

## EINLEITUNG

Nach dem Arzneibuch sind Pulver zur peroralen Anwendung Zubereitungen, die aus festen, losen, trockenen und mehr oder weniger feinen Teilchen bestehen. Die Pulver enthalten einen oder mehrere Wirkstoffe mit oder ohne Hilfsstoffen und, falls erforderlich, zugelassenen Farb- und Aromastoffen. Pulver sind meist Zwischenprodukte, da sie entweder direkt zu Tabletten verpresst (s. Kap. 5) oder in Hartkapseln abgefüllt werden. Pulver in Hartkapseln haben gegenüber direkter verpressten Tabletten den Vorteil, dass presstechnische

Voruntersuchungen und Probleme entfallen, andererseits den Nachteil eines größeren Volumens pro Dosis und eines höheren Preises.

Falls bei Pulvern kein zufrieden stellendes Fließ- bzw. Entmischungsverhalten erzielt werden kann (z. B. infolge zu geringer Partikelgröße), ist man genötigt, Granulate zu entwickeln (s. Kap. 3).

Das in diesem Kap. beschriebene Wissen stammt z. T. aus der Fachliteratur, z. T. wurde es im Rahmen der Dissertation von V. Schmelmer [Lit. 2-1] erhalten.

## 2.1 Definition der Produktanforderungen

Bei Pulvermischungen, die maschinell in Hartkapseln abgefüllt werden, sind einige technische Punkte zu beachten [Lit. 2-56], auf die hier aber wegen der speziellen Thematik nicht näher eingegangen werden soll. Eine wichtige Rolle spielen das Fließverhalten von Pulvern und ihre Entmischungsneigung. Tabelle 2.1 (S. 14) enthält eine Zusammenfassung der üblichen Produktanforderungen. Sie sind als Empfehlung zu verstehen.

## 2.2 Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen

Die am Anfang einer Entwicklung von Pulvern festzulegenden Bedingungen sind in Tabelle 2.3 (S. 15) zusammengefasst. Sie bilden zusammen mit den Produktanforderungen das Produktanforderungsprofil.

## 2.3 Arzneistoffeigenschaften

Die vor Beginn einer theoretischen Entwicklung zu ermittelnden Arzneistoffeigenschaften sind in den folgenden drei Tabellen aufgeführt: Tabelle 2.4 (S. 15) enthält allgemeine physikalisch-chemische Eigenschaften, Tabelle 2.5 (S. 16) Ergebnisse der Kompatibilitäts-(Stabilitäts-)Studien mit Pulvermischungen und Tabelle 2.6 (S. 16) chemische Eigenschaften, die für Inkompatibilitätsprüfungen benötigt werden.

## 2.4 Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA)

Bei Pulvern lauten die Entwicklungsprobleme bzw. -schritte:

- Schmelzpunkt des Arzneistoffes
- Hygroskopizität des Arzneistoffes
- Gehalts- und Masseneinheitlichkeit des Arzneistoffes
- Füllstoffauswahl
- Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes
- Sprengmittelauswahl
- Auswahl Fließregulierungsmittel
- Schmiermittelauswahl
- Mischerauswahl I
- Mischerauswahl II

### 2.4.1 EP, ES: Schmelzpunkt des Arzneistoffes

#### 2.4.1.1 EA: Maßnahme erforderlich?

Arzneistoffe mit Schmelzpunkten unter ca. 40 °C sind für feste Zubereitungen normalerweise ungeeignet. Gegebenenfalls wären Maßnahmen erforderlich, aber nicht vorhanden. Die wissensbasierte Entwicklung muss abgebrochen und Alternativen (andere Arzneiformen, z. B. Lösungen, Weichkapseln) sind zu diskutieren. Wenn keine Maßnahmen erforderlich sind, wird zum nächsten Entwicklungsproblem fortgeschritten.

**Tabelle 2.1**  
**Produktanforderungen**

Nr.	Produkteigenschaft/Messgröße	Einheit	Bestimmungsmethode	Optimaler Wert	Tolerierter Wert bzw. Bereich (z. B.)
1	Arzneistoffdosis	mg	–		
2	Freigabezeitraum ( $t_x$ )	min	–	1	15
3	Freigabe/Lösegeschwindigkeit ( $v_2$ )	%/ $t_x$	B1	100	75
4	Fließverhalten/Böschungswinkel	°	B2	40	35–45
5	Homogenität/Gehaltseinheitlichkeit ( $s_{rel}$ )	%	B3	0	2
6	Gehaltseinheitlichkeit/Entmischung ( $s_{rel}$ )	%	B4	0	5
7	Kapselgröße/ Kapselfüllvolumen	– mm <sup>3</sup>	– –		
8	Zerfallsdauer	min	B5	0	5
9	Hausner-Faktor	–	B6	2,0	1,2
10	Belagbildung/Adhäsion	µg/cm <sup>2</sup>	B7	0	15
11	Haltbarkeitsdauer	a	–		
12	Hydrolyse/Zersetzungsprodukt	%/ $t_H$	B20	0	0,1
13	Oxidation/Zersetzungsprodukt	%/ $t_H$	B20	0	0,1

**Kommentare zu Tabelle 2.1:**

Ad 2, 3:  $t_x$  ist diejenige Zeit, nach der lt. Auflösetest der gelöste Anteil bestimmt wird (z. B. 20 min). Die geforderte Auflösungsgeschwindigkeit  $v_2$  resultiert aus pharmakologisch/biopharmazeutischen Gegebenheiten.

Ad 4: An das Fließverhalten von Pulvermischungen für Hartkapseln sind besondere Anforderungen zu stellen: Aus Gründen der Gewichts-/Masseneinheitlichkeit, aus Gründen der Gehaltseinheitlichkeit und drittens in Zusammenhang mit dem Dosierprinzip der betreffenden Kapselfüllmaschine. Für den Pulvertransport im Dosierröhrchen ist ein zu gutes Fließen ungünstig, bei mechanischer Pulverzuführung aber auch nicht erforderlich. Daraus ergeben sich für den Böschungswinkel die Toleranzgrenzen: 33–45°. (Bei Pulvermischungen, die noch kein Fließregulierungsmittel enthalten, werden 33–53° toleriert.)

Ad 5 und 6: Bezüglich Gehaltseinheitlichkeit des Arzneistoffes in einer Pulvermischung sind zu unterscheiden: der Anteil, der aus dem Mischvorgang (relative Standardabweichung der Stichproben, "Homogenität") und der Anteil, der aus dem Transport des Pulvers ("Entmischung") resultiert. Die vom Gesetzgeber geforderte Homogenität von  $s_{rel} = 2\%$  und ein entmischungsbedingter Grenzwert von  $s_{rel} = 5\%$ , sollten nicht überschritten werden.

Ad 7: Übliche Kapselgrößen sind:

[Tabelle 2.2](#)  
[Kapselgröße und Kapselfüllvolumen \(Unterteil\)](#)

Kapselgröße	Kapselvolumen $V_K$ [mm <sup>3</sup> ]
(5)	(130)
(4)	(210)
3	300
2	380
1	500
0	680
00	950

Ad 8: Wenn rasch freisetzen Kapseln zu entwickeln sind, sind kurze Zerfallszeiten anzustreben. Als Toleranzgrenze können 5–10 min zugrunde gelegt werden.

Ad 9: Zwischen dem spezifischen Schütt- und Stampfvolumen sowie der Kompressibilität einer Pulvermischung besteht ein Zusammenhang über den Hausner-Faktor ( $HF = \text{Stampfdichte} / \text{Schüttdichte}$ ). Ausreichend fließende Pulvermischungen mit schwacher Kohäsion und guter Kompressibilität sind für beide Dosierprinzipien geeignet (Röhrchendosierer:  $HF \geq 1,2$ ; Dosierscheibenprinzip  $HF \geq 1,1$ ).

Ad 10: Da bis heute keine praktikable Prüfung der Pulverhaftung an den Wandungen der Dosierkammer – aus der erhöhte Ausstoßkräfte resultieren können – zur Verfügung steht, muss mit fiktiven Werten gearbeitet werden.

Ad 11 bis 13: Siehe Kap. 1.3 (Stabilität).

**Tabelle 2.3**  
**Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen**

Nr.	Bedingungen	Einheit	Spezifikation
1	Lagerungstemperatur	°C	
2	Lagerungsluftfeuchte	% r.F.	
3	Packmittel	–	
4	Produktionsklima	°C, % r.F.	
5	Lichtschutz	–	
6	Kapselfüllmaschinentyp	–	
7	Abfüllkompaktierung	%	
8	Produktionsstandort	Nr.	

**Kommentare zu Tabelle 2.3:**

Ad 1-4: Diesbezüglich wird auf Kap. 10.5 verwiesen. Anzugeben sind auch das Kapselmateriale (Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose etc.), die Kategorie des Packmittels, das durchschnittliche Klima innerhalb des Packmittels und das Produktionsklima. Die

Hygroskopizität der Gelatine schließt Kapselprodukte für die Klimazonen 3 und 4 meist aus (Gelatine wird unter 30% r.F. spröde, über 75% r.F., 20 °C klebrig).

Ad 5: Sehr lichtempfindliche Arzneistoffe erfordern eine Verarbeitung unter Lichtschutz sowie lichtundurchlässige Packmittel, Arzneistoffe mit mittlerer Lichtempfindlichkeit nur lichtschützende Packmittel (s. Kap. 10.5). Das Kapselmateriale kann ebenfalls als Lichtschutz dienen.

Ad 6: Kapselfüllmaschinen (s. Kap. 10.4.8) haben unterschiedliche Dosierverfahren, sodass an das Fließverhalten des Pulvers unter Umständen spezielle Anforderungen zu stellen sind, um Gewichtseinheitlichkeit zu erzielen. Deshalb ist die Definition des Maschinentyps erforderlich.

Ad 7: Ist die Kohäsion der Pulvermischung zu gering, um das Pulver bis zur Abfüllung in der Dosierkammer zu halten, ist eine leichte Kompaktierung vorzunehmen. Bei einer Kompaktierung bis 15% sind weder Dosierschwankungen noch eine Beeinträchtigung der Arzneistoffauflösung zu befürchten.

**Tabelle 2.4**  
**Arzneistoffeigenschaften**

Nr.	Arzneistoffeigenschaft/Messgröße	Einheit	Bedingung	Bestimmungsmethode	Wert	SF
1	Löslichkeit	%	25 °C, H <sub>2</sub> O, Eigen-pH	B10		
2	Freigabe/Lösegeschwindigkeit, $v_1$	%/t <sub>x</sub>	–	B11		
3	Lichtempfindlichkeit	%	–	B12		
4	Adhäsion/Werkzeughaftung	µg/cm <sup>2</sup>	–	B7		
5	Wahre Dichte	g/ml	–	B13		
6	Scheinbare Korndichte	g/ml	–	B14		
7	Schüttdichte	g/ml	–	B6		
8	Stampfdichte	g/ml	–	B6		
9	Teilchengröße $\overline{d}_0$ (Gewichtsmittel)	mm	–	B15		
10	Teilchengröße $d_{v0}$ (Volumenmittel)	mm	–	B15		
11	Feinanteil (< 0,5 Median)	%	–	B15		
12	Formfaktor (volumenbezogen)	–	–	B16		
13	Fließverhalten/Böschungswinkel	°	–	B2		
14	Schmelzpunkt	°C	–	B17		
15	krit. r.F./Hygroskopizität	%	–	B18		
16	Wassergehalt (freies Wasser)	% (w/w)	25 °C, 40% r.F.	B19		
17	Wassergehalt (freies Wasser)	% (w/w)	25 °C, 50% r.F.	B19		
18	Wassergehalt (freies Wasser)	% (w/w)	25 °C, 60% r.F.	B19		
19	Benetzbarkeit/Lösegeschwindigkeit $v_4$	%/t <sub>x</sub>	–	B11		

**Tabelle 2.5**  
**Arzneistoffstabilität**

Nr.	Arzneistoffeigenschaft	Einheit	Bestimmungsmethode	Wert	SF
20	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHA}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
21	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHA}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
22	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXA}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
23	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXA}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
24	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHF}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
25	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHF}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
26	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXF}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
27	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXF}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
28	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXSp}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
29	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXSp}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
30	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHSp}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
31	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHSp}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
32	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXSm}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
33	Zersetzungsprodukt Oxidation ( $X_{ZXSm}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
34	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHSm}$ ; innerhalb 100 d)	%	B20		
35	Zersetzungsprodukt Hydrolyse ( $X_{ZHSm}$ ; innerhalb 50 d)	%	B20		
36	Wasserempfindlichkeit des Arzneistoffes	ja/nein	B20		

**Tabelle 2.6**  
**Chemische Arzneistoffeigenschaften**

Nr.	Arzneistoffeigenschaft	Bezeichnung (s. Tabellen 1.1 und 1.2, S. 5 u. 6)	SF
37	Funktionelle Gruppen		
38	Gegenionen		
39	Grundgerüstklasse		

**Kommentare zu den Tabellen 2.4 bis 2.6:**

- Ad 1: Löslichkeitsdaten (Massenprozent) werden bei der Füllstoffauswahl benötigt. Für sehr gut lösliche Arzneistoffe sind mit Hinblick auf eine befriedigende Lösegeschwindigkeit weniger gut lösliche Füllstoffe vorteilhaft und umgekehrt.
- Ad 2: Bei der Arzneistofffreigabe aus Pulverkapseln kann eine kapselbedingte Verzögerungsperiode von ca. 5 min angenommen werden. (So sollte z. B. bei einer Produkthanforderung von 80%/15 min die Arzneistoffauflösung der Pulvermischung 80%/10 min betragen.)
- Ad 3: Die Lichtempfindlichkeit des Arzneistoffes kann in % angegeben werden: starke Lichtempfindlichkeit = 100%, mittlere Lichtempfindlichkeit = 50%, keine Lichtempfindlichkeit = 0%.

- Ad 4: Da für die Bestimmung der an der Wand der Dosieröhrchen einer Kapselabfüllmaschine evtl. haftend bleibende Pulvermasse zurzeit eine praktikable Methode fehlt, sollten hypothetische Werte verwendet werden (z. B. relevante Haftung: > 15 µg/cm<sup>2</sup>, tolerierte Haftung: 10 µg/cm<sup>2</sup> keine Haftung: 0 µg/cm<sup>2</sup>).
- Ad 5: Die wahre Dichte der meisten organischen Feststoffe liegt zwischen 1,1 und 1,5 g/cm<sup>3</sup>.
- Ad 6: Die scheinbare Teilchendichte entspricht – von Sprühprodukten abgesehen – meist der wahren Dichte.
- Ad 7: Die nach B6 mit dem 100 ml Messzylinder ermittelte Schüttdichte muss zur Übertragung auf ein Kapselunterteil mit dem Faktor f korrigiert werden (s. B6).
- Ad 9: Die mittlere Arzneistoffteilchengröße (Gewichtsmittel) sollte wegen des Fließverhaltens  $\bar{d}_0 \geq 0,08$  mm betragen. Einen Sonderfall bilden niedrig dosierte Arzneistoffe ( $\leq 3\%$  der Pulvermischung), deren mittlere Teilchengröße folgenden Grenzwert nicht überschreiten sollte, damit eine homogene Arzneistoffverteilung (Gehaltseinheitlichkeit  $s_{rel} \leq 2\%$ ) gewährleistet ist:  $d_{0(A)} = 0,07 \cdot m_A^{0,4}$  [mm]

Solche feinkörnigen Arzneistoffe werden adsorptiv an der Oberfläche des größeren Füllstoffes ( $d_0 \geq 0,08 \text{ mm}$ ) gebunden und so Entmischungen vermieden.

- Ad 10: Die Breite der Teilchengrößenverteilung sollte wegen Entmischungsgefahr und Fließverhalten nicht zu groß sein, d. h. der Feinanteil 20% nicht überschreiten.
- Ad 13: Der Pulvertransport zur Abfüllstelle mittels Dosierscheibe setzt ausreichend gutes Fließen voraus. Eine Dosierung mittels Dosierröhrchen verlangt dagegen kein zu gutes Fließen (vgl. Produkthanforderungen).
- Ad 15-18: Die relative Luftfeuchtigkeit, bei der ein Pulver hygroskopisch wird, muss in Zusammenhang mit der Hygroskopizität der Gelatine betrachtet werden. Bei höherdosierten Arzneistoffen und dichten Packmitteln sollte die kritische relative Luftfeuchtigkeit der Stoffe (s. B18) 30% r.F., 20 °C nicht unterschreiten, da anson-

ten der Gelatine Wasser entzogen werden kann. Packmittel sowie in Frage kommende Klimazonen spielen in dieser Beziehung eine Rolle.

- Ad 19: Um festzustellen, ob ein Netzmittelzusatz die Geschwindigkeit der Arzneistoffauflösung erhöhen kann, ist die "Benetzbarkeit" (ausgedrückt durch  $v_4$  im Vergleich mit  $v_1$ , s. Bestimmungsmethode B11) anzugeben.
- Ad 20-35: Die Kompatibilitätsprüfung mit einzelnen Pulvermischungen führt zu Daten ( $X_Z, n_T$ ), die die Menge der Zersetzungsprodukte nach bestimmten Zeiten zu berechnen gestatten. Erfolgt die Stabilitätsprüfung erst mit dem Endprodukt, entfallen diese Daten.
- Ad 37-39: Diese chemischen Eigenschaften dienen der Überprüfung von Inkompatibilitäten mit Hilfsstoffen bzw. Verfahren (Kap. 1.4.1.7).

## 2.4.2 EP, ES: Hygroskopizität des Arzneistoffes

### 2.4.2.1 EA: Maßnahme erforderlich?

Maßnahmen würden erforderlich, wenn diese Arzneistoffeigenschaft bei einem vorgesehenen Kapselpräparat den kritischen Grenzwert von ca. 50% r.F. (20 °C) unterschreitet (s. Ad 15 zu Tabelle 2.4, S. 15). Da hierzu keine Maßnahmen existieren, sind Alternativen in Betracht zu ziehen (z. B. andere Arzneiform). Wenn keine Maßnahmen erforderlich sind, wird zum nächsten Entwicklungsschritt übergegangen.

### 2.4.3 EP: Gehalts- und Masseneinheitlichkeit des Arzneistoffes, ES: Teilchengröße des Arzneistoffes

Die Gehaltseinheitlichkeit eines Arzneistoffes hängt vom Mischverfahren (Abschn. 2.4.9) und bei sehr niedrig dosierten Arzneistoffen von der Teilchengröße ab. Die Masseneinheitlichkeit eines Arzneistoffes wird im Wesentlichen vom Fließverhalten der Pulvermischung (z. B. Böschungswinkel) mitbestimmt, das wiederum von der mittleren Teilchengröße abhängt.

#### 2.4.3.1 EA: Maßnahmen erforderlich?

Handelt es sich um einen niedrig dosierten Arzneistoff ( $\leq 3\%$  der Pulvermischung), muss seine Teilchengröße

$$d_{o(A)} = 0,07 \cdot m_A^{0,04} \text{ [mm]}$$

unterschreiten, damit die Produkthanforderung von  $s_{rel} = 2\%$  erfüllt wird. Wenn dann Füllstoffe eine mittlere Teilchengröße von  $d_0 \geq 0,08 \text{ mm}$  haben (Abschn. 2.4.4.2), kommt es zu einer Adsorption der kleinen Arzneistoffteilchen und eine Entmischung wird so vermieden. Die wissenschaftliche Entwicklung sieht bei Nichterfüllung der Anforderung einen Abbruch vor, da keine Maßnahme vorhanden ist. Als Alternative werden z. B. Granulate empfohlen.

Handelt es sich um einen höher dosierten Arzneistoff ( $> 3\%$ ), soll sein Fließen durch eine ausreichend große Teilchengröße gewährleistet sein:

$$\bar{d}_{o(A)} \geq 0,08 \text{ [mm]}$$

Wird diese Grenze unterschritten, muss die Entwicklung abgebrochen werden. Als Alternativen werden empfohlen: andere Arzneiform (z. B. Granulattabletten), feste Arzneistofflösungen, etc.

## 2.4.4 EP, ES: Füllstoffauswahl

### 2.4.4.1 EA: Maßnahme erforderlich?

Ein Füllstoffzusatz ist erforderlich, wenn unter Berücksichtigung einer evtl. Abfüllkompaktierung ( $\epsilon_c$ , s. Tabelle 2.3, S. 15) das Schüttvolumen des Arznei-

stoffes ( $V_{S(A)}$ ) 85% des Kapselfüllvolumens ( $V_K$ ) lt. Produktanforderung unterschreitet:

$$V_{S(A)} = \frac{m_A}{f \cdot \rho_{S(A)}} < \frac{Q}{(1 - \epsilon_c \cdot 10^{-2})} \cdot V_K \quad [\text{mm}^3]$$

Ohne Abfüllkompaktierung gilt für das dann zutreffende Stampfvolumen  $V_{St(A)}$ :

$$V_{St(A)} = \frac{m_A}{f \cdot \gamma_{S(A)}} < Q \cdot V_K \quad [\text{mm}^3]$$

$$Q = 1 - 0,1 - \Phi_{Sp} - \Phi_{Sm} = 0,85$$

Mit dem Faktor 0,85 werden weitere Hilfsstoffe und ca. 10% Sicherheitsvolumen berücksichtigt. Der Faktor  $f$  (Kapselgrößen 2 bis 00:  $f = 0,89$ , Kapselgröße 3:  $f = 0,77$ ) passt die nach Bestimmungsmethode B6 ermittelte Schüttdichte ( $\rho_{S(A)}$ ) bzw. Stampfdichte ( $\gamma_{S(A)}$ ) an das kleinere Kapselvolumen an.

#### 2.4.4.2 EA: Verfügbare Füllstoffe

Von den vielen gebräuchlichen Füllstoffen sind einige in Tabelle 2.7 (S. 18) zusammengefasst. Ihre Eigenschaften werden in Kap. 10.3.1 beschrieben. Um ein gutes Fließverhalten zu gewährleisten, sollte ihre mittlere Teilchengröße  $d_{g0} \geq 0,08 \text{ mm}$  betragen.

#### 2.4.4.3 EA: Untergruppenzuordnung

Untergruppen sind bei diesem Entwicklungsschritt nicht erforderlich, abgesehen von dem Hinweis in Kap. 5.4.5.3.

#### 2.4.4.4 EA: Ermittlung der Füllstoffmasse

Die Füllstoffmasse ergibt sich entsprechend Abschn. 2.4.4.1 wie folgt aus dem Kapselvolumen ( $V_K$ ),

der Arzneistoffmasse ( $m_A$ ), den Stampf- bzw. Schüttdichten der Komponenten ( $\gamma_s$  bzw.  $\rho_s$ ) und der Abfüllkompaktierung ( $\epsilon_c$ ):

$$m_F = \left( \frac{Q}{1 - \epsilon_c \cdot 10^{-2}} \cdot V_K - \frac{m_A}{f \cdot \rho_{S(A)}} \right) f \cdot \rho_{S(F)} \quad [\text{mg}]$$

(SF = 0,8)

bzw. bei  $\epsilon_c = 0$ :

$$m_F = \left( Q \cdot V_K - m_A \cdot f^{-1} \cdot \gamma_{S(A)}^{-1} \right) f \cdot \gamma_{S(F)} \quad [\text{mg}]$$

(SF = 0,8)

Bei diesen Formeln wurde die gegenseitige Ausfüllung des Hohlraumes zwischen den Partikeln des Pulverbettes außer Betracht gelassen, da wegen des Fließ- und Entmischungsverhaltens normalerweise weitgehend ähnliche Teilchengrößen von Arzneistoff- und Füllstoff gewählt werden. Falls der vorab festgelegte Faktor  $Q$ , d. h. die berechnete Füllstoffmasse  $m_F$  nicht dem Endprodukt entspricht, ist mit dem korrigierten  $Q$ -Wert ein neuer Testlauf vorzunehmen.

#### 2.4.4.5 EA: Eigenschaftsprognosen

Bei den folgenden Gleichungen wird auf die Zeichenklärung in Kap. 10.1 hingewiesen.

Die Prognosen der Eigenschaften von Arzneistoff-/Füllstoff-Pulvermischungen lauten:

- Aus den Ergebnissen der Kompatibilitätsprüfung mit Arzneistoff-, Füllstoffmischungen (s. Arzneistoffeigenschaften) werden die Zersetzungsraten nach der Haltbarkeitsfrist ( $t_H$ ) wie folgt berechnet:

**Tabelle 2.7**  
**Füllstoffe**

Füllstoff	Typ	Firma, Hersteller
$\alpha$ -Laktose $\cdot$ $H_2O$	Pharmatose 80 M	DMV
$\alpha$ -Laktose $\cdot$ $H_2O$	Spherolac 100	Meggle
$\alpha$ -Laktose $\cdot$ $H_2O$	GranuLac 70	Meggle
Mikrokristalline Zellulose	Avicel PH 102	FMC
Pregelatinisierte Stärke	Starch 1500	Colorcon

$$X_{Z\Sigma(t_H)} = X_{ZA(100d)} \cdot (3,65 \cdot t_H)^{n_{rA}} + X_{ZF(100d)} \cdot (3,65 \cdot t_H)^{n_{rF}} \quad [\%] \quad (SF = 0,8)$$

$$n_r = 3,33 \lg (X_{Z(100d)} / X_{Z(50d)})$$

- Die mittlere Teilchengröße ist ein wichtiger Faktor des Fließverhaltens von Pulvermischungen. Ein geringer Feinanteil und Teilchengrößen von  $d_{o(A+F)} \geq 0,08$  mm sind anzustreben. Bezüglich des Sprengmittelanteils  $m_{Sp}$  s. Abschn. 2.4.6.4.

$$d_{o(A+F)} = X_A \cdot d_{o(A)} + X_F \cdot d_{o(F)} + X_{Sp} \cdot d_{o(Sp)} \quad [\text{mm}] \quad (SF = 1,0)$$

$$X_A = \frac{m_A}{m_A + m_F + m_{Sp}}$$

$$\text{z. B.} = \frac{m_A}{1,042 \cdot (m_A + m_F)}$$

$$X_F = 1 - X_A - X_{Sp}$$

- Die Entmischung von Pulvermischungen (z. B. während des Transportes) sollte der Produktanforderung  $s_{r(PA)} \leq 5\%$  entsprechen. Mit ausreichender Sicherheit ist

$$s_r \leq 5 \quad [\%]$$

wenn gilt:

$$0,8 \leq \frac{d_{o(A)}}{d_{o(F)}} \leq 1,3$$

und

$$d_{o(A+F)} < 0,10 \quad [\text{mm}] \quad (SF = 0,8)$$

Sehr geringe Entmischungsfahr besteht, wenn neben dem o.g. Quotienten  $d_o(A)/d_o(F)$

$$d_{o(A+F)} \geq 0,10 \quad [\text{mm}] \quad (SF = 0,6)$$

gilt.

Erfüllt wird die o.g. Produktanforderung  $s_{r(PA)}$  in den meisten Fällen auch dann, wenn ein sehr niedrig dosierter Arzneistoff ( $\leq 3\%$  der Pulvermischung) mit geringer Teilchengröße und ein gröberer Füllstoff gemischt werden. Die adsorptive Bindung ist dann normalerweise so groß, dass keine Entmischung erfolgen kann.

Als weiterer Entmischungsfaktor könnte ein evtl. Dichteunterschied zwischen den Komponenten einer Pulvermischung in Betracht kommen (z. B. Laktose + Dicalciumhydrogenphosphat). Dieser Faktor spielt aber meist eine untergeordnete Rolle, sodass er vernachlässigt werden kann.

- Der mittlere Böschungswinkel ( $\alpha_{A+F}$ ), mit dem das Fließverhalten charakterisiert werden kann, resultiert aus den Böschungswinkeln der Komponenten (1 und 2) in nichtproportionaler Weise wie folgt:

Für  $\alpha_2 \geq \alpha_1$  und  $X_1 > 0,9$  gilt:

$$\alpha_{1+2} = \alpha_2 - (\alpha_2 - \alpha_1) \cdot X_1^2 \quad [^\circ] \quad (SF = 0,8)$$

Für  $\alpha_2 \geq \alpha_1$  und  $X_1 \leq 0,9$  gilt:

$$\alpha_{1+2} = \alpha_2 - 1,23 \cdot (\alpha_2 - \alpha_1) \cdot X_1^2 \quad [^\circ] \quad (SF = 0,8)$$

- Mit der mittleren Wasserlöslichkeit ( $S_{A+F}$ ) soll berücksichtigt werden, dass die Lösegeschwindigkeit verbessert werden kann, wenn man einem schlecht löslichen Arzneistoff einen besser löslichen Füllstoff zumischt und umgekehrt. Wenn keine sonstigen chemischen Löslichkeitsbeeinflussungen existieren, gilt:

$$S_{A+F} = X_A \cdot S_A + X_F \cdot S_F \quad [\%] \quad (SF = 1,0)$$

- Die Füllstoffkosten pro Dosis betragen:

$$P_H = 10^{-6} \cdot \text{kg-Preis} \cdot m_F \quad [\text{€}] \quad (SF = 1,0)$$

- Die Werkzeughaftung von Pulvermischungen kann zurzeit nur sehr grob geschätzt werden:

$$\kappa_{A+F} \approx X_A \cdot \kappa_A + X_F \cdot \kappa_F \quad [\mu\text{g}/\text{cm}^2] \quad (SF = 0,1)$$



**Tabelle 2.8**  
**Auswahlkriterien von Füllstoffen (F = Füllstoff, P = Pulvermischung)**

Nr.	Kriterien	Messgröße, Bezug	K.O.-Krite- rium (z. B.)	$A_{-}^{\alpha/\beta}$	$A_{+}$	Wichtungs- faktor (z. B.)
1	Physiologische Verträglichkeit (F)	–	Ja	Ausreichend	Sehr gut	10
2	Arzneibuchmonographie (F)	–	Nein	Nein	Ja	5
3	Pharmazeutische Qualität (F)	–	Ja	–	Ja	0
4	Preis pro Dosis (F)	–	Nein	Höchster	Niedrigster	2
5	Quotient der mittleren Teilchengrößen ( $d_{0(A)}d_{0(F)}$ )	Wenn $X_A \geq 0,03$  Wenn $X_A < 0,03$ und $d_{0A} < 0,005$ mm	Ja	$A_{-}^{\alpha} = 0,8$ $A_{-}^{\beta} = 1,3$  0,05	1,0  0,01	15
6	Hygroskopizität (F)	Wasseraufnahme	Ja	r.F. $K_{\text{rit}} = 30\%$	r.F. $K_{\text{rit}} \geq 90\%$	1
7	Fließverhalten (P)	Böschungswinkel	Ja	$A_{-}^{\alpha} = 33^{\circ}(\text{PA})$ $A_{-}^{\beta} = 45^{\circ}(\text{PA})$	$40^{\circ}$	20
8	Hausner-Faktor (P)	–	Ja	1,2 (PA)	2,0	12
9	Löslichkeit (P)	Löslichkeit in Wasser	Nein	$A_{-}^{\alpha} = 0,1\%$ $A_{-}^{\beta} = 80\%$	10 %	5
10	Zersetzung/Hydrolyse (P)	Gehalt/ Zersetzungsprodukt	Ja	Höchste (PA)	Niedrigste (PA)	15
11	Zersetzung/Oxidation (P)	Gehalt/ Zersetzungsprodukt	Ja	Höchste (PA)	Niedrigste (PA)	15
12	Verfügbarkeit am Produktionsort (A)	–	Ja	–	Ja	0

**Kommentare zu Tabelle 2.8:**

Ad 1–12: (F) bedeutet Füllstoffeigenschaft, (P) Eigenschaft von Arznei-  
stoff/Füllstoff-Pulvermischungen.

Ad 1–4: Ausschließlich qualitativ zu bewertende Eigenschaften wer-  
den als Normwerte  $A_{\text{rel}}$  ausgedrückt (s. Abbildungsvorschrif-  
ten, Tabelle 2.9, S. 21).

Ad 6–8, 10, 11: Die Toleranzgrenzen ergeben sich überwiegend aus den Pro-  
duktanforderungen.

Ad 9: Für eine ausreichende Lösegeschwindigkeit ist eine gewisse  
Löslichkeit der Pulvermischung vorteilhaft.

Ad 12: A = BR Deutschland

#### 2.4.4.6 EA: Maßnahmenauswahl und Reihung

Zur Berechnung dimensionsloser, normierter Eigen-  
schaftswerte ( $A_{\text{rel}}$ ) sind die in Tabelle 2.8 (S. 20)  
aufgeführten Grenzwerte  $A_{-}$  und  $A_{+}$  sowie die Wich-  
tungsfaktoren  $w$  (s. Kap. 1.4.1.6) festzulegen. Krite-  
rien, deren  $A_{-}$ ,  $A_{+}$ -Grenzen nicht überschritten  
werden dürfen, sind als K.O.-Kriterien gekennzeichnet.  
Zu den K.O.-Kriterien, können auch Inkompati-  
bilitäten (s. Kap. 1.4.1.7) zählen.

Bei wasserempfindlichen Arzneistoffen sollte auf  
Füllstoffe mit viel locker gebundenem (adsorbier-

tem) Wasser wie z. B. mikrokristalline Cellulose oder  
Ca-Phosphatdihydrat verzichtet werden.

Einige normierte Auswahlkriterien ( $A_{\text{rel}}$ ) und  
gewichteten dimensionslosen Werte ( $w \cdot SF \cdot A_{\text{rel}}$ )  
dreier Füllstoffe fasst Tabelle 2.10 (S. 22) zusammen.  
Aus deren Summe ergeben sich lt. Entscheidungs-  
analyse ihre Rangzahlen.

#### 2.4.4.7 EA: Rücksprünge

Rücksprünge entfallen bei diesem Entwicklungs-  
schritt.



**Tabelle 2.9**  
**Abbildungsvorschriften für Füllstoffeigenschaften**

Kriterium (Maßnahmengruppe)	Qualitative Bewertung	A <sub>rel</sub>	Maßnahme wird ausgeschlossen
Arzneibuchmonographie	Vorhanden	100	
	Nicht vorhanden	0	
Pharmazeutische Qualität	Belegt	100	
	Nicht belegt	(neg.)	Ja
Entmischung	Keine Gefahr	100	
	Sehr geringe Gefahr	50	
	Gefahr	(neg.)	Ja
Physiologische Verträglichkeit	Sehr gut	100	
	Gut bis sehr gut	98	
	Gut	90	
	Eingeschränkt bis gut	75	
	Eingeschränkt	50	
	Ausreichend	0	
	Nicht ausreichend	(neg.)	Ja
Hygroskopizität, krit r.F.	> 90 %	100	
	80 %	75	
	70 %	50	
	60 %	25	
	50 %	0	
	< 40 %	(neg.)	Ja
Preis	Niedrigster	100	
	Höchster	0	
Verfügbarkeit am Produktionsort	Ja	0	
	Nein	(neg.)	Ja

#### 2.4.4.8 EA: Alternativen

Tabelle 2.11 (S. 22) enthält einige Empfehlungen für den Fall, dass sich im Laufe der wissensbasierten Entwicklung nicht alle Produktanforderungen realisieren lassen.

kleiner als die Produktanforderung ( $v_{PA}$ ) sind Maßnahmen zu treffen:

$$v_1 < v_{2,PA} \quad [%/t_x]$$

Andernfalls gilt

$$v_2 = v_1 \quad [%/t_x] \quad (SF = 0,8)$$

#### 2.4.5 EP: Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes, ES: Netzmittelauswahl

##### 2.4.5.1 EA: Maßnahme erforderlich?

Ist die Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes ( $v_1$ ) unter Berücksichtigung eines Kapselzerfalls von 5 min

##### 2.4.5.2 EA: Verfügbare Maßnahmen

Maßnahmen in Form von Netzmitteln (Beispiele s. Tabelle 2.12, S. 22) sind geeignet, wenn unter Berücksichtigung eines Kapselzerfalls von 5 min

Tabelle 2.10

## Normwerte von Auswahlkriterien einiger Füllstoffe (Beispiel)

Kriterien	Pharmatose 80		Avicel PH 102		Starch 1500	
	$A_{rel}$	$w \cdot SF \cdot A_{rel}$	$A_{rel}$	$w \cdot SF \cdot A_{rel}$	$A_{rel}$	$w \cdot SF \cdot A_{rel}$
Physiologische Verträglichkeit (F)	98	686	100	700	98	636
Arzneibuchmonographie (F)	100	500	100	500	100	500
Pharmazeutische Qualität (F)	100	0	100	0	100	0
Hygroskopizität, krit. r.F. (F)	100	90	100	90	100	90
Preis pro Dosis (F)	100	200	0	0	67	134
Quotient der mittleren Teilchengrößen (P)						
Fließverhalten, Böschungswinkel (P)						
Hausner-Faktor (P)						
Löslichkeit (P)						
Zersetzung/Hydrolyse (P)						
Zersetzung/Oxidation (P)						
Verfügbarkeit am Produktionsort (F)						
Summe	–		–		–	
Rangzahl						

Tabelle 2.11

## Alternativen

Bei überfüllter Kapsel (zu große Dosis):	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Größere Kapsel wählen</li> <li>➤ Granulation (Brikettierung)</li> <li>➤ Arzneiform: Tablette</li> </ul>
Bei problematischem Fließverhalten ( $\alpha > 45^\circ$ ):	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mittlere Teilchengröße des Arzneistoffs größer wählen</li> <li>➤ Granulation</li> </ul>
Bei problematischem Fließverhalten ( $\alpha < 33^\circ$ ):	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Füllmaschinentyp 2 (Dosierscheibenverfahren)</li> <li>➤ Mittlere Teilchengröße des Arzneistoffs erniedrigen</li> <li>➤ Granulation</li> </ul>
Bei problematischer Kompressibilität ( $HF < 1,1$ ):	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Füllmaschinentyp 2 (Dosierscheibenverfahren)</li> <li>➤ Granulation</li> </ul>
Bei Entmischungsneigung:	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mittlere Teilchengröße von Arzneistoff und Füllstoffen angleichen</li> <li>➤ Granulation</li> </ul>
Bei Stabilitätsproblem:	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zusatz saurer bzw. basischer Hilfsstoffe</li> <li>➤ Andere Arzneiform (z.B. Tablette, Trockengranulation)</li> </ul>

Tabelle 2.12

## Netzmittel

Hilfsstoff	Qualität lt.	Firma (z.B.)
Natriumdodecylsulfat	EuAB	Henkel
Natriumdioctoylsulfosuccinat	USP	American Cyanamid

**Tabelle 2.13**  
**Auswahlkriterien von Netzmitteln**

Kriterien	K.O.-Kriterium (z. B.)	A <sub>-</sub>	A <sub>+</sub>	Wichtungsfaktor (z. B.)
Arzneibuchmonographie	Nein	Nein	ja	50
Pharmazeutische Qualität	Ja	Ja	–	0
Physiolog. Verträglichkeit	Ja	Ausreichend	sehr gut	50
Benetzbarkeit (v <sub>4</sub> )	Ja	≥ v <sub>PA</sub>	–	0
Verfügbarkeit am Produktionsort	Ja	Ja	–	0

**Tabelle 2.14**  
**Normwerte von Auswahlkriterien einiger Netzmittel (Beispiel)**

Kriterien	K.O.-Kriterium (z.B.)	Wichtungsfaktor (z. B.)	Natriumdodecylsulfat		Natriumdioctylsulfosuccinat	
			A <sub>rel</sub>	w · SF · A <sub>rel</sub>	A <sub>rel</sub>	w · SF · A <sub>rel</sub>
Arzneibuchmonographie	Nein	50	100	5000	100	5000
Pharmazeutische Qualität	Ja	0	100	0	100	0
Physiologische Verträglichkeit	Ja	50	50	1750	0	0
Benetzbarkeit (v <sub>4</sub> )	Ja	0	z. B. 100	0	z. B. 100	0
Verfügbarkeit am Produktionsstandort	Ja	0	100	0	100	0
Summe	–	100	–	6750	–	5000
Rangzahl	–	–	1		2	

$$v_4 \geq v_{2, PA} \quad [ \%/t_x ]$$

ist (vgl. Bestimmungsmethode B11 und Tabelle 2.1, S. 14).

#### 2.4.5.3 EA: Untergruppenzuordnung

Sie entfällt bei diesem Entwicklungsschritt.

#### 2.4.5.4 EA: Ermittlung der Netzmittelmasse

Da über den Effekt der Netzmittelkonzentration zu wenig genaueres Wissen vorhanden ist, muss man sich mit üblichen Massen begnügen. Diese liegen für die in Tabelle 2.12 (S. 22) aufgeführten Netzmitteln bei

$$m_N = 5 \cdot 10^{-2} \cdot (m_A + m_F) \quad [mg] \quad (SF = 0,8)$$

#### 2.4.5.5 EA: Eigenschaftsprognosen

Da geeignete Maßnahmen, unter Berücksichtigung eines Kapselzerfalls von 5 min,  $v_4 \geq v_{PA}$  voraussetzen, gilt

$$v_2 = v_{2, PA} \quad [ \%/t_x ] \quad (SF = 1,0)$$

#### 2.4.5.6 EA: Maßnahmenauswahl und Reihung

Tabelle 2.13 (S. 23) enthält Rahmenbedingungen für die Entscheidungsanalyse (s. Kap. 1.4.1.6), die bei den verfügbaren Netzmitteln zu der in Tabelle 2.14 (S. 23) beispielhaft berechneten Rangfolge führt. Weitere K.O.-Kriterien sind Inkompatibilitäten (s. Kap. 1.4.1.7). Bezüglich der Abbildungsvorschriften wird auf Tabelle 2.9 (S. 21) verwiesen.

#### 2.4.5.7 EA: Rücksprünge

Bei diesem Entwicklungsschritt entfallen Rücksprünge.

#### 2.4.5.8 EA: Alternativen

Ist die wissensbasierte Entwicklung abzubrechen, weil die Produkthanforderung bzgl. Lösegeschwindigkeit nicht erfüllt werden kann, wird Feinmahlung des Arzneistoffes empfohlen, wenn

$$\frac{m_A}{m_A + m_F} \leq 0,03 \quad \text{und} \quad \bar{d}_{o(A)} > 0,01 \quad [mm]$$

sind.

Arzneiformen-Entwicklung

Feste Zubereitungen

Stricker, H.

2003, XI, 305 S. 377 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-540-00068-6