

Protokoll über das Praktikum „Arzneiformenlehre“ am 15.11.2000

Thema: „Solida – feste Arzneiformen Teil 3“

Protokollführer : Sabine Schmidt
Christian Fehske

S 10. Acetylsalicylsäure-Pillen Nr. LX

<u>Rp.:</u> Acetylsalicylsäure..... 0,02 Hefetrockenextrakt.....ad 0,2 m.f.pil. d.tal.dos. Nr. LX
--

Benötigte Geräte: Pillenmörser und Stößel, Spatel, Pillenmaschine, Lycopodienstreuer, Handwaage, Kartenblatt, Löffel, Kruke und Etikett.

Die Herstellung begann mit dem gründlichen Waschen der Hände. Anschließend mischten wir 1,2 g ASS mit 10,8 g Hefetrockenextrakt im Pillenmörser sukzessive zu einem homogenen Pulver und stießen dieses mit dem Wasser-Glycerinmischung (1:1) an. Die so erhaltene nicht bröckelnde, plastische Masse kneteten („malaxierten“) wir und stellten zwei längliche Stränge her, die mit dem Antiklebmittel bestreut auf dem Pillenrollbrett in etwa gleich große Pillenkissen zertrennt wurden. Diese rundeten wir aus und konfektionierten sie. Um ein Verkleben der einzelnen Pillen zu verhindern, bestreuten wir sie nochmals mit Bärlappsporen.

Inhaltsstoffe:

Acetylsalicylsäure:

... wurde schon im letzten Protokoll beschrieben. Sie ist der Wirkstoff.

Hefetrockenextrakt:

... wurde als Bindemittel eingesetzt. Er ist verhältnismäßig inert, bietet Bakterien aber einen guten Nährboden, was gleichzeitig einen seiner Hauptnachteile ausmacht.

Glycerin-Wassergemisch:

Wird als Standardanstoßmittel eingesetzt, es bietet folgende Vorteile: Die Pillenmasse quillt durch das Glycerin langsamer, dadurch lässt sich die Grundmasse angenehmer verarbeiten, bleibt auch länger feucht.

Bärlappsporen:

Sie verhindern nur ein Aneinanderkleben der Pillen.

Allgemeines: An diesem Kurstag stellten wir Pillen her, obschon sie heute als obsolet einzustufen sind. Sie sind aufgrund ihres hohen verbleibenden Anteils an Wasser und der herstellungsbedingten hohen Keimzahl (Teig wird z.B. von Hand geknetet) mikrobiologisch in höchstem Maße anfällig. Die hohe Restfeuchte bedingt eine sehr beschränkte Haltbarkeit für hydrolytische Arzneistoffe wie beispielsweise die Acetylsalicylsäure, die stark variierenden Größen und Zusammensetzungen machen eine genaue Dosierung nahezu unmöglich. Aus diesem Grund sind Pillen in der Schweiz verboten, auch in Deutschland sollten sie unter Berücksichtigung des Verbots der Abgabe bedenklicher Arzneimittel mit größter Vorsicht behandelt werden.

Das DAB 6 von 1926 versuchte, Pillen in ihrer spezifischen Form als kugel-, ei- bis walzenförmige, 0,1 g schwere und zur inneren Anwendung vorgesehene Bröckchen o.ä. zu charakterisieren. Später, im DAB 7 von 1973 wird sich der Pillen nochmals etwas strikter angenommen. Ihnen wird eine Gewichtsabweichung von maximal 10 % aus 30 zufällig ausgewählten Probepillen zugestanden, bei bis zu drei Pillen darf die Abweichung über 10, aber nicht über 20% liegen.

Es gibt genau definierte Zerfallszeiten für Pillen: In einer bestimmten Lösung bei einer vorgeschriebenen Temperatur müssen sie in 60 Minuten zerfallen, Kapseln im Vergleich bereits in der Hälfte der Zeit.

Pillen sind im allgemeinen aus Füllmittel, Bindemittel, Anstoßmittel und einem Antiklebmittel zusammengesetzt.

S11. Schmerzlindernde Kapseln Nr. LX

<u>Rp.:</u> Paracetamol..... 0,050 Acetylsalicylsäure..... 0,050 Hochdisperses Siliziumdioxid..... 0,002 Lactose..... q.s. m.f. pulvis d. ad caps. Gelat. d.tal. dos. Nr. LX
--

Benötigte Geräte: Sieb Nr. 5, Messzylinder, Kapselmaschine, Kapseln Gr. 0, Reibschale und Pistill rau, Kartenblatt, Löffel, etikettierter Papierbeutel

Herstellung: Nachdem wir die Kapselmaschine mit leeren Gelatinekapseln befüllt hatten, bestimmten wir deren Volumen als V_{Eich} . Zu diesem Zweck füllten wir sie zuerst mit Lactose und hochdisperses Siliziumdioxid (Kugellagereffekt) und bestimmten mit dem Messzylinder deren Volumen. Nun verrieben wir je 3 g Acetylsalicylsäure und Paracetamol und siebten es durch ein Sieb Nr. 5. Um die Fließeigenschaften des erhaltenen Pulvers zu verbessern, mischten wir nun Aerosol zu. Um das angestrebte Volumen V_{Eich} zu erreichen, füllten wir mit dem Hilfsstoff Lactose bis auf etwa 80% von V_{Eich} auf und verrieben erneut. Anschließend füllten wir auf 100% V_{Eich} auf und mischten nur noch vorsichtig durch. Dann befüllten wir die Kapseln und drückten sie zusammen. Jede einzelne Kapsel musste von uns noch mit zum Wahrnehmen eines leichten Knackens zusammengedrückt werden.

Inhaltsstoffe:

Paracetamol:

Einer der beiden Wirkstoffe. Bereits im letzten Protokoll beschrieben.

Acetylsalicylsäure:

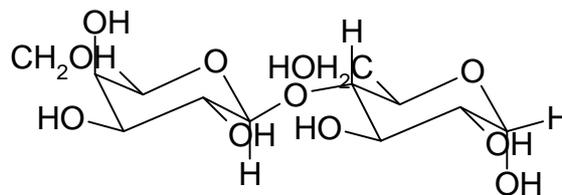
Wurde wie bereits gesagt ebenfalls im letzten Protokoll beschrieben.

Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil®):

Es besteht aus kugelförmigen Primärteilchen mit 5 – 50 nm Durchmesser, die Agglomerate von 1 – 200 nm Durchmesser bilden. Es ist sehr gering wasserlöslich und wird gerne zugemischt, um das Fließverhalten eines Pulvers zu verbessern. Es dient weiterhin als Suspensionsstabilisator und wird als Adsorptionsmittel eingesetzt, weil es bis zu 40% Wasser adsorbieren kann, ohne seine pulvrige Konsistenz zu verlieren.

Lactose:

...ist ein Zucker, der aus Glucose und Galactose besteht:



Sie wird sehr gerne als Hilfsstoff eingesetzt. Bei der Herstellung von Kapseln spielt eine besondere Rolle, daß Lactose kaum hygroskopisch ist und kaum zur Maillard-Reaktion neigt. Diese würde die Kapseln bräunlich verfärben. In Gegenwart der entsprechenden Aminosäuren ist es jedoch

Allgemeines: Heute sind Pillen obsolet und durch Kapseln zu ersetzen. Kapseln hat man als einzeldosierte, feste Arzneizubereitung zu verstehen. Pharm. Eur. unterscheidet grundsätzlich zwischen Hartkapseln, Weichkapseln, magensaftresistenten Kapseln und solchen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. Es gibt mehrere Firmen, die an sich ähnliche Typen von Kapseln herstellen. Es werden jeweils lose in einander gesteckte Ober- und Unterkapselhälften ausgeliefert, die sich durch Ineinanderdrücken verschließen lassen. Dabei unterscheiden sich nur die Einrastmechanismen.

In Apotheken kommen am häufigsten Hartkapseln vor, die aus Gelatine und einem Weichmacher bestehen. Da dieser aber mit der Zeit aus den Kapseln heraus diffundiert, werden sie spröde und sind so nicht länger als ca. 3 Jahre haltbar. Die Größen der Kapseln variieren recht stark. Sie sind im DAC nachzuschlagen.

Es existiert ein genau definierter Begriff der „Gleichförmigkeit der Masse“. Man stellt hierbei unterschiedliche Anforderungen an Kapseln mit einem bestimmten Wirkstoffgehalt. Bei weniger als 300 mg Wirkstoff darf die prozentuale Abweichung der gewogenen Kapseln bei 18 von 20 Stück bis zu 10 betragen. Bei zweien darf sie sogar mehr, jedoch nicht mehr als das doppelte betragen, in diesem Fall also maximal 20%. Bei einem Wirkstoffgehalt von mehr als 300 mg sind die Auflagen verständlicherweise strenger, hier dürfen bis zu 90% der 20 zu testenden Kapseln nur um maximal 7,5% des Durchschnittsgewichtes abweichen, maximal zwei um das doppelte dieses Wertes (15%).

Es gibt unterschiedliche Befüllungsmethoden für Kapseln. Gemein ist beiden, daß zunächst mit einem Füllstoff das Eichvolumen bestimmt wird. Bei Kapselinhalten mit mehr als 100 mg Wirkstoff soll die Füllung genau doppelt so viel Hilfsstoff wie Wirkstoff enthalten. Man verfährt in diesem Fall beim Befüllen nach Methode A. Dazu siebt man den Wirkstoff mit 0,5 % Aerosil, gibt ihn in den Messzylinder und füllt mit Hilfsstoff auf das Eichvolumen auf, bevor man nach vorsichtigem Umrühren die Kapseln befüllt.

Arbeitet man mit weniger als 100 mg Wirkstoff, soll das Verhältnis von Wirkstoff zu Hilfsstoff 1:1 betragen. Man befüllt die Kapseln in diesem Fall nach Verfahren B. Der Messzylinder wird mit Hilfsstoff nur auf ca. 80% des Eichvolumens aufgefüllt und nochmals sorgfältig verrieben, bevor man auf 100% auffüllt, vorsichtig umrührt und dann die Kapseln befüllt.

Prüfung der Kapseln auf Gleichförmigkeit der Masse:

Durchschnittsmasse der gefüllten Kapseln 651 mg
 Leergewicht der Kapseln bestimmt zu: 92 mg

Gewicht der Kapseln in g	Absolute Abweichung in mg
0,576	17
0,572	13
0,555	-4
0,559	0
0,563	4
0,566	7
0,558	-1
0,567	8
0,568	9
0,548	-11
0,555	-4
0,544	-15
0,547	-12
0,564	5
0,564	5
0,560	1
0,551	-8
0,554	-5
0,573	14
0,564	5

Durchschnittsmasse $x_m = 0,559$ g
 Standardabweichung $s = 0,00904$ g
 Relative Standardabweichung $s_{rel} = 1,6$ %

Ergebnis der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse:

Die Kapseln entsprechen den Anforderungen.

S 12. Granulatkapseln Nr. LX

Rp.: I	Paracetamol.....	0,100
	Acetylsalicylsäure.....	0,100
	Stärke.....	0,025
	Lactose.....	0,025
	3%ige Gelatinelösung	q.s
II	Lactose.....	0,100
	Stärke.....	0,070
	3%ige Gelatinelösung	q.s
m. d. ad caps. gelat.		
d. t. dos. Nr. LX		

I und II sind getrennt zu granulieren (durch Sieb Nr. 4)

Benötigte Geräte: Becherglas, Reibschale und Pistill rau, Rezeptursieb Nr. 4, Kartenblatt, Löffel, Messzylinder, Kapselmaschine und Kapseln Gr. 0, etikettierter Papierbeutel

Herstellung: Zur Herstellung der 3%igen Stärkelösung werden 3 g Gelatine in 97 g warmen Wasser gelöst.
 Granulat Nr. I:

Je 1,5 Lactose und Stärke werden verrieben und jeweils 6 g Acetylsalicylsäure und Paracetamol werden sukzessive zugemischt und homogen verrieben. Die Stärkelösung wird bis zum Erreichen der sog. „Schneeballkonsistenz“ zugetropft, dann durch das Sieb gestrichen. Das erhaltene Granulat wird im Trockenschrank getrocknet.

Granulat Nr. II:

Verfahren wie bei Granulat Nr. II, Einwaagen: 4,2 g Stärke und 6,0 g Lactose.

Die Kapseln werden nach Methode A befüllt.

Unterschrift Protokollführer: _____
 (Sabine Schmidt)

_____ (Christian Fehske)

Es wurde vom Assistenten nachträglich angeheftet:

2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen

20 zufällig nach dem Stichprobenverfahren entnommene Einheiten oder bei Zubereitungen in Einzeldosisbehältnissen der Inhalt von 20 Behältnissen werden einzeln gewogen und deren Durchschnittsmasse errechnet. Bei höchstens 2 der 20 Einheiten darf die Einzelmasse um einen höheren Prozentsatz, als in der Tabelle angegeben ist, von der Durchschnittsmasse abweichen.

Bei Kapseln und Pulvern zur Herstellung von Parenteralia wird wie folgt verfahren:

Tabelle zur Gleichförmigkeit der Masse

Bezieht sich auf die Masse des Inhaltes

Arzneiform	Durchschnittsmasse in Milligramm	Höchstzulässige Abweichungen von der Durchschnittsmasse in Prozent
Nichtüberzogene Tabletten, Filmtabletten	80 oder weniger mehr als 80 und weniger als 250 250 und mehr	10 7,5 5
Kapseln, nichtüberzogene Granulate und Pulver	Weniger als 300 300 und mehr	10 7,5
Pulver zur Herstellung von Parenteralia*)	Mehr als 40	10
Suppositorien und Vaginalzäpfchen	Ohne Unterscheidung der Massen	5

*) Wenn die Durchschnittsmasse gleich oder kleiner 40 mg ist, wird die Zubereitung nicht dieser Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse, sondern der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts (2.9.6) unterzogen.

Kapseln

Eine Kapsel wird gewogen. Ohne Bruchstücke der Kapselhülle zu verlieren, wird die Kapsel geöffnet und ihr Inhalt vollständig entleert. Bei Weichgelatine-kapseln wird die Kapselhülle mit Ether oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel gewaschen und so lange an der Luft stehen gelassen, bis der Geruch des Lösungsmittels nicht mehr wahrnehmbar ist. Die Kapselhülle wird gewogen und die Masse des Inhaltes als Differenz beider Wägungen errechnet. Mit weiteren 19 Kapseln wird in gleicher Weise verfahren.