselhülle nach Entleeren für HPMC- und Gelatine-Kapseln in Abhängigkeit des verwendeten Füllmittels; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $n = 9$.

4.6.2 Enalaprilmaleat

In Abbildung 4-89 sind die Verluste an Enalaprilmaleat an der Kapselwand in Abhängigkeit des Zerkleinerungsgrads sowie des verwendeten Füllmittels aufgezeigt. Man kann deutlich erkennen, dass für die Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35 beziehungsweise MCC ein signifikanter Unterschied zwischen den Partikelgrößen des Wirkstoffs besteht. So kann der Rückstand an Enalaprilmaleat in diesen Fällen durch Zerkleinerung der Partikel fast halbiert werden. Zudem ist das Ausmaß des Verlusts an der Kapselwand weitestgehend unabhängig von den beiden verwendeten Füllmitteln. Raman-Aufnahmen (Kapitel 4.3.2) legen die Bildung von interaktiven Mischungen nahe. Die genauen Zusammenhänge müssten allerdings noch in weiteren Experimenten systematisch untersucht werden. Bei der Verwendung von Lactose-Monohydrat-Füllmittel ist die adhärierte Wirkstoffmenge von Anfang an gering, was auch durch die verringerte Partikelgröße nicht beeinflusst wird.

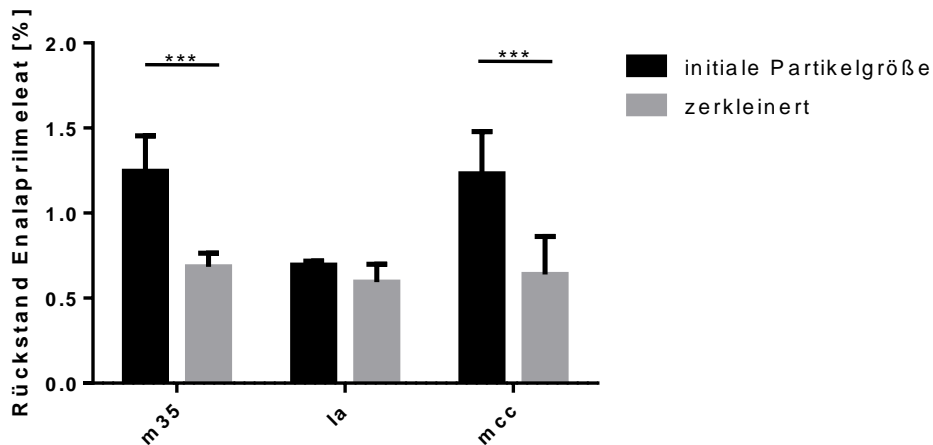


Abbildung 4-89: Vergleich der prozentualen Rückstände von Enalaprilmaleat an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit des Zerkleinerungsgrads und des verwendeten Füllmittels; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; $n = 4$.

4.6.3 Spironolacton

Die für den Wirkstoff Spironolacton ermittelten prozentualen Rückstände an den Kapselwänden in abhängig von Füllmittel und Dosierung sind in Abbildung 4-90 dargestellt. Ähnlich wie bei der Adhäsion an den Arbeitsmaterialien, nimmt mit zunehmender Dosierung auch der prozentuale Wirkstoffverlust an der Kapselwand ab. Die höchsten relativen Verluste lassen sich bei einer Dosierung von 0,5 mg Spironolacton für die Füllmittel aus Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat beobachten, wobei die Rückstände für Lactose-Monohydrat etwas höher liegen. Dies deckt sich nicht zu 100 % mit den Beobachtungen aus Kapitel 4.5.3.6.4, da hier der prozentuale Verlust an den Arbeitsmaterialien bei diesem Füllmittel am niedrigsten ausgefallen ist. Betrachtet man die absoluten Mengen an Wirkstoff die an der Kapselhülle adhären, so wird deutlich, dass bei einer höheren Spironolacton-Dosis auch mehr Wirkstoff zurückbleibt. Für Füllmittel aus MCC ist dieser Effekt am geringfügigsten ausgeprägt.

Wie die Raman-Aufnahmen in Kapitel 4.3 bereits zeigten, bildet Spironolacton mit den Füllstoffpartikeln zumindest teilweise eine interaktive Mischung. Die mittels Gasadsorption bestimmte Oberfläche von Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat ist signifikant geringer als die von MCC. Folglich bietet dieses Füllmittel dem Wirkstoff eine bessere Möglichkeit zu adhären wodurch weniger an der Kapselwand verloren geht. Dies wird durch die unter der Verwendung von MCC-Füllmittel auftretenden Rückstände, welche im Verhältnis am geringsten sind, bestätigt. Weiterhin wäre denkbar, dass aufgrund der elektrostatischen Aufladung von MCC, sich dieses vermehrt an der Kapselwand anlagert und dadurch eine Adhäsion von Wirkstoffpartikeln verhindert. Es ist allerdings

auch zu bedenken, dass die Kapsel- im Vergleich zur Füllmitteloberfläche äußerst gering ist, wodurch in allen Fällen das Füllmittel den Hautinteraktionspartner für den Wirkstoff darstellt.

Vor allem bei einer Dosierung von 0,5 mg ist zu erkennen, dass der Rückstand an der Kapselhülle einen nicht zu unterschätzenden Anteil der Dosis ausmachen kann.

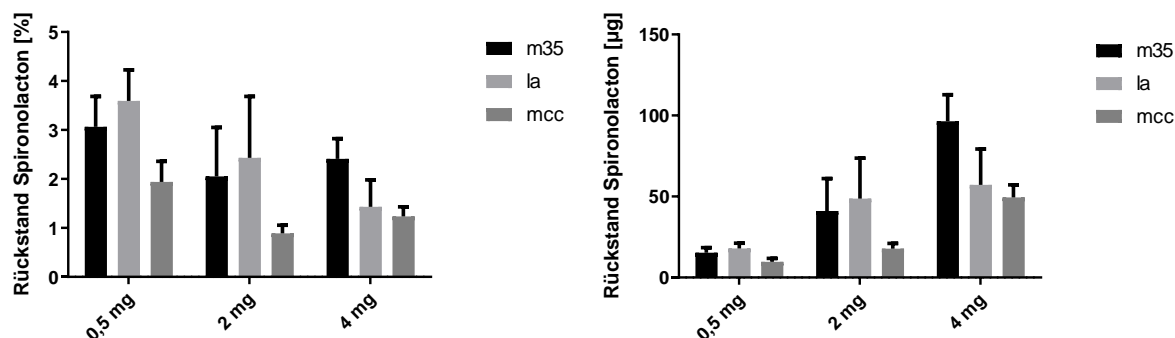


Abbildung 4-90: (links) Vergleich der prozentualen Rückstände von Spironolacton an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; $n = 5$, (rechts) Vergleich der absoluten Rückstände von Spironolacton an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; $n = 5$.

4.6.4 Baclofen

Abbildung 4-91 zeigt die für Baclofen ermittelten prozentualen Rückstände an der Kapselhülle. Es ist für eine Dosierung von 4 mg und die Füllmittel aus Mannitol 35 und Lactose-Monohydrat ein mit 3,48 % (= 139,34 µg) beziehungsweise 4,79 % (= 191,72 µg) vergleichsweise hoher Verlust an Baclofen zu beobachten. Der Rückstand für dieselbe Dosierung mit MCC-Füllmittel liegt hingegen deutlich darunter. Aufgrund der Partikelgröße des Baclofens ist die Bildung einer interaktiven Mischung in einem größeren Umfang nicht möglich, was auch anhand der Raman-Aufnahmen (Kapitel 4.3.2), die nur wenig Wirkstoff auf der Füllstoffpartikeloberfläche zeigen, deutlich wird. Es ist denkbar, dass in diesem Fall die elektrostatische Aufladung und ein damit verbundenes „Absättigen“ der Kapselinnenseite für die insgesamt niedrigen Rückstände an Baclofen bei der Verwendung von Füllmittel aus MCC verantwortlich sind.

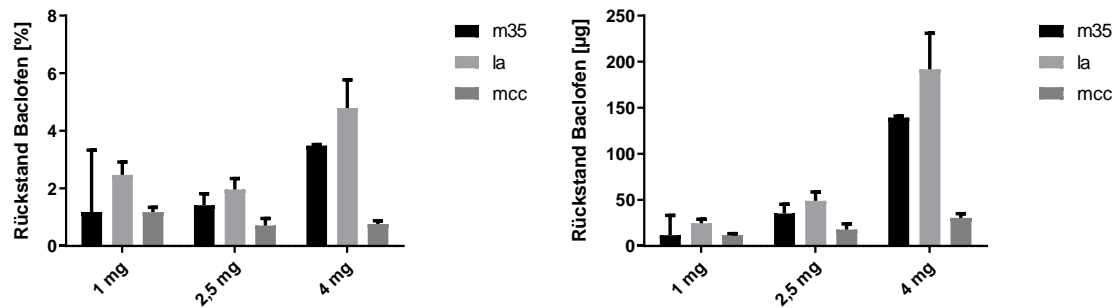


Abbildung 4-91: (links) Vergleich der prozentualen Rückstände von Baclofen an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; $n = 5$, (rechts) Vergleich der absoluten Rückstände von Spironolacton an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; $n = 5$.

Anders als bei den Rückständen an den Arbeitsmaterialien ist hier mit steigender Dosis keine Abnahme an der Kapselwand adhärenen Wirkstoffs nachweisbar. Betrachtet man das MCC-Füllmittel ist zwar ein geringfügiger Rückgang zu erkennen, bei der Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35 lässt sich wiederum eine Zunahme der prozentualen Rückstände zu beobachten. Das Füllmittel aus Lactose-Monohydrat zeigt keinen Trend, wobei auch hier für den höheren Gehalt ein im Verhältnis größerer Anteil an Baclofen an der Kapselwand zurückbleibt.

Betrachtet man die absoluten Mengen an Wirkstoff, die an der Kapselhülle adhären, zeigt sich, dass bei einer steigenden Dosierung mehr Wirkstoff zurückbleibt, was für die Füllmitteln aus Lactose-Monohydrat und Mannitol 35 deutlich sichtbar ist. Bei der Verwendung von MCC-Füllmittel ist nur eine geringe Zunahme zu verzeichnen.

4.6.5 Zusammenfassung und Diskussion

Die an der Kapselhüllen beziehungsweise primär an deren Innenseite auftretenden Wirkstoffrückstände sind vor dem Hintergrund von Interesse, dass die Kapsel unter Umständen nur das Primärpackmittel darstellt und zum Verabreichen des enthaltenen Pulvers entleert wird. Hohe Rückstände können eine nicht ausreichende Dosierung zur Folge haben und die Therapie gefährden.

Hinsichtlich der Rückstände an den Kapselwänden, ist für den Verlust an Hydrocortison ein signifikanter Unterschied für die Wahl des Kapselmaterials zu erkennen. So adhärert im Inneren der Kapseln aus HPMC wesentlich mehr Wirkstoff als an solchen aus Gelatine.

Weiterhin lässt sich aus den Rückständen an den Spironolacton-Kapseln ableiten, dass mit steigender Dosis die Residuen an der Kapselwand nach dem Entleeren erwartungsgemäß abnehmen, sodass der

Dosierungsfehler kleiner wird. Die Rückstände an den Kapseln mit Baclofen ermöglichen keine einheitliche Aussage, da die Ergebnisse hier stark vom jeweiligen Füllmittel abhängig sind.

Zählt man die prozentualen Anteile der Verluste an der initialen Einwaage zusammen, ist zu erkennen, dass ein Teil des Wirkstoffs weder an der Kapselwand noch an den Arbeitsmaterialien zurückbleibt. Grund hierfür ist, dass beim Befüllen der Kapseln häufig ein geringer Teil des Pulvers auch neben das Kapselbrett fällt, der bei der Herstellung nicht erfasst wird. Weitere Rückstände, die nicht problemlos ermittelt werden konnten, sind die an den Handschuhen, welche während des Herstellungsprozesses zwangsläufig mit Pulver in Kontakt kommen. Auch adhärirt am Äußeren der Kapsel beim Verschließen ein gewisser Anteil des Pulvers. In der Summe kann dies zu einem teilweise erheblichen Anteil an Wirkstoff führen, der durch die Untersuchungen nicht direkt erfasst und zugeordnet wird. In den folgenden Diagrammen ist dieser Anteil, der sich aus Subtraktion der Summe der tatsächlich ermittelten Anteile vom Sollwert ergibt, unter der Rubrik „Unbekannt“ deklariert.

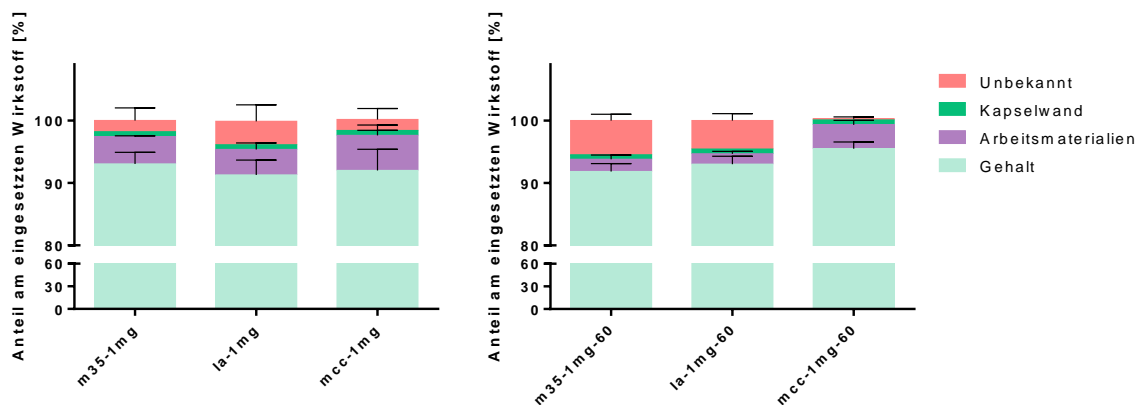


Abbildung 4-92: Wirkstoff-Wiederfindung der Kapsel-Chargen mit 1 mg Hydrocortison und einer Chargengröße von 30 Kapseln (links) und 60 Kapseln (rechts); $n = 3$.

Abbildung 4-92 zeigt die Wiederfindung bei den mit Hydrocortison hergestellten Kapselchargen mit 30 und 60 Kapseln. Es ist zu sehen, dass stets der Kapselgehalt selbst den Großteil an der eingesetzten Wirkstoffmenge darstellt. Weiterhin ist aber auch zu erkennen, dass der nicht erfasste Verlust wie bei den Chargen von *m35-1mg-60* und *la-1mg-60* einen erheblichen Anteil ausmachen kann. Dieser Verlust ist abhängig von der Arbeitsweise, da beim Befüllen der Kapseln stets die Gefahr besteht, dass Pulver neben das Kapselbrett gelangt. Der Verlust kann durch das Aufklopfen des Kapselbretts zur Komprimierung des Pulvers verstärkt werden. Im Gegensatz hierzu, ist der Verlust an den Handschuhen beispielsweise nur schwer zu vermeiden. Weiterhin zeigt sich für das Füllmittel aus MCC eine äußerst hohe Wiederfindungsrate des Wirkstoffs. Es ist möglich, dass MCC aufgrund seiner Tendenz zur elektrostatischen Aufladung eher an den Arbeitsmaterialien anhaftet und somit der

adhärierte Wirkstoff besser erfasst werden konnte. Dies erklärt auch den in Kapitel 4.5.1.4 beschriebenen hohen Verlust an Hydrocortison bei der Verwendung dieses Füllmittels.

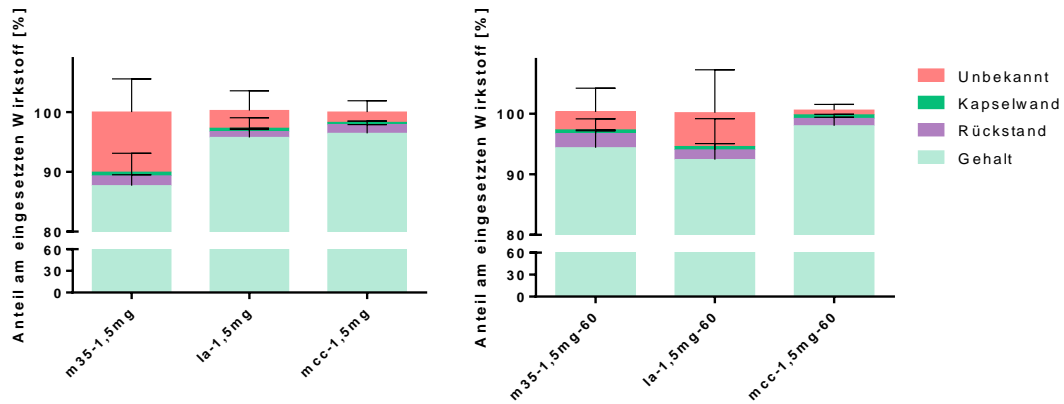


Abbildung 4-93: Wirkstoff-Wiederfindung der Kapsel-Chargen mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und einer Chargengröße von 30 Kapseln (links) und 60 Kapseln (rechts); $n = 3$.

Für die mit zerkleinertem Enalaprilmaleat hergestellten Chargen ist der nicht ermittelbare Verlust bei Chargengröße $n = 30$ mit dem Füllmittel aus Mannitol 35 am höchsten. Dasselbe gilt für *la-1,5mg-60*, wobei in beiden Fällen eine einzige Charge den Ausreißer darstellt. Diese Unterschiede lassen sich in diesem Fall auf unterschiedliche herstellende Personen mit geringerer Erfahrung zurückführen und ließen sich durch geschultes Personal minimieren. Auch bei den in Abbildung 4-93 dargestellten Chargen zeigt sich für das Füllmittel aus MCC die höchste Wiederfindungsrate an Enalaprilmaleat. Eine grundsätzliche Überlegenheit von MCC als Füllstoff lässt sich daraus allerdings nicht ableiten.

4.7 Adhäsion von Pulvern an eine Metalloberfläche

Um mögliche Pulververluste, die während des Mischvorgangs an der Metallschale auftreten, zu erklären wurde die Adhäsion der Füllstoffe Lactose-Monohydrat, MCC und Mannitol 35 sowie der daraus zubereiteten Füllmittel mittels einer Zentrifugenmethode untersucht. Weiterhin wurden Wirkstoff-Füllmittelgemische mit Hydrocortison beziehungsweise Metoprololtartrat hergestellt und diese analysiert.

4.7.1 Adhäsion der Füllstoffe aus Lactose-Monohydrat, Mikrokristalliner Cellulose und Mannitol 35

Im Folgenden wird die Adhäsion von Pulverpartikeln der verwendeten Füllstoffe erläutert. Bei den untersuchten Pulvern handelte es sich um die Siebfraktionen der reinen Füllstoffe ohne weitere Hilfsstoffe.

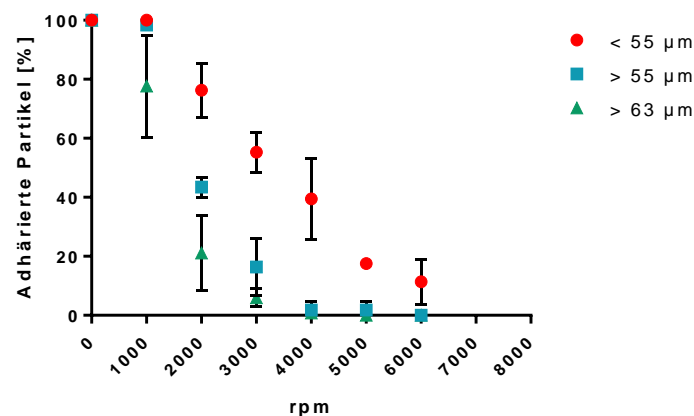


Abbildung 4-94: Adhäsion der Lactose-Monohydrat-Fraktionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Abbildung 4-94 zeigt, dass Lactose-Monohydrat in Abhängigkeit von der Größe der adhären Partikel unterschiedlich stark an der Metalloberfläche anhaftet. Die Partikelfraktion mit Teilchengrößen unter 55 µm adhären auch bei zunehmender Rotationsgeschwindigkeit in höherer Anzahl als Partikel größer 55 µm. Nach dem initialen Zentrifugierschritt sind noch 76,3 % der Partikel größer 63 µm auf der Plättchenoberfläche vertreten. Die Partikel der Fraktionen darunter sind noch fast vollständig adhären. Ab einer Geschwindigkeit von 4000 rpm sind nahezu alle Partikel, deren Durchmesser mehr als 55 µm beträgt, abgelöst, wohingegen noch knapp 40 % der Partikel unter 55 µm an der Oberfläche

anhaften. Der Anteil adhärierter Partikel dieser Fraktion verringert sich bis zu einer Rotationsgeschwindigkeit von 6000 rpm auf 11,4 %.

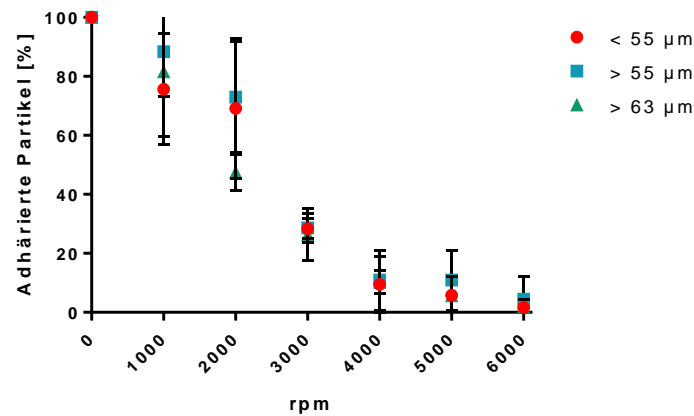


Abbildung 4-95: Adhäsion der MCC-Fraktionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Anders als bei Lactose-Monohydrat ist im Fall von MCC kein unmittelbarer Unterschied zwischen der Partikelgröße und der Adhäsion zu erkennen. Die Anzahl der Partikel nimmt gleichmäßig ab und kommt erst ab einer Rotationsgeschwindigkeit von über 4000 rpm unter 20 % der ursprünglichen Werte.

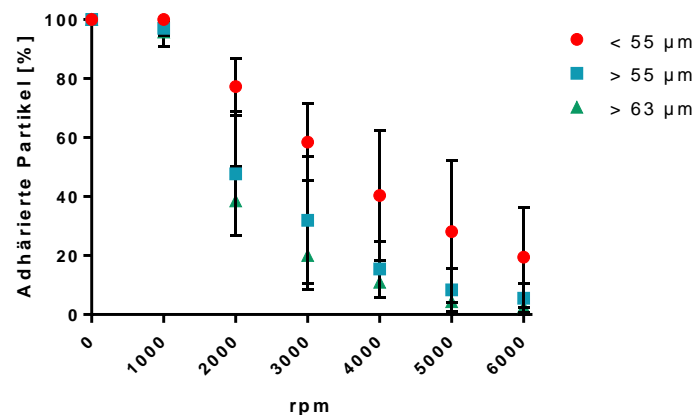


Abbildung 4-96: Adhäsion der Mannitol 35-Fraktionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Das Diagramm von Mannitol 35 weist einen ähnlichen Verlauf auf, wie das von Lactose-Monohydrat. Allerdings fallen die Kurven vor allem bei den Fraktionen größer als 55 µm flacher ab. Es bleiben auch bei mehr als 4000 rpm einige Partikel dieser Größenklasse an der Oberfläche haften. Nach dem letzten Zentrifugierschritt bei 6000 rpm sind immer noch 19,5 % der Partikel kleiner 55 µm an der Metalloberfläche adhärert.

Insgesamt lässt sich erkennen, dass Mannitolpartikel am stärksten an der Metalloberfläche anhaften. Je kleiner die Partikel der Lactose und des Mannitols sind, desto stärker ist die Adhäsionskraft.

4.7.2 Adhäsion der Füllmittel aus Lactose-Monohydrat, Mikrokristalliner Cellulose und Mannitol 35

Die nachstehenden Diagramme zeigen die verwendeten Füllstoffe, nachdem sie mit hochdisperssem Siliciumdioxid verarbeitet wurden. Dies entspricht den jeweiligen Füllmitteln.

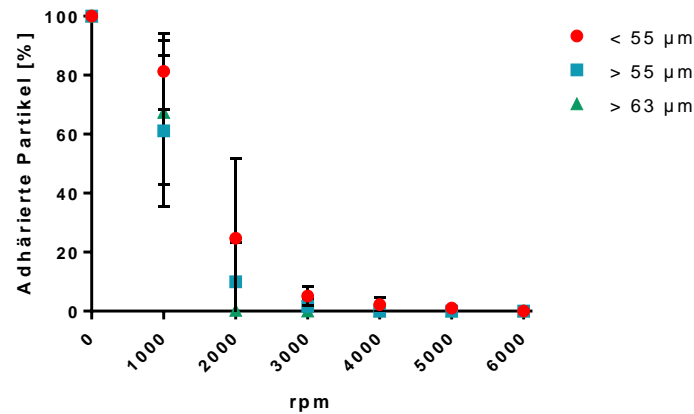


Abbildung 4-97: Adhäsion der mit hochdisperssem Siliciumdioxid verarbeiteten Lactose-Monohydrat-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

In Abbildung 4-97 kann man erkennen, dass die Lactosepartikel aller Fraktionen nach Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid eine verringerte Tendenz zur Adhäsion aufweisen. Bereits nach dem Zentrifugierschritt bei 3000 rpm ist der Anteil aller adhärenen Partikel auf weniger als 10 % zurückgegangen.

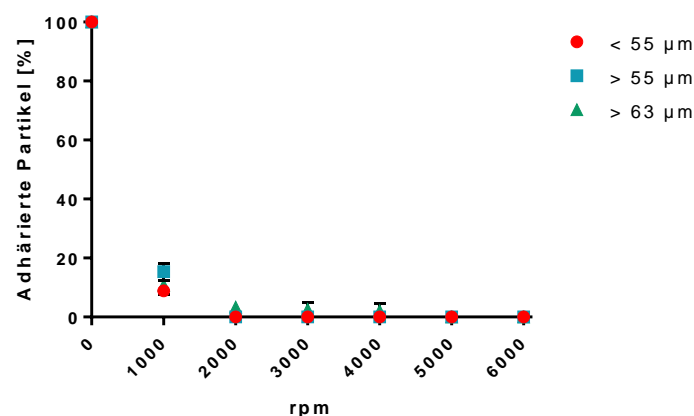


Abbildung 4-98: Adhäsion der mit hochdisperssem Siliciumdioxid verarbeiteten MCC-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Abbildung 4-98 zeigt die Partikel von MCC, welche mit hochdisperssem Siliciumdioxid vermischt wurden. Auch hier ist wieder ein größenunabhängiger Effekt der Partikelgröße auf die Adhäsionskraft

zu erkennen. Nach dem ersten Zentrifugierschritt bei 1000 rpm adhären von allen Fraktionen weniger als 20 % der Ursprungsmenge auf der Metalloberfläche.

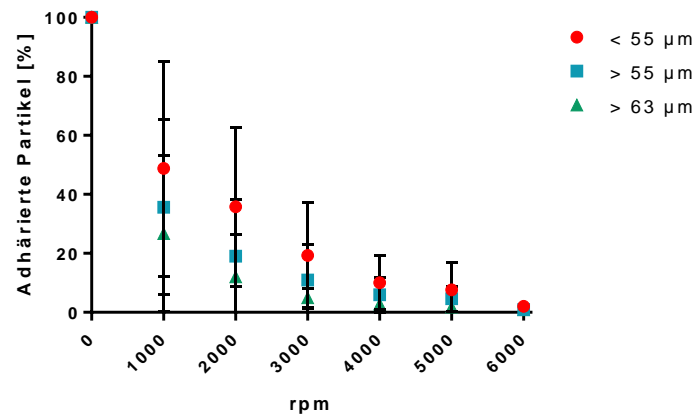


Abbildung 4-99: Adhäsion der mit hochdisperser Siliciumdioxid verarbeiteten Mannitol 35-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Im Fall von mit hochdisperser Siliciumdioxid versetztem Mannitol, ist in Abbildung 4-99 zu sehen, dass bereits bei 1000 rpm die Hälfte der Partikel kleiner 55 µm und mehr als 60 % der Partikel größer 55 µm entfernt wurden. Im Verlauf der weiteren Zentrifugierschritte hingegen, nimmt der Anteil wesentlich langsamer ab. Auch bei 3000 rpm sind von allen Fraktionen noch Partikel vertreten. Erst bei 6000 rpm lassen sich auf der Metalloberfläche keine adhären Partikel mehr sehen.

Alle drei Diagramme veranschaulichen, dass durch Zugabe von hochdispersen Siliciumdioxid mit einem Anteil von 0,5 % (m/m) die Adhäsionskraft der drei Materialien verringert wird. Bei MCC ist dieser Effekt besonders ausgeprägt.

4.7.3 Adhäsion von Pulvermischungen mit Hydrocortison

Um einen Vergleich mit einem in der Kapselherstellung verwendeten Arzneistoff zu ermöglichen, wurden die Füllmittel mit Hydrocortison gemischt und auf ihr Adhäsionsverhalten untersucht.

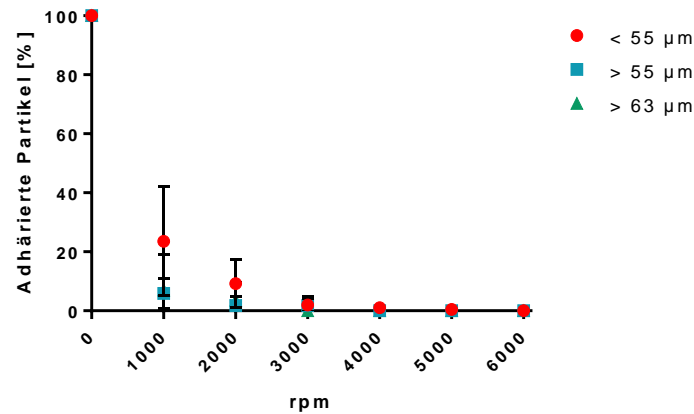


Abbildung 4-100: Adhäsion der Fraktionen des Lactose-Monohydrat-Füllmittels mit Hydrocortison in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

In Abbildung 4-100 wird erkenntlich, dass die Adhäsion der Partikel des Lactose-Monohydrat-Gemischs mit Hydrocortison im Vergleich zu dem mit Metoprololtartrat erniedrigt ist. Bereits nach dem ersten Zentrifugierschritt mit 1000 rpm sind über 75 % aller Partikel und über 90 % der Fraktionen größer als 55 und 63 µm abgetrennt. Ab 3000 rpm sind weniger als 5 % der ursprünglich anhaftenden Partikel auf der Metalloberfläche präsent.

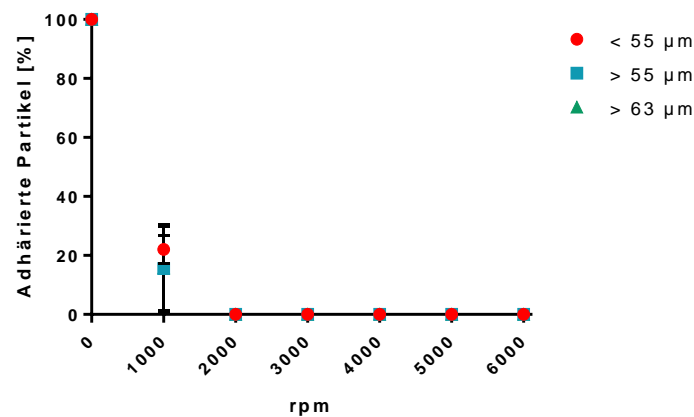


Abbildung 4-101: Adhäsion der Fraktionen des MCC-Füllmittels mit Hydrocortison in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Die Hydrocortison-Mischung mit MCC-Füllmittel (siehe Abbildung 4-101) zeigt ein mit Abbildung 4-100 vergleichbares Adhäsionsverhalten. Ebenfalls werden durch den ersten Zentrifugierschritt über 75 % der Partikel entfernt. Allerdings ist auffällig, dass bereits ab 2000 rpm kein Partikel mehr auf der Metallplatte adhäriert.

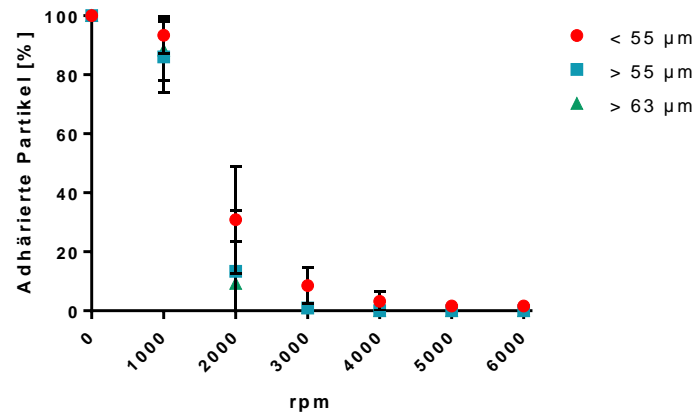


Abbildung 4-102: Adhäsion von Mannitol 35-Füllmittel mit Hydrocortison in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$

Beim Betrachten von Abbildung 4-102 wird erkenntlich, dass die Ergebnisse der adhärenen Partikel des Mannitol 35-Gemisches mit Hydrocortison substantiell von den zwei anderen Pulvern abweichen. Der initiale Zentrifugierschritt bei 1000 rpm entfernt weniger als 20 % der Partikel aller Fraktionen. Erst ab 3000 rpm sind alle Partikel größer 55 und 63 µm abgelöst und die Partikelanzahl der Fraktion < 55 µm auf unter 10 % der Ausgangsmenge reduziert. Eine geringe Partikelanzahl von < 2 % bleibt auch bis zu 6000 rpm an der Metalloberfläche adhären.

4.7.4 Adhäsion von Pulvermischungen mit Metoprololtartrat

Nach dem Mischen der Füllmittel mit Metoprololtartrat wurden erneut Adhäsionsversuche durchgeführt. Mittels Raman-Spektrometrie wurde überprüft, ob das Metoprololtartrat auf der Oberfläche der Füllstoffpartikel anhaftet.

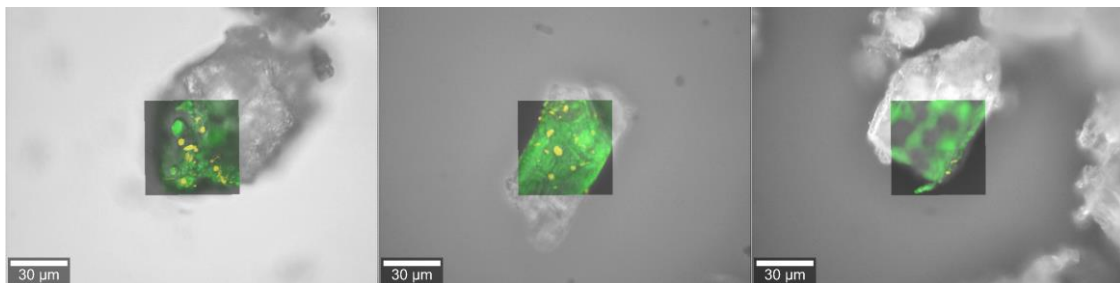


Abbildung 4-103: Raman-Aufnahmen der mit Metoprololtartrat (gelb) verarbeiteten Füllmittel (grün) in 40-facher Vergrößerung. Füllmittel aus Lactose-Monohydrat (links), MCC (Mitte), Mannitol 35 (rechts).

Auf der Oberfläche der Partikel des Mannitol 35-Füllmittels ist nur eine vergleichsweise geringe Menge an Metoprololtartrat nachzuweisen.

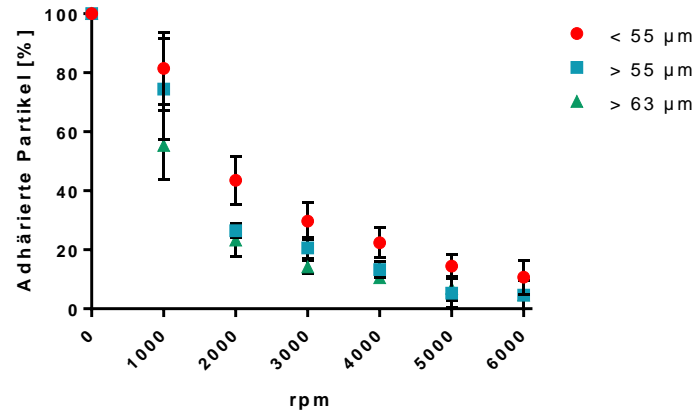


Abbildung 4-104: Adhäsion der Fraktionen des Lactose-Monohydrat-Füllmittels mit Metoprololtartrat in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Im Fall von Metoprololtartrat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel ist eine erneute Zunahme der adhärenenden Partikel zu erkennen. Vergleicht man diese Werte, so ist zu sehen, dass Lactosepartikel auch bei höheren Rotationsgeschwindigkeiten noch an der Metalloberfläche adhären. Allerdings scheint die Partikelgröße, zumindest bei den höheren Geschwindigkeiten (> 4000 rpm), eine eher untergeordnete Rolle zu spielen, da die Anzahl an adhärenierten Partikeln aus den unterschiedlichen Klassen sehr nahe beieinanderliegt. Die Fraktion der kleinsten Partikel adhärert jedoch über das gesamte Experiment hinweg am stärksten.

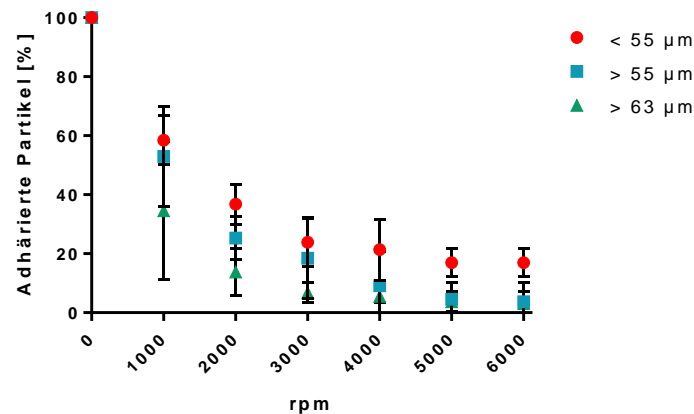


Abbildung 4-105: Adhäsion der Fraktionen des MCC-Füllmittels mit Metoprololtartrat in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Wie in Abbildung 4-105 zu erkennen ist, zeigt MCC, die zuvor mit Metoprololtartrat verarbeitet wurde, ein ähnliches Verhalten wie bei dem zuvor beschriebenen Lactosefüllmittel-Metoprololtartrat-Gemisch. Es ist hier jedoch deutlich zu sehen, dass sich bereits mehr als 40 % der Partikel bei 1000 rpm entfernen ließen.

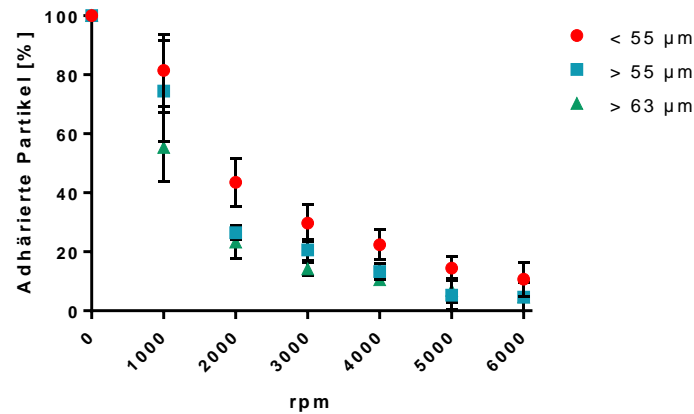


Abbildung 4-106: Adhäsion der Fraktionen des Mannitol 35-Füllmittels mit Metoprololtartrat in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; $n = 3$.

Mannitol 35-Füllmittel adhärert durch den Zusatz von Metoprololtartrat ebenfalls stärker als vor dem Wirkstoffzusatz. Es lässt sich außerdem erkennen, dass die Partikel insgesamt erst bei höheren Rotationsgeschwindigkeiten von der Oberfläche der Metallplatte abgelöst werden, was sich in einem flacheren Kurvenverlauf widerspiegelt. So sind bei einer Geschwindigkeit von 1000 rpm noch mehr als 80 % der Partikel aller Fraktionen auf der Metalloberfläche vertreten. Auch ist bemerkenswert, dass selbst bei der höchsten Rotationsgeschwindigkeit von 6000 rpm noch immer über 20 % der Partikel kleiner 55 µm adhärert sind.

4.7.5 Zusammenfassung und Diskussion

Zusammenfassend lässt sich zu den durchgeführten Adhäsionsversuchen sagen, dass sich durch Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid die Adhäsion aller Fraktionen, unabhängig vom verwendeten Füllmittel, im Vergleich zur Reinsubstanz verringern ließ. Das Ausmaß dieser Reduktion ist allerdings bei den verschiedenen Füllmitteln unterschiedlich. So lassen sie sich die Adhäsionskräfte wie folgt einordnen: $mcc-SiO_2 < la-SiO_2 < m35-SiO_2$.

Ein Zusatz von Metoprololtartrat führt mit jedem der untersuchten Füllmittel zu einer verstärkten Adhäsion, wobei auch hier die Gemische mit Mannitol 35 eine vergleichsweise höhere Tendenz zeigen zu adhären. Diese stärkere Adhäsion tritt bei einem Zusatz von Hydrocortison nicht auf, es kommt hierbei vielmehr zu einer Verringerung der Kräfte.

Für die Kapselherstellung bedeutet dies zusammenfassend, dass die bei der Verwendung einer Metallschale zu verzeichnenden Rückstände sowohl vom verwendeten Füllmittel, als auch vom

eingesetzten Wirkstoff abhängig sind. Dies verdeutlichen auch die unter Kapitel 4.6 bereits beschriebenen Versuche.

4.8 Massenbasierte Kapselherstellung unter Berechnung der Ansatzgröße

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass eine qualitätsgesicherte Herstellung niedrig dosierter Kapseln in der Apothekenrezeptur möglich ist. Unter der Voraussetzung, dass die herstellende Person ausreichend geschult ist und über Routine bei der Herstellung verfügt, lässt sich als Ergebnis der Untersuchungen und in Anlehnung an die allgemeinen Vorschriften in DAC/NRF, folgende modifizierte Herstellungsvorschrift für niedrig dosierte Kapseln für pädiatrische Zwecke ableiten:

Gravimetrische Methode zur Herstellung niedrig dosierter Kapseln

Hinweise:

- Zu verwenden sind Füllmittel aus Mannitol 35 (Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.)), Lactose-Monohydrat oder MCC zuzüglich 0,5 % (m/m) Siliciumdioxid.
- Die Verwendung von mikronisierten beziehungsweise feingemahlene Wirkstoffen ist dringend zu empfehlen.

Tabelle 4-49: Zur Kapselherstellung empfohlener Produktionszuschlag f_p für $n = 30$ und $n = 60$ Kapseln; „+“ Qualitätsgesicherte Herstellung möglich, „-“ Qualität nicht gewährleistet.

Wirkstoff	Füllmittel	Produktionszuschlag f_p [%]		Qualitätsgesicherte Herstellung möglich?
		30 Kapseln	60 Kapseln	
Baclofen (feines Pulver)	Mannitol	10	10	+
	Lactose-Monohydrat	10	10	+
	MCC	10	10	+
Spironolacton (feines Pulver)	Mannitol	10	10	+
	Lactose-Monohydrat	5	5	+
	MCC	10	10	+
Hydrocortison (mikronisiert)	Mannitol	10	10	+

Wirkstoff	Füllmittel	Produktionszuschlag f_P [%]		Qualitätsgesicherte Herstellung möglich?
		30 Kapseln	60 Kapseln	
Hydrocortison (mikronisiert)	Lactose- Monohydrat	10	10	+
	MCC	10	10	+
Enalaprilmaleat (grobes Pulver, zerkleinertes Pulver)	Mannitol	10	10	-
	Lactose- Monohydrat	5	5	-
	MCC	5	5	-

Zubereitung

1. Berechnung der zur Kapselherstellung benötigten Füllmittelmenge anhand **Formel (1)**.

$$m_F = \frac{3 \cdot \rho_{Schütt} + \rho_{Komp}}{4} \cdot V_K \cdot n_K \quad \text{Formel (1)}$$

wobei

m_F	Masse Füllmittel
$\rho_{Schütt}$	Schüttdichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
ρ_{Komp}	komprimierte Dichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
V_K	Volumen der Kapsel [cm^3]
n_K	Anzahl der herzustellenden Kapseln

2. Einwaage des Füllmittels in ein Wägeschälchen.
3. Berechnung der zur Kapselherstellung benötigten Wirkstoffmenge anhand **Formel (2)**.

$$m_{WS} = D_K \cdot n_K \cdot f_E \cdot f_P \quad \text{Formel (2)}$$

wobei

m_{WS}	Masse Wirkstoff [mg]
D_K	Wirkstoffmenge pro Kapsel [mg]
n_K	Anzahl der herzustellenden Kapseln
f_E	Einwaagekorrekturfaktor
f_P	Produktionszuschlag

4. Einwaage des Wirkstoffs in ein separates Wägeschälchen.

5. 1 g des Füllmittels wird in einer Metallschale vorgelegt und in dieser mit einem Pistill verteilt.
Inprozesskontrolle: Die Metallschale soll im unteren Bereich von einer geschlossenen, dünnen Pulverschicht ausgekleidet sein.
6. Der Wirkstoff wird vollständig auf das Füllmittelbett gegeben.
Inprozesskontrolle: Die Massendifferenz bei Rückwägung darf höchstens 1 % betragen.
7. Der Wirkstoff wird mit 0,5 g Füllmittel überschichtet.
8. **Druckloses** Vorvermischen mit Pistill für 40 s unter zweimaligem Abschaben mit einem Kartenblatt.
9. Zugabe von einem Drittel der Füllmittelmenge und druckloses Mischen für 60 s unter dreimaligem Abschaben mit einem Kartenblatt.
10. Schritt Nr. 9 wird für die übrigen Zweidrittel an Füllmittel wiederholt.
11. Das Pulvergemisch wird anteilig mit einem Löffel auf den Stegen des Kapselbretts verteilt und mit einem senkrecht gehaltenen Kartenblatt in die leeren Kapselunterteile eingestrichen.
12. Für übrigbleibendes Pulver kann leicht und gleichmäßig an das Kapselbrett geklopft werden beziehungsweise dieses leicht auf die Arbeitsfläche aufgeschlagen werden. Sollte eine stärkere Komprimierung des Pulvers nötig sein, ist das Kapselbrett nach jedem Klopfen um 90° zu drehen.
13. Das übriggebliebene Pulver wird auf den Stegen des Kapselbretts verteilt und mit einem senkrecht gehaltenen Kartenblatt in die Kapselunterteile eingestrichen.
Sollte weiteres, noch abzufüllendes Pulver vorhanden sein, ist erneut ab Schritt Nr. 12 zu verfahren.
14. Die Kapseln werden mit den Kapseloberteilen verschlossen.

Qualitätsprüfung

Die Kapseln sind nach ihrer Herstellung auf Masseneinheitlichkeit (gemäß DAC/NRF) zu prüfen. Weiterhin erfolgt die Überprüfung des während der Herstellung aufgetretenen Massenverlusts (gemäß DAC/NRF).

4.8.1 Grenzen der Herstellungsmethode

Aufgrund der limitierten Anzahl an Versuchen und Untersuchungen sowie an der Herstellung beteiligten Personen ist die vorgestellte Methodik in ihrer Aussagekraft begrenzt. Eine Verallgemeinerung wäre erst nach entsprechenden Ringversuchen möglich.

Formel (1) der Herstellungsmethode besitzt ihre Gültigkeit lediglich für die untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC. Die Übertragung auf weitere Füllmittel ist prinzipiell möglich, wird durch die bisherigen Versuche jedoch nicht experimentell belegt.

Die Anwendbarkeit ist bislang nur bei den Wirkstoffen Hydrocortison, Enalaprilmaleat, Spironolacton und Baclofen überprüft. Grundsätzlich kann daraus aber geschlossen werden, dass Wirkstoffe nur dann geeignet sind, wenn sie als mikrofeine Wirkstoffe vorliegen. Eine Zerkleinerung von größeren Wirkstoffen mit apothekenüblichen Methoden erscheint nicht empfehlenswert.

Die Untersuchungen beziehen sich auf Ansatzgrößen von 30 und 60 Kapseln. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Herstellung von größeren Chargen wie beispielweise 100 Kapseln unter den gleichen Rahmenbedingungen ebenfalls qualitätsgesichert erfolgen kann. Inwieweit eine umfangreichere Defektur möglich ist, lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten, sondern Bedarf einer individuellen Validierung.

Für eine erfolgreiche und qualitätsgesicherte Herstellung von Kapselrezepturen sind eine entsprechende Schulung sowie Routine essenzielle Voraussetzungen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, eine allgemeine Vorschrift für die qualitätsgesicherte Herstellung von niedrig dosierten Kapseln auf der Basis der im DAC/NRF beschriebenen gravimetrischen Methode zu entwickeln, die unabhängig von den bisher limitierenden Faktoren, wie der verwendeten Kapselgröße, des Füllmittels sowie der Schüttdichte anwendbar ist. Zudem sollte untersucht werden, inwiefern Wirkstoffverluste von den verwendeten Materialien, dem verwendeten Füllmittel sowie der Dosierung und jeweiligen Ansatzgröße abhängig sind.

Eine erweiterte Anwendbarkeit der gravimetrischen Methode ließ sich durch das Aufstellen einer Formel zur Errechnung der benötigten Füllmittelmenge erzielen. Mit dieser ist es möglich, unabhängig von der bisher nach DAC/NRF (2020b) restriktiven Verwendung von Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (S.38) einer bestimmten Schüttdichte, die zur Kapselherstellung benötigte Ansatzmenge aus der Schütt- und komprimierten Dichte eines beliebigen Füllmittels zu bestimmen. Die komprimierte Dichte lässt sich auch im Apothekenalltag problemlos mithilfe eines Messingzylinders direkt im Anschluss an die Bestimmung der Schüttdichte nach Probe 21 DAC/NRF ermitteln (DAC/NRF 2020a). Eine Gültigkeit der erarbeiteten Formel ist derzeit experimentell für Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC (jeweils unter Zusatz von 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid) nachgewiesen.

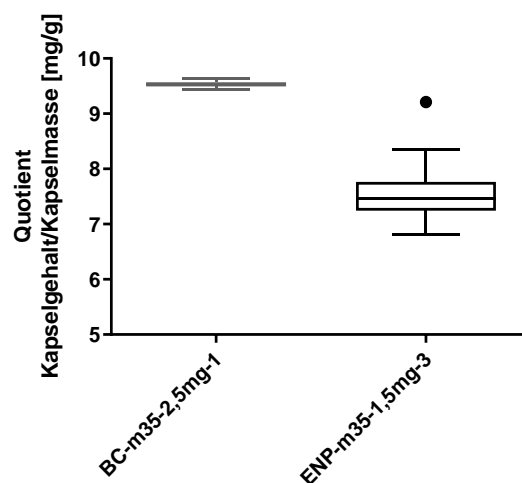


Abbildung 5-1: Positiv- und Negativbeispiel für Kapselchargen, deren Kapseln mit homogenem (BC-m35-2,5mg-1) beziehungsweise nicht homogenem Pulver (BC-m35-1,5mg-3) befüllt sind; $n = 30$.

Anhand von Raman-Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass die verwendeten Wirkstoffe Hydrocortison, Enalaprilmaleat und Spironolacton in der in dieser Arbeit verwendeten Partikelgröße zumindest teilweise interaktive Mischungen bilden. Die Annahme, dass mikrofeine Wirkstoffe beziehungsweise solche mit verringerter Partikelgröße (vergleiche Hydrocortison und Spironolacton), durch die Bildung solcher Mischungen, zwangsläufig zu einem homogenen Pulvergemisch führen als

Wirkstoffe mit tendenziell größeren Partikeln, wurde durch die Untersuchungen nicht bestätigt. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Abweichungen des Gehalts bei den mit unterschiedlichen Wirkstoffen hergestellten Chargen nachweisen. Die relativen Standardabweichungen der Quotienten von Kapselgehalt und -masse, als Parameter zur Charakterisierung der Mischungsgüte, gaben zu erkennen, dass die abgefüllten Pulvergemische im Regelfall und bei sorgfältiger Arbeitsweise eine gute Homogenität aufwiesen. Abbildung 5-1 zeigt Beispiele für Kapseln, bei denen ein guter Zusammenhang zwischen Kapselgehalt und -masse besteht und solche, bei denen eine geringere Korrelation besteht.

Weiterhin erwies sich keines der verwendeten Füllmittel hinsichtlich der resultierenden Gleichförmigkeit des Gehalts in einer Kapselcharge als signifikant überlegen. Dies gilt unabhängig davon, ob die Bewertung dosisabhängig oder dosisunabhängig erfolgte. Es ist jedoch bei allen Wirkstoffen, mit Ausnahme von Spironolacton, ein Trend zu erkennen, der auf geringfügig niedrigere Gehaltsabweichungen bei der Verwendung von Lactose-Monohydrat als Füllmittel hindeutet.

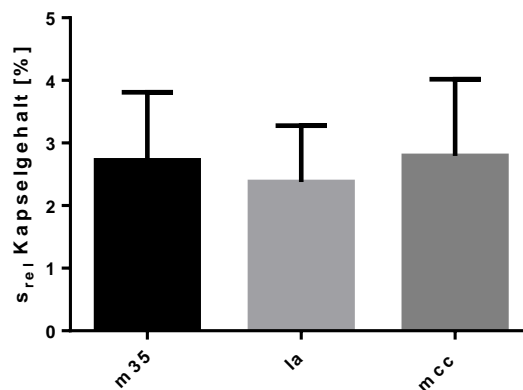


Abbildung 5-2: Abweichung des durchschnittlichen Chargengehalts unter Einbezug aller Wirkstoffe in Abhängigkeit des Füllmittels; $n = 36$.

Hinsichtlich der Wirkstoffrückstände an den Arbeitsmaterialien wurde gezeigt, dass die Größe der mit dem Pulvergemisch in Kontakt tretenden Flächen einen Einfluss auf den Wirkstoffverlust hat. Demnach konnten in nahezu allen Fällen sowohl die Metallschale sowie das Kapselbrett als die Gerätschaften ermittelt werden, an denen der größte Wirkstoffverlust zu verzeichnen war. Ebenso war für Spironolacton und Baclofen, mit einer steigenden Dosierung der Kapseln ein abnehmender relativer Wirkstoffverlust zu erkennen.

Der an den Handschuhen oder auf der Arbeitsfläche auftretende, nicht quantifizierte Verlust zeigte abhängig von der Arbeitsweise eine sehr hohe Variabilität.

Bezüglich der nach dem Entleeren der Kapsel auftretenden Rückstände an der Kapselhülle lässt sich mit steigender Dosis eine Zunahme der absoluten Mengen erkennen. Bezieht man sich jedoch auf den anteiligen Verlust am Kapselinhalt, so nimmt dieser relative Rückstand bei Spironolacton mit steigender Dosis ab. Insgesamt gingen von MCC trotz seiner Tendenz sich beim Entleeren elektrostatisch aufzuladen, die geringsten Verluste aus. Dennoch kann der Wirkstoffverlust an der Kapselwand selbst bei sorgfältigem Entleeren mehr als 3 % der Dosis ausmachen, weshalb dieser Schritt als kritisch zu betrachten ist. Wenn die Kapsel als Primärpackmittel dient, sind medizinisches Personal und Eltern, die die Kapselentleerung im Rahmen einer Verabreichung des Wirkstoffs durchführen, explizit darauf hinzuweisen.

Die in Kapitel 1.8 formulierten Arbeitshypothesen lassen sich teilweise bestätigen. So ist der Wirkstoffverlust von der Dosierung des Wirkstoffs sowie der Ansatzgröße abhängig. Weiterhin haben Art und Beschaffenheit des Wirkstoffs beziehungsweise des Füllmittels einen Einfluss auf das Ausmaß der Wirkstoffrückstände. Von einem materialabhängigen Verlust ist ebenfalls auszugehen, wobei es hier näherer Untersuchungen bedarf.

Insgesamt ließ sich durch die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche eine robuste Methode zur gravimetrischen Herstellung niedrig dosierter Kapseln entwickeln. Diese ist universell für mehrere Wirkstoffe anwendbar. Ausreichende Routine und Sorgfalt der herstellenden Person erwiesen sich hierbei als wichtige Parameter, da hierdurch die Arbeitsabläufe sicherer durchgeführt werden, sodass sie mit größerer Sicherheit zu einem qualitätsgesicherten Rezepturarzneimittel führen.

Um den Anwendungsbereich der vorgestellten Methode zu erweitern und abzusichern, sind weitere Untersuchungen notwendig. Insbesondere muss durch Ringversuche die Validität belegt werden, da die manuelle Herstellung von niedrig dosierten Kapseln eine Fülle von nicht zu 100 % kontrollierbaren Einzelschritten umfasst.

6 Literaturverzeichnis

- Agunod, M.; Yamaguchi, N.; Lopez, R.; Luhby, A. L.; Glass, G. B. (1969): Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. In: *The American journal of digestive diseases* 14 (6), S. 400–414. DOI: 10.1007/bf02239360.
- Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz Bernhard; Starke, Klaus (2017): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 12th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG.
- Al-Achi, Antoine; Gupta, Mali R.; Stagner, William C. (2013): Integrated pharmaceuticals. Applied preformulation, product design, and regulatory science. Hoboken, NJ: Wiley.
- Albani, M.; Wernicke, I. (1983): Oral phenytoin in infancy: dose requirement, absorption, and elimination. In: *Pediatric pharmacology (New York, N.Y.)* 3 (3-4), S. 229–236.
- Allen, H. Christine; Garbe, M. Connor; Lees, Julie; Aziz, Naila; Chaaban, Hala; Miller, Jamie L. et al. (2018): Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. In: *The Journal of the Oklahoma State Medical Association* 111 (8), S. 776–783.
- Alyami, Hamad; Dahmash, Eman; Bowen, James; Mohammed, Afzal R. (2017): An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. In: *PloS one* 12 (6), e0178772. DOI: 10.1371/journal.pone.0178772.
- Aneja, Rajesh; Carcillo, Joseph A. (2007): What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? In: *Archives of disease in childhood* 92 (2), S. 165–169. DOI: 10.1136/adc.2005.088450.
- Ash, Michael; Ash, Irene (Hg.) (1998): Handbook of fillers, extenders, and diluents. Endicott, NY: Synapse Information Resources.
- Augsburger, Larry L.; Hoag, Stephen W. (2017): Pharmaceutical Dosage Forms. Capsules. 1st ed. London: CRC Press. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=IExnDwAAQBAJ>.
- Avery, Gordon B.; MacDonald, Mhairi G.; Seshia, Mary M. K.; Mullett, Martha D. (2005): Avery's neonatology. Pathophysiology & management of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn).
- Barbosa-Cánovas, Gustavo V.; Ortega-Rivas, Enrique; Juliano, Pablo; Yan, Hong (2005): Food Powders. Physical Properties, Processing, and Functionality. 1. Aufl. s.l.: Springer-Verlag (Food Engineering Series). Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=264817>.

- Bar-Shalom, Daniel; Rose, Klaus (Hg.) (2014): *Pediatric Formulations. A Roadmap*. New York: Springer (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, 11).
- Bland, J. M.; Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *Lancet (London, England)* 1 (8476), S. 307–310.
- Boer, A. H. de; Chan, H. K.; Price, R. (2012): A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: which are relevant and what interactions to expect? In: *Advanced drug delivery reviews* 64 (3), S. 257–274. DOI: 10.1016/j.addr.2011.04.004.
- Booth, S. W.; Newton, J. M. (1987): Experimental investigation of adhesion between powders and surfaces. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology* 39 (9), S. 679–684. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb06969.x.
- Boullata, Joseph I.; Armenti, Vincent T. (2010): *Handbook of drug-nutrient interactions*. 2nd ed. New York, NY: Humana Press (Nutrition and Health).
- Bouwman, Yvonne; Andersen, Lilli Møller (2012): GMP and preparation in hospital pharmacies. In: *Eur J Hosp Pharm* 19 (5), S. 469–473. DOI: 10.1136/ejhpharm-2012-000194.
- Bouwman-Boer, Yvonne; Fenton-May, V'lain; Le Brun, Paul (Hg.) (2015): *Practical pharmaceutics. An international guideline for the preparation, care and use of medicinal products*. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer.
- Bowden, Sasigarn A.; Henry, Rohan (2018): Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies. In: *International journal of pediatrics* 2018, S. 1739831. DOI: 10.1155/2018/1739831.
- Brandstetter, R.; Conetta, R.; Glazer, B. (1986): Lactose Intolerance Associated with Intal Capsules. In: *N Engl J Med* 315 (25), S. 1613–1614. DOI: 10.1056/NEJM198612183152515.
- Brion, F.; Nunn, A. J.; Rieutord, A. (2003): Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 92 (4), S. 486–490. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00583.x.
- Bucke, Christopher (1999): *Carbohydrate Biotechnology Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press (Methods in Biotechnology™, 10).
- Burns, Catherine E. (2013): *Pediatric primary care*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
- Carroll, Will; Gilchrist, Francis J.; Mitchell, Michael; Sammons, Helen; Srinivas, Jyothi (2020): *Practical Paediatric Prescribing. How to Prescribe the Most Common Drugs*. 1. Auflage: ELSEVIER HEALTH SCIENCES.
- Cheng, Hao; Wang, Jingyu; Zhao, Yizhi; Han, Xijiang (2014): Effect of phase composition, morphology, and specific surface area on the photocatalytic activity of TiO₂ nanomaterials. In: *RSC Adv.* 4 (87), S. 47031–47038. DOI: 10.1039/C4RA05509H.

- COM (2001): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Fundstelle: ABl. Nr. L 311/67, 28. November 2001, S. 67–128.
- COM (2016): Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Hg. v. Committee of Ministers und Council of Europe. Online verfügbar unter https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf, zuletzt geprüft am 23.07.2020.
- COM (2017): State of Paediatric Medicines in the EU - 10 years of the EU Paediatric Regulation. Hg. v. Commission to the European Parliament and the Council. Online verfügbar unter https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf, zuletzt geprüft am 17.04.2020.
- Coyette, Catherine (2015): Being young in Europe today. 2015 ed. Luxembourg: Publ. Off. of the European Union (Eurostat Statistical books).
- Cuzzolin, Laura; Zaccaron, Ada; Fanos, Vassilios (2003): Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. In: *Fundamental & clinical pharmacology* 17 (1), S. 125–131. DOI: 10.1046/j.1472-8206.2003.00123.x.
- DAC/NRF (2020a): DAC-Probe 21. Prozessbegleitende Bestimmung der Schüttdichte D von Füllmitteln. 2020-1. Eschborn.
- DAC/NRF (2020b): I.9. Kapseln. 2020-1. Eschborn.
- DAC/NRF (2020c): Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.). 2020-1. Eschborn.
- Davies, R. O.; Gomez, H. J.; Irvin, J. D.; Walker, J. F. (1984): An overview of the clinical pharmacology of enalapril. In: *British journal of clinical pharmacology* 18 Suppl 2, 215S-229S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02601.x.
- D'Hondt, Matthias; Wynendaele, Evelien; Vandercruyssen, Kirsten; Bauters, Tiene; Vandembroucke, Johan; Mullens, Steven et al. (2014): Investigation of active pharmaceutical ingredient loss in pharmaceutical compounding of capsules. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 96, S. 68–76. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.03.020.
- Doelker, E. (1993): Comparative compaction properties of various Microcrystalline Cellulose types and Generic Products. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19 (17-18), S. 2399–2471. DOI: 10.3109/03639049309047196.
- Dooms, Marc; Carvalho, Maria (2018): Compounded medication for patients with rare diseases. In: *Orphanet journal of rare diseases* 13 (1), S. 1. DOI: 10.1186/s13023-017-0741-y.

- Dukova, O. A.; Krasnov, E. A.; Efremov, A. A. (2015): Development of an HPLC Method for Determining Baclofen. In: *Pharm Chem J* 48 (10), S. 687–689. DOI: 10.1007/s11094-015-1172-5.
- Eadala, P.; Waud, J. P.; Matthews, S. B.; Green, J. T.; Campbell, A. K. (2009): Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 29 (6), S. 677–687. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03889.x.
- EFSA (2010): Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. In: *EFSA Journal* 8 (9), S. 1777. DOI: 10.2903/j.efsa.2010.1777.
- El-Samaligy, Mohamed S.; El-Mahrouk, Galal M.; El-Kirsh, Talaat A. (1986): Adsorption—desorption effect of microcrystalline cellulose on ampicillin and amoxycillin. In: *International journal of pharmaceutics* 31 (1-2), S. 137–144. DOI: 10.1016/0378-5173(86)90223-1.
- EMA (2006): Reflection paper on formulations of choice for the paediatric population. Hg. v. European Medicines Agency.
- EMA (2007): Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Hg. v. European Medicines Agency.
- EMA (2013): Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Hg. v. European Medicines Agency.
- EMA/ ICH (2000): ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Hg. v. European Medicines Agency.
- EMA/ ICH (2017): ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (Addendum). Hg. v. European Medicines Agency.
- Ernest, Terry B.; Elder, David P.; Martini, Luigi G.; Roberts, Matthew; Ford, James L. (2007): Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology* 59 (8), S. 1043–1055. DOI: 10.1211/jpp.59.8.0001.
- Fahr, Alfred; Voigt, Rudolf (2015): Voigt pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf; mit 113 Tabellen. 12., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag.
- Florence, A. T.; Siepmann, J. (2009): Modern pharmaceuticals. Fifth edition. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc (Drugs and the pharmaceutical sciences, volume 188).
- Garcia, Thomas; Bergum, James; Prescott, James; Tejawani, Ravindra; Parks, Thomas; Clark, Jon et al. (2015): Recommendations for the Assessment of Blend and Content Uniformity: Modifications to Withdrawn FDA Draft Stratified Sampling Guidance. In: *J Pharm Innov* 10 (1), S. 76–83. DOI: 10.1007/s12247-014-9207-0.

- Garvie, Patricia A.; Lensing, Shelly; Rai, Shesh N. (2007): Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. In: *Pediatrics* 119 (4), e893-9. DOI: 10.1542/peds.2006-1488.
- Gasser, Bettina; Stötter, Hans; Riedl, Jutta; Krähenbühl, Stefan (2009): Rezepturherstellungen für pädiatrische Anwendung. Hg. v. Pädiatrie.
- Giavarina, Davide (2015): Understanding Bland Altman analysis. In: *Biochemia medica* 25 (2), S. 141–151. DOI: 10.11613/BM.2015.015.
- Glowiak, Dana L.; Green, Julie L.; Bowman, Bill J. (2005): In vitro evaluation of extemporaneously compounded slow-release capsules containing morphine sulfate or oxycodone hydrochloride. In: *International journal of pharmaceutical compounding* 9 (2), S. 157–164.
- Hallas-Møller, T.; Møller Hansen, M.; Knudsen I.; Breinholt, V. (2002): Food additives in Europe 2000. Status of safety assessments of food additives presently permitted in the EU. Copenhagen: Nordic Council of Ministers.
- He, Yang; Brunstrom-Hernandez, Janice E.; Thio, Liu Lin; Lackey, Shellie; Gaebler-Spira, Deborah; Kuroda, Maxine M. et al. (2014): Population pharmacokinetics of oral baclofen in pediatric patients with cerebral palsy. In: *The Journal of Pediatrics* 164 (5), 1181-1188.e8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.029.
- Heitman, Tricia; Day, A. J.; Bassani, August S. (2019): Pediatric Compounding Pharmacy: Taking on the Responsibility of Providing Quality Customized Prescriptions. In: *Children (Basel, Switzerland)* 6 (5). DOI: 10.3390/children6050066.
- Hersey, J. A. (1975): Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. In: *Powder Technology* 11 (1), S. 41–44. DOI: 10.1016/0032-5910(75)80021-0.
- Heyman, Melvin B. (2006): Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. In: *Pediatrics* 118 (3), S. 1279–1286. DOI: 10.1542/peds.2006-1721.
- Hickey, Anthony J. (Hg.) (2019): Pharmaceutical inhalation aerosol technology. Third edition. Boca Raton, Florida: CRC Press (Drugs and the pharmaceutical sciences).
- Huang, Nancy N.; High, Robert H. (1953): Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups. In: *The Journal of Pediatrics* 42 (6), S. 657–668. DOI: 10.1016/S0022-3476(53)80422-1.
- Hyman, Paul E.; Clarke, David D.; Everett, Susan L.; Sonne, Barbara; Stewart, Diana; Harada, Tokuzo et al. (1985): Gastric acid secretory function in preterm infants. In: *The Journal of Pediatrics* 106 (3), S. 467–471. DOI: 10.1016/S0022-3476(85)80682-X.
- Ivanovska, Verica; Mantel-Teeuwisse, Aukje K.; van Dijk, Liset (2013): Priority medicines for children: Background Paper 7.1. Update on 2004 Background Paper.

- Ivanovska, Verica; Rademaker, Carin M. A.; van Dijk, Liset; Mantel-Teeuwisse, Aukje K. (2014): Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. In: *Pediatrics* 134 (2), S. 361–372. DOI: 10.1542/peds.2013-3225.
- Jean-Michel Gracies; Patricia Nance; Elie Elovic; John McGuire; David M. Simpson (1997): Traditional pharmacological treatments for spasticity part II: General and regional treatments. In: *Muscle & Nerve* 20 (S6), S. 92–120. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(1997)6.
- Kearns, Gregory L.; Abdel-Rahman, Susan M.; Alander, Sarah W.; Blowey, Douglas L.; Leeder, J. Steven; Kauffman, Ralph E. (2003): Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. In: *The New England journal of medicine* 349 (12), S. 1157–1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092.
- Kimland, E.; Odind, V. (2012): Off-label drug use in pediatric patients. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 91 (5), S. 796–801. DOI: 10.1038/clpt.2012.26.
- Klingmann, Viviane; Seitz, Annika; Meissner, Thomas; Breitzkreutz, Jörg; Moeltner, Andreas; Bosse, Hans Martin (2015): Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates--A Randomized Controlled Trial. In: *The Journal of Pediatrics* 167 (4), 893-896.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.010.
- Klingmann, Viviane; Spomer, Natalie; Lerch, Christian; Stoltenberg, Ines; Frömke, Cornelia; Bosse, Hans Martin et al. (2013): Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. In: *The Journal of Pediatrics* 163 (6), 1728-1732.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.014.
- Kluk, A.; Sznitowska, M.; Brandt, A.; Sznurkowska, K.; Plata-Nazar, K.; Mysliwiec, M. et al. (2015): Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study. In: *International journal of pharmaceutics* 485 (1-2), S. 1–6. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.068.
- Koppala, Srinivasarao; Ranga Reddy, V.; Anireddy, Jaya Shree (2017): User-Friendly HPLC Method Development and Validation for Determination of Enalapril Maleate and Its Impurities in Enalapril Tablets. In: *Journal of chromatographic science* 55 (10), S. 979–988. DOI: 10.1093/chromsci/bmx060.
- Kotkoskie, L. A.; Butt, M. T.; Selinger, E.; Freeman, C.; Weiner, M. L. (1996): Qualitative investigation of uptake of fine particle size microcrystalline cellulose following oral administration in rats. In: *Journal of Anatomy* 189 (Pt 3) (Pt 3), S. 531–535.
- Ku, Lawrence C.; Zimmerman, Kanecia; Benjamin, Daniel K.; Clark, Reese H.; Hornik, Christoph P.; Smith, P. Brian (2017): Safety of Enalapril in Infants Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. In: *Pediatric cardiology* 38 (1), S. 155–161. DOI: 10.1007/s00246-016-1496-2.

- Lajoinie, A.; Kassai, B.; Terry, D. (2014): SOLID ORAL DOSAGE FORMS IN PAEDIATRIC PATIENTS - A COST SAVING INVESTIGATION. In: *Archives of disease in childhood* 99 (8), e3-e3. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306798.5.
- Lehmann, Birka (2008): Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use & clinical research in vulnerable populations. In: *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2 (1), S. 37. DOI: 10.1186/1753-2000-2-37.
- Lippold, Bernhard C.; Müller-Goymann, Christel; Schubert, Rolf (2017): Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie. 10., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Lopez, Felipe L.; Mistry, Punam; Batchelor, Hannah K.; Bennett, Joanne; Coupe, Alastair; Ernest, Terry B. et al. (2018): Acceptability of placebo multiparticulate formulations in children and adults. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 9210. DOI: 10.1038/s41598-018-27446-6.
- Lu, Hong; Rosenbaum, Sara (2014): Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. In: *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* 19 (4), S. 262–276. DOI: 10.5863/1551-6776-19.4.262.
- Madathilethu, Jude; Roberts, Matthew; Peak, Matthew; Blair, Joanne; Prescott, Rebecca; Ford, James L. (2018): Content uniformity of quartered hydrocortisone tablets in comparison with mini-tablets for paediatric dosing. In: *BMJ Paediatrics Open* 2 (1), e000198. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000198.
- Mathur, Kanika; Lamour, Jacqueline; Hsu, Daphne; Aydin, Scott I. (2017): SAFETY OF ENALAPRIL IN INFANTS: DATA FROM THE PEDIATRIC HEART NETWORK INFANT WITH SINGLE VENTRICLE TRIAL. In: *Journal of the American College of Cardiology* 69 (11), S. 572. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)33961-X.
- Mennella, Julie A.; Spector, Alan C.; Reed, Danielle R.; Coldwell, Susan E. (2013): The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. In: *Clinical therapeutics* 35 (8), S. 1225–1246. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.06.007.
- Merkus, Henk G. (2009): Particle Size Measurements. Fundamentals, Practice, Quality. Dordrecht: Springer Netherlands (Particle Technology Series, 17).
- Meyers, Rachel S.; Siu, Anita (2011): Pharmacotherapy review of chronic pediatric hypertension. In: *Clinical therapeutics* 33 (10), S. 1331–1356. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.09.003.
- Minghetti, Paola; Pantano, Doriana; Gennari, Chiara Grazia Milena; Casiraghi, Antonella (2014): Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. In: *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 117 (3), S. 328–333. DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010.

- Moll, Diana (2019): PUMA-Arzneimittel: Eine bedrohte Spezies? In: *DAZ.online*. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/04/18/puma-arzneimittel-eine-bedrohte-spezies/chapter:1>, zuletzt geprüft am 16.04.20.
- Mollet, Hans; Grubenmann, Arnold; Payne, Helen (2008): *Formulation Technology*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
- Momma, Kazuo (2006): ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. In: *Paediatric drugs* 8 (1), S. 55–69. DOI: 10.2165/00148581-200608010-00005.
- Müller, Celine (2019): Slenyto überzeugt G-BA. In: *DAZ.online*. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/07/08/slenyto-ueberzeugt-g-ba>, zuletzt geprüft am 16.04.2020.
- Nahirya-Ntege, Patricia; Cook, Adrian; Vhembo, Tichaona; Opilo, Wilfred; Namuddu, Rachel; Katuramu, Richard et al. (2012): Young HIV-infected children and their adult caregivers prefer tablets to syrup antiretroviral medications in Africa. In: *PloS one* 7 (5), e36186. DOI: 10.1371/journal.pone.0036186.
- Neumann, Uta; Burau, Daniela; Spielmann, Sarah; Whitaker, Martin J.; Ross, Richard J.; Kloft, Charlotte; Blankenstein, Oliver (2017): Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. In: *European journal of endocrinology* 177 (2), S. 239–242. DOI: 10.1530/EJE-17-0248.
- Nichols, Gary; Byard, Stephen; Bloxham, Mark J.; Botterill, Joanne; Dawson, Neil J.; Dennis, Andrew et al. (2002): A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 91 (10), S. 2103–2109. DOI: 10.1002/jps.10191.
- Nienow, A. W.; Edwards, M. F.; Harnby, N. (Hg.) (1997): *Mixing in the process industries*. 2nd ed. Oxford, Boston: Butterworth-Heinemann.
- Nordenmalm, Sofia; Tomasi, Paolo; Pallidis, Chrissi (2018): More medicines for children: impact of the EU paediatric regulation. In: *Archives of disease in childhood* 103 (6), S. 557–564. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313309.
- Nunes, Carlos Simões; Kumar, Vikas (Hg.) (2018): *Enzymes in human and animal nutrition. Principles and perspectives*. London, United Kingdom: Academic Press an imprint of Elsevier.
- Nunn, A. J. (2003): Making medicines that children can take. In: *Archives of disease in childhood* 88 (5), S. 369–371. DOI: 10.1136/adc.88.5.369.
- O'Hara, Kate (2016): Paediatric pharmacokinetics and drug doses. In: *Australian prescriber* 39 (6), S. 208–210. DOI: 10.18773/austprescr.2016.071.
- Ohrem, H. Leonhard; Schornick, Eva; Kalivoda, Adela; Ognibene, Roberto (2014): Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? In:

- Pharmaceutical development and technology* 19 (3), S. 257–262. DOI: 10.3109/10837450.2013.775154.
- Olsson, J.; Kimland, E.; Pettersson, S.; Odind, V. (2011): Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care—a nationwide study. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 100 (9), S. 1272–1275. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02287.x.
- Petrini, L.; Usai, P.; Caradonna, A.; Cabula, R.; Mariotti, S. (1997): Lactose intolerance following antithyroid drug medications. In: *Journal of endocrinological investigation* 20 (9), S. 569–570. DOI: 10.1007/BF03348021.
- Ph. Eur. (2020a): 2.9.23. Pycnometric density of solids. 10. Aufl. Straßburg: Council of Europe (2).
- Ph. Eur. (2020b): 2.9.26. Specific surface area. 10. Aufl. Straßburg: Council of Europe (2).
- Ph. Eur. (2020c): 2.9.31. Particle size analysis by laser light diffraction. 10. Aufl. Straßburg: Council of Europe (2).
- Ph. Eur. (2020d): 2.9.36. Powder flow. 10. Aufl. Straßburg: Council of Europe (2).
- Ph. Eur. (2020e): 2.9.40. Uniformity of dosage units. 10. Aufl. Straßburg: Council of Europe (2).
- Ph. Eur. (2020f): Hydrocortisone. 10. Aufl. Straßburg: Council of Europe (2).
- PIC/S (2014): PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-4. Hg. v. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S).
- Potschadel, Julia (2018): Hartkapseln. Ein Leitfaden für die Herstellung in der Apotheke. Eschborn: Govi.
- Poux, M.; Fayolle, P.; Bertrand, J.; Bridoux, D.; Bousquet, J. (1991): Powder mixing: Some practical rules applied to agitated systems. In: *Powder Technology* 68 (3), S. 213–234. DOI: 10.1016/0032-5910(91)80047-M.
- Prager, Gary (2018): Practical pharmaceutical engineering. First edition. Hoboken, NJ: Wiley. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=zcN2DwAAQBAJ>.
- Ranmal, Sejal R.; Cram, Anne; Tuleu, Catherine (2016): Age-appropriate and acceptable paediatric dosage forms: Insights into end-user perceptions, preferences and practices from the Children's Acceptability of Oral Formulations (CALF) Study. In: *International journal of pharmaceutics* 514 (1), S. 296–307. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.054.
- Rautamo, Maria; Kvarnström, Kirsj; Sivén, Mia; Airaksinen, Marja; Lahdenne, Pekka; Sandler, Niklas (2020): Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study among Healthcare Professionals. In: *Pharmaceutics* 12 (3). DOI: 10.3390/pharmaceutics12030229.
- Richey, Roberta H.; Shah, Utpal U.; Peak, Matthew; Craig, Jean V.; Ford, James L.; Barker, Catrin E. et al. (2013): Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice

- but is not supported by guidelines or evidence. In: *BMC pediatrics* 13, S. 81. DOI: 10.1186/1471-2431-13-81.
- Riedel, Claudia; Lehmann, Birka; Broich, Karl; Sudhop, Thomas (2016): Arzneimittelzulassung für Kinder und Jugendliche verbessern: Positionspapier zum Kinderarzneimittel-Symposium am 8. Juni 2015 in Bonn. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 59 (12), S. 1587–1592. DOI: 10.1007/s00103-016-2459-8.
- Rocchi, Francesca; Tomasi, Paolo (2011): The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. In: *Pharmacological research* 64 (3), S. 169–175. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.01.016.
- Sandall, J. M.; Millership, J. S.; Collier, P. S.; McElnay, J. C. (2006): Development and validation of an HPLC method for the determination of spironolactone and its metabolites in paediatric plasma samples. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 839 (1-2), S. 36–44. DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.02.017.
- Scheepers, H. P. A.; Neerup Handlos, V.; Walsler, S.; Schutjens, M. D. B.; Neef, C. (2017): Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. In: *Eur J Hosp Pharm* 24 (4), S. 218–223. DOI: 10.1136/ejhpharm-2016-001017.
- Schmidt, Peter C.; Lang, Siegfried (2015): Pharmazeutische Hilfsstoffe. Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte. 1. Aufl. s.l.: GOVI-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH. Online verfügbar unter <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4662645>.
- Seidel, Kirsten (2016): Kapseln herstellen. Unterschiedliche Methoden - unterschiedliche Herausforderungen. Hg. v. Deutsche Apotheker Zeitung.
- Shirkey, Harry (1968): Editorial comment: Therapeutic orphans. In: *The Journal of Pediatrics* 72 (1), S. 119–120. DOI: 10.1016/S0022-3476(68)80414-7.
- Sibirny, Andriy (2019): Non-conventional Yeasts: from Basic Research to Application. 1st ed. 2019: Springer International Publishing. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=l-eoDwAAQBAJ>.
- Sivén, Mia; Kovanen, Satu; Siirola, Outi; Hepojoki, Tuomas; Isokirimo, Sari; Laihanen, Niina et al. (2017): Challenge of paediatric compounding to solid dosage forms sachets and hard capsules - Finnish perspective. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology* 69 (5), S. 593–602. DOI: 10.1111/jphp.12648.
- Skwierczynski, Claire; Conroy, Sharon (2008): How long does it take to administer oral medicines to children? In: *paediatr perinat drug ther* 8 (4), S. 145–149. DOI: 10.1185/146300908X254206.
- Song, Mingna; Villiers, Melgardt M. de (2004): Effect of a change in crystal polymorph on the degree of adhesion between micronized drug particles and large homogenous carrier particles during an

- interactive mixing process. In: *Pharmaceutical development and technology* 9 (4), S. 387–398. DOI: 10.1081/pdt-200033006.
- Staniforth, J. N. (1985): Ordered mixing or spontaneous granulation? In: *Powder Technology* 45 (1), S. 73–77. DOI: 10.1016/0032-5910(85)85062-2.
- Steele, J. R.; Meskell, R. J.; Foy, J.; Garner, A. E. (2012): Does over concentrating and supplementing infant formula make them hyperosmolar? In: *Arch Dis Child* 97 (Suppl 1), A52.1-A52. DOI: 10.1136/archdischild-2012-301885.127.
- Stoltenberg, I.; Breitzkreutz, J. (2011): Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)--a novel solid oral dosage form for paediatric use. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 78 (3), S. 462–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.02.005.
- Sundell-Bredenberg, Susanne; Nyström, Christer (2001): The possibility of achieving an interactive mixture with high dose homogeneity containing an extremely low proportion of a micronised drug. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 12 (3), S. 285–295. DOI: 10.1016/S0928-0987(00)00176-7.
- Tavakkoli, F. (2011): Review of the role of Spironolactone in the therapy of children. World Health Organization. Online verfügbar unter https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/paediatric/16_S_pironolactone.pdf, zuletzt geprüft am 27.04.2020.
- Thakur, Vijay Kumar; Thakur, Manju K. (2015): Handbook of polymers for pharmaceutical technologies. Hoboken, New Jersey, Salem, Massachusetts: John Wiley & Sons Inc.
- Tomasi, Paolo A.; Egger, Gunter F.; Pallidis, Chrissi; Saint-Raymond, Agnes (2017): Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. In: *Paediatric drugs* 19 (6), S. 505–513. DOI: 10.1007/s40272-017-0261-1.
- van Kreveld, Arnold; Michaels, Alan S. (1965): Measurement of Crystal Growth of α -Lactose. In: *Journal of Dairy Science* 48 (3), S. 259–265. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(65)88213-3.
- van Riet-Nales, Diana A.; Neef, Barbara J. de; Schobben, Alfred F. A. M.; Ferreira, José A.; Egberts, Toine C. G.; Rademaker, Catharine M. A. (2013): Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. In: *Archives of disease in childhood* 98 (9), S. 725–731. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303303.
- Verrue, Charlotte; Mehuys, Els; Boussey, Koen; Remon, Jean-Paul; Petrovic, Mirko (2011): Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. In: *Journal of advanced nursing* 67 (1), S. 26–32. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x.
- Walsh, Jennifer; Cram, Anne; Woertz, Katharina; Breitzkreutz, Joerg; Winzenburg, Gesine; Turner, Roy; Tuleu, Catherine (2014): Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not

- forget the excipients. In: *Advanced drug delivery reviews* 73, S. 14–33. DOI: 10.1016/j.addr.2014.02.012.
- Weber, F.; Woolridge, M. W.; Baum, J. D. (1986): An ultrasonographic study of the organisation of sucking and swallowing by newborn infants. In: *Developmental medicine and child neurology* 28 (1), S. 19–24. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1986.tb03825.x.
- WHO (2012): Development of Paediatric Medicines: Points to Consider in Pharmaceutical Development. Hg. v. World Health Organization.
- WHO (2018): WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty-second report. Geneva: WHO (WHO technical report series, 1010).
- WHO (2019): World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children. Hg. v. World Health Organization.
- WHO (2020): GMP Question and Answers. World Health Organization. Online verfügbar unter https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/, zuletzt aktualisiert am 21.04.2020, zuletzt geprüft am 21.04.2020.
- Williams, Katrina; Thomson, Denise; Seto, Iva; Contopoulos-Ioannidis, Despina G.; Ioannidis, John P. A.; Curtis, Sarah et al. (2012): Standard 6: age groups for pediatric trials. In: *Pediatrics* 129 Suppl 3, S153-60. DOI: 10.1542/peds.2012-0055I.
- Wimmer, Stefan; Rascher, Wolfgang; McCarthy, Suzanne; Neubert, Antje (2014): The EU paediatric regulation: still a large discrepancy between therapeutic needs and approved paediatric investigation plans. In: *Paediatric drugs* 16 (5), S. 397–406. DOI: 10.1007/s40272-014-0082-4.
- Yeung, Charles C.; Hersey, John A. (1979): Ordered powder mixing of coarse and fine particulate systems. In: *Powder Technology* 22 (1), S. 127–131. DOI: 10.1016/0032-5910(79)85015-9.
- Zheng, Jack (2009): Formulation and analytical development for low-dose oral drug products. Hoboken, New Jersey, Salem, Massachusetts: John Wiley & Sons.
- ZL (2018): Entleerbarkeit von Kapseln. Hg. v. Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker. Online verfügbar unter https://www.zentrallabor.com/pdf/ZL-News_Kapselhuellen.pdf, zuletzt geprüft am 21.04.2020.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Kapselgrößen nach Prager (2018).....	11
Abbildung 1-2: D-Mannitol	14
Abbildung 1-3: α -Lactose	15
Abbildung 1-4: Cellulose; $n = \text{Polymerisierungsgrad}$	16
Abbildung 1-5: Hydrocortison	17
Abbildung 1-6: Enalaprilmaleat	18
Abbildung 1-7: Spironolacton	19
Abbildung 1-8: Baclofen.....	19
Abbildung 1-9: Mischzustände nach Lippold et al. (2017).....	20
Abbildung 1-10: Bildung einer interaktiven Mischung nach Alyami et al. (2017).	21
Abbildung 3-1: Nummerierung der Kapseln bei Verwendung eines Kapselbretts mit 30 Kapseln (links) und 60 Kapseln (rechts).	36
Abbildung 3-2: Zur Auftrennung des Pulvers verwendeter Mikro-Riffelteiler.	38
Abbildung 3-3: Teilungsschema für den Riffelteiler; Anteile in Prozent der Gesamtpulvermenge.	38
Abbildung 3-4: Untersuchte Kapselpositionen bei verringerter Untersuchungsanzahl ($n = 15$).....	39
Abbildung 3-5: Für die Methode nach Booth und Newton (1987) designtes Zentrifugenröhrchen mit Schraubdeckel [B] und darin liegendem Edelstahlplättchen [C].....	47
Abbildung 4-1: REM-Aufnahme von mikronisiertem Hydrocortison; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	49
Abbildung 4-2: REM-Aufnahme von Enalaprilmaleat; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	50
Abbildung 4-3: REM-Aufnahme von Spironolacton: 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	51
Abbildung 4-4: REM-Aufnahme von Baclofen; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	51
Abbildung 4-5: REM-Aufnahme von MCC; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	52
Abbildung 4-6: REM-Aufnahme von Lactose-Monohydrat; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	53
Abbildung 4-7: REM-Aufnahme von Mannitol 35; 100-fache Vergrößerung (links) und 1000-fache Vergrößerung (rechts).	53

Abbildung 4-8: REM-Aufnahmen der Füllmittel in 1000-facher Vergrößerung; Füllmittel aus MCC (links oben), Füllmittel aus Lactose Monohydrat (rechts oben), Füllmittel aus Mannitol (Mitte unten)..... 54

Abbildung 4-9: BET-Oberfläche der verwendeten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $n = 3$ 55

Abbildung 4-10: Volumenanteil der Partikelgrößenverteilung der verwendeten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC. 57

Abbildung 4-11: Einfluss der Mischzeit auf die Partikelgröße; $Dv(0,9)$, $Dv(0,5)$ und $Dv(0,1)$ der Füllmittel aus Mannitol (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten); $n = 3$ 58

Abbildung 4-12: Einfluss der Mischzeit auf die Partikelgröße; $Dv(0,9)$, $Dv(0,5)$ und $Dv(0,1)$ der Füllmittel aus Mannitol 35; $n = 3$ 58

Abbildung 4-13: Einfluss der Mischzeit auf die Schüttdichte der Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3$ 59

Abbildung 4-14: Schütt- und Stampfdichte der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$ 60

Abbildung 4-15: Hausner-Faktor der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$ 60

Abbildung 4-16: Schütt- und komprimierte Dichte der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$ 61

Abbildung 4-17: Hausner-Faktor_{komp} der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC; $n = 3 - 4$ 61

Abbildung 4-18: Ergebnisse der Reproduzierbarkeit der Methode zur Bestimmung der komprimierten Dichte; P1 – P4 entspricht den anonymisierten Probanden; Füllmittel aus Mannitol 35 (links oben), Lactose -Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten); $n = 3$ 62

Abbildung 4-19: Errechnete Füllmittelmenge unter Einbezug der Stampfdichte (alte Formel) und der komprimierten Dichte (neue Formel); $n = 3$ 63

Abbildung 4-20: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus mikronisiertem Hydrocortison (rot) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten). 64

Abbildung 4-21: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus zerkleinertem Enalaprilmaleat (pink) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten). 65

Abbildung 4-22: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus Spironolacton (türkis) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (Mitte unten)..... 66

Abbildung 4-23: Raman-Aufnahmen eines Gemischs aus Baclofen (gelb) und den Füllmitteln (grün) aus Mannitol 35 (links oben), Lactose-Monohydrat (rechts oben) und MCC (links unten) mit 40-facher

<i>Vergrößerung; 10-fache Vergrößerung des Gemischs aus Baclofen und MCC-Füllmittel (rechts unten).</i>	67
Abbildung 4-24: <i>Bland-Altman-Plot der mittels Scoop-sampling und Riffelteiler untersuchten Pulvergemische, (···) oberes und unteres Limit of Agreement, (—) Mittelwert der Differenzen (Riffelteiler – Scoop-sampling).</i>	69
Abbildung 4-25: <i>Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	73
Abbildung 4-26: <i>Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	75
Abbildung 4-27: <i>Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	76
Abbildung 4-28: <i>Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).</i>	77
Abbildung 4-29: <i>Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).</i>	78
Abbildung 4-30: <i>Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat- Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).</i>	80
Abbildung 4-31: <i>Bei der Herstellung von Kapseln mit 1 mg Hydrocortison auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien bezogen auf die initiale Gesamteinwaage; Chargengröße 30 Kapseln (links), 60 Kapseln (rechts); n = 3.</i>	81
Abbildung 4-32: <i>Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i> ...	84
Abbildung 4-33: <i>Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	85
Abbildung 4-34: <i>Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	86
Abbildung 4-35: <i>REM-Aufnahmen; 100-fache Vergrößerung von Enalaprilmaleat vor (links oben) und nach dessen Zerkleinerung mittels dualer Zentrifugation (rechts oben); 500-fache (links unten) und 5000-fache (rechts unten) Vergrößerung des zerkleinerten Enalaprilmaleats.</i>	87
Abbildung 4-36: <i>Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	88
Abbildung 4-37: <i>Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	90
Abbildung 4-38: <i>Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	91
Abbildung 4-39: <i>Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).</i>	91
Abbildung 4-40: <i>Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).</i>	92

Abbildung 4-41: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	94
Abbildung 4-42: Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC -Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).....	95
Abbildung 4-43: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3). ...	96
Abbildung 4-44: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	97
Abbildung 4-45: Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).....	98
Abbildung 4-46: Bei der Herstellung von Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien bezogen auf die initiale Gesamteinwaage; Chargengröße 30 Kapseln (links), 60 Kapseln (rechts); n = 3.	100
Abbildung 4-47: Vergleich des prozentualen Verlusts (bezogen auf die initiale Wirkstoffeinwaage) bei der Verwendung von unzerkleinertem beziehungsweise zerkleinertem Enalaprilmaleat; n = 3.	102
Abbildung 4-48: Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	104
Abbildung 4-49: Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	105
Abbildung 4-50: Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	106
Abbildung 4-51: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	108
Abbildung 4-52: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	109
Abbildung 4-53: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	110
Abbildung 4-54: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	112
Abbildung 4-55: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).....	113
Abbildung 4-56: Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	114
Abbildung 4-57: Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	116
Abbildung 4-58: Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	117
Abbildung 4-59: Kapseln mit 4 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	118
Abbildung 4-60: Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust (bezogen auf die initiale Einwaage) an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Mannitol 35; n = 3. ...	120

Abbildung 4-61: Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Lactose-Monohydrat; n = 3.	121
Abbildung 4-62: Bei der Herstellung von Spironolacton-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus MCC; n = 3.	122
Abbildung 4-63: Vergleich des bei der Kapselherstellung auftretenden prozentualen Gesamt-Wirkstoffverlusts; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; n = 3.	123
Abbildung 4-64: Kapseln mit 1 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	124
Abbildung 4-65: Kapseln mit 1 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3). ..	126
Abbildung 4-66: Kapseln mit 1 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	127
Abbildung 4-67: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	129
Abbildung 4-68: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3). ..	130
Abbildung 4-69: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	131
Abbildung 4-70: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60). .	133
Abbildung 4-71: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	134
Abbildung 4-72: Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	135
Abbildung 4-73: Vergleich des Pulververlusts und des mittleren Gehalts der mit 2,5 mg Baclofen hergestellten Chargen in Abhängigkeit der Chargengröße; 30 K, Chargengröße 30 Kapseln; 60 K, Chargengröße 60 Kapseln; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; n = 3.	136
Abbildung 4-74: Kapseln mit 4 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	137
Abbildung 4-75: Kapseln mit 4 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3). ..	138
Abbildung 4-76: Kapseln mit 4 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	139
Abbildung 4-77: Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Mannitol 35; n = 3.	140
Abbildung 4-78: Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus Lactose-Monohydrat; n = 3.	141
Abbildung 4-79: Bei der Herstellung von Baclofen-Kapseln auftretender prozentualer Wirkstoffverlust an den Arbeitsmaterialien in Abhängigkeit der Dosierung und Ansatzgröße (60 K, Chargengröße 60 Kapseln); Füllmittel aus MCC; n = 3.	142
Abbildung 4-80: Vergleich des bei der Kapselherstellung auftretenden prozentualen Gesamt-Wirkstoffverlusts; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; n = 3.	143

Abbildung 4-81: *Lerneffekt bei der Kapselherstellung; Massenverlust (links) und relative Massenabweichung (rechts) der von einer ungelerten Person hergestellten Chargen 1 – 4. 145*

Abbildung 4-82: *Box-Plot-Diagramm der mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Kapsel-Chargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Whisker (Antennen) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15. 147*

Abbildung 4-83: *Box-Plot-Diagramm der mit 2 mg Spironolacton hergestellten Kapsel-Chargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Antennen (Whisker) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15. 149*

Abbildung 4-84: *Box-Plot-Diagramm der mit 4 mg Spironolacton hergestellten Kapsel-Chargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Antennen (Whisker) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15. 150*

Abbildung 4-85: *Box-Plot der von pharmazeutischem Personal mit 2,5 mg Baclofen und unter Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC hergestellten Kapselchargen; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Whisker (Antennen) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 15. 153*

Abbildung 4-86: *Relative Standardabweichung des Kapselgehalts unter Einbezug aller Chargen in Abhängigkeit des Wirkstoffs; z, zerkleinert; nz, nicht zerkleinert; Box-Plot nach Tukey: □ Box – beinhaltet 50 % der Daten und zeigt den Median (Linie in der Box) an, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQR); T Whisker (Antennen) – beinhalten Werte innerhalb des 1,5-fachen IQR; ● Ausreißer; n = 18 – 36 Chargen. 156*

Abbildung 4-87: *Durchschnittliche Abweichung des Kapselgehalts vom Sollgehalt in Abhängigkeit des Füllmittels; n = 3. 157*

Abbildung 4-88: *Vergleich der ermittelten prozentualen Rückstände von Hydrocortison an der Kapselhülle nach Entleeren für HPMC- und Gelatine-Kapseln in Abhängigkeit des verwendeten Füllmittels; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; n = 9. 159*

Abbildung 4-89: *Vergleich der prozentualen Rückstände von Enalaprilmaleat an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit des Zerkleinerungsgrads und des verwendeten Füllmittels; ANOVA mit Tukey post-hoc Test; $\alpha = 0,05$; n = 4. 160*

Abbildung 4-90: *(links) Vergleich der prozentualen Rückstände von Spironolacton an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; n = 5, (rechts) Vergleich der absoluten*

<i>Rückstände von Spironolacton an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; n = 5.</i>	161
Abbildung 4-91: <i>(links) Vergleich der prozentualen Rückstände von Baclofen an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; n = 5, (rechts) Vergleich der absoluten Rückstände von Spironolacton an der Kapselhülle nach Entleeren in Abhängigkeit der Dosis und des Füllmittels; n = 5.</i>	162
Abbildung 4-92: <i>Wirkstoff-Wiederfindung der Kapsel-Chargen mit 1 mg Hydrocortison und einer Chargengröße von 30 Kapseln (links) und 60 Kapseln (rechts); n = 3.</i>	163
Abbildung 4-93: <i>Wirkstoff-Wiederfindung der Kapsel-Chargen mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und einer Chargengröße von 30 Kapseln (links) und 60 Kapseln (rechts); n = 3.</i>	164
Abbildung 4-94: <i>Adhäsion der Lactose-Monohydrat-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	165
Abbildung 4-95: <i>Adhäsion der MCC-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	166
Abbildung 4-96: <i>Adhäsion der Mannitol 35-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	166
Abbildung 4-97: <i>Adhäsion der mit hochdisperssem Siliciumdioxid verarbeiteten Lactose-Monohydrat-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	167
Abbildung 4-98: <i>Adhäsion der mit hochdisperssem Siliciumdioxid verarbeiteten MCC-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	167
Abbildung 4-99: <i>Adhäsion der mit hochdisperssem Siliciumdioxid verarbeiteten Mannitol 35-Fractionen in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	168
Abbildung 4-100: <i>Adhäsion der Fractionen des Lactose-Monohydrat-Füllmittels mit Hydrocortison in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	169
Abbildung 4-101: <i>Adhäsion der Fractionen des MCC-Füllmittels mit Hydrocortison in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	169
Abbildung 4-102: <i>Adhäsion von Mannitol 35-Füllmittel mit Hydrocortison in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3</i>	170
Abbildung 4-103: <i>Raman-Aufnahmen der mit Metoprololtartrat (gelb) verarbeiteten Füllmittel (grün) in 40-facher Vergrößerung. Füllmittel aus Lactose-Monohydrat (links), MCC (Mitte), Mannitol 35 (rechts).</i>	170
Abbildung 4-104: <i>Adhäsion der Fractionen des Lactose-Monohydrat-Füllmittels mit Metoprololtartrat in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	171
Abbildung 4-105: <i>Adhäsion der Fractionen des MCC-Füllmittels mit Metoprololtartrat in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3.</i>	171

Abbildung 4-106: Adhäsion der Fraktionen des Mannitol 35-Füllmittels mit Metoprololtartrat in Abhängigkeit der Rotationsgeschwindigkeit; n = 3. 172

Abbildung 5-1: Positiv- und Negativbeispiel für Kapselchargen, deren Kapseln mit homogenem (BC-m35-2,5mg-1) beziehungsweise nicht homogenem Pulver (BC-m35-1,5mg-3) befüllt sind; n = 30. 178

Abbildung 5-2: Abweichung des durchschnittlichen Chargengehalts unter Einbezug aller Wirkstoffe in Abhängigkeit des Füllmittels; n = 36. 179

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Einteilung der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen nach NICHD und ICH/EMA (Williams et al. 2012; EMA/ ICH 2000).....	2
Tabelle 1-2: Kapselvolumen in Abhängigkeit der Kapselgröße (Potschadel 2018).	12
Tabelle 2-1: Verbrauchskemikalien und Reagenzien.....	24
Tabelle 2-2: Verbrauchsmaterialien.....	26
Tabelle 2-3: Sonstige Geräte	27
Tabelle 3-1: Untersuchte Geräte, Extraktionsvolumina und zur Aufnahme genutzte Tupfer-Anzahl...	42
Tabelle 4-1: Mittelwert der Partikelgröße ($Dv(0,9)$, $Dv(0,5)$, $Dv(0,1)$) der untersuchten Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC, $n = 3$	57
Tabelle 4-2: Gegenüberstellung der Pulverteilung mittels Scoop Sampling und unter Verwendung des Riffelteilers; $n = 3$	68
Tabelle 4-3: Einfluss der Mischmethoden auf die Gehalts- und Masseneinheitlichkeit von Hydrocortison-Kapseln 1 mg; Chargengröße: 30 Kapseln; $n = 10$, $k = 2,4$	70
Tabelle 4-4: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	74
Tabelle 4-5: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	75
Tabelle 4-6: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	76
Tabelle 4-7: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).	77
Tabelle 4-8: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).	78
Tabelle 4-9: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Hydrocortison und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; $n = 60$).	80
Tabelle 4-10: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	84
Tabelle 4-11: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	85
Tabelle 4-12: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	86

Tabelle 4-13: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	89
Tabelle 4-14: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	90
Tabelle 4-15: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	93
Tabelle 4-16: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	94
Tabelle 4-17: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg zerkleinertem Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	95
Tabelle 4-18: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	97
Tabelle 4-19: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	98
Tabelle 4-20: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1,5 mg Enalaprilmaleat und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	99
Tabelle 4-21: Qualitätsparameter der Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	104
Tabelle 4-22: Qualitätsparameter der Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	105
Tabelle 4-23: Qualitätsparameter der Kapseln mit 0,5 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	106
Tabelle 4-24: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	108
Tabelle 4-25: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	109
Tabelle 4-26: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	110
Tabelle 4-27: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	112
Tabelle 4-28: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	113
Tabelle 4-29: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	114

Tabelle 4-30: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	116
Tabelle 4-31: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Spironolacton und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	117
Tabelle 4-32: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Spironolacton und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	118
Tabelle 4-33: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	125
Tabelle 4-34: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	126
Tabelle 4-35: Qualitätsparameter der Kapseln mit 1 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	127
Tabelle 4-36: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	129
Tabelle 4-37: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	130
Tabelle 4-38: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	131
Tabelle 4-39: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	133
Tabelle 4-40: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	134
Tabelle 4-41: Qualitätsparameter der Kapseln mit 2,5 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3; n = 60).	135
Tabelle 4-42: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Baclofen und Mannitol 35-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	137
Tabelle 4-43: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Baclofen und Lactose-Monohydrat-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	138
Tabelle 4-44: Qualitätsparameter der Kapseln mit 4 mg Baclofen und MCC-Füllmittel (Chargen 1 – 3).	139
Tabelle 4-45: Qualitätsparameter der mit 0,5 mg Spironolacton hergestellten Chargen.	147
Tabelle 4-46: Qualitätsparameter der mit 2 mg Spironolacton hergestellten Chargen.	149
Tabelle 4-47: Qualitätsparameter mit 2 mg Spironolacton hergestellten Chargen.	150

Tabelle 4-48: Qualitätsparameter der von pharmazeutischem Personal mit 2,5 mg Baclofen und unter Verwendung von Füllmittel aus Mannitol 35, Lactose-Monohydrat und MCC hergestellten Kapselchargen.	153
Tabelle 4-49: Zur Kapselherstellung empfohlener Produktionszuschlag f_P für $n = 30$ und $n = 60$ Kapseln; „+“ Qualitätsgesicherte Herstellung möglich, „-“ Qualität nicht gewährleistet.	174