Kalibriermethode zur volumenbasierten Ansatzmengenfestlegung (Messzylindermethode A und B)

Bei der Kalibriermethode, die auch Messzylindermethode genannt wird, erfolgt die Festlegung der benötigten Menge über das Volumen mit Hilfe des Messzylinders. Hierzu muss zunächst aus den Kapselhüllenunterteilen das Kalibriervolumen für den Kapselansatz bestimmt werden.

Bestimmung des Kalibriervolumens

Die Kapselmaschine wird mit der passenden Anzahl an Kapselhüllen gefüllt und die Kapselhüllenunterteile mit Füllmittel gefüllt. Das Füllmittel wird vollständig entleert, beispielsweise auf ein Blatt Papier, möglichst erschütterungsfrei in einen Messzylinder überführt und das Kalibriervolumen am Messzylinder abgelesen. Das Volumen des genutzten Messzylinders sollte maximal das 2,5-fache des erhaltenen Kalibriervolumens betragen. Zur Abschätzung der zu erwartenden Menge kann bei Kapselgröße 1 etwa von einem Volumen von 0,5 ml pro Kapsel ausgegangen werden, weshalb für 60 Kapseln das Kalibriervolumen ca. 30 ml beträgt. Ein 50ml-Messzylinder wäre in diesem Beispiel geeignet, ein 100ml-Zylinder wäre deutlich zu groß.

Das erzielte Kalibriervolumen kann je nach herstellender Person variieren, daher wird die individuelle Bestimmung des eigenen Kalibriervolumens empfohlen.

Messzylindermethode A

Bei Kapseln mit einem hohen Wirkstoffanteil kann die Messzylindermethode A gemäß Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF empfohlen werden. Ein hoher Wirkstoffanteil liegt vor, wenn das Volumen des Wirkstoffs mehr als die Hälfte des Kalibriervolumens einnimmt.

Übersicht über die Herstellungsschritte: Messzylindermethode A

- **Vorbereitung des Wirkstoffs**
  - Ggf. Versetzung mit 0,5 % Hochdispersen Siliciumdioxid zur Verbesserung der Fließfähigkeit
- **Einfüllung der Wirkstoff-Aerosil-Mischung in den Messzylinder**
  - Lockeres Einfüllen
- **Auffüllung mit Füllmittel auf das gesamte Kalibriervolumen (100 %)**
- **Homogenisierung von Wirkstoff und Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**

Messzylindermethode B

Nimmt der Wirkstoffanteil nun weniger als die Hälfte des Kalibriervolumens ein, sollte zur volumetrischen Kapselherstellung die Messzylindermethode B genutzt werden. Die Messzylindermethode B unterscheidet sich gemäß Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF in zwei Fälle. Vereinfacht ausgedrückt wird Fall 1 bei sehr niedrig dosierten Kapseln angewendet, Fall 2 in den ansonsten unter Methode B fallenden Kapselzubereitungen mit etwas höheren Dosierungen.

Fall 1:

Masse der Wirkstoff-Rezeptursubstanz im Ansatz	≤	**0,01** *	Masse Füllmittel (entspricht 80 % des Kalibriervolumens)

Fall 2:

Masse der Wirkstoff-Rezeptursubstanz im Ansatz	>	**0,01** *	Masse Füllmittel (entspricht 80 % des Kalibriervolumens)

Sofern die Masse des Wirkstoffs weniger als 1 % derjenigen Masse des Füllmittels ausmacht, die 80 % des Kalibriervolumens entspricht, kann Fall 1 angewendet werden. In dieser Herstellungsmethode besteht der Vorteil, dass auf einen zusätzlichen Einfüllungsschritt von Wirkstoff und Füllmittel in den Messzylinder verzichtet werden kann und weitere Verluste durch Anhaftung an den Utensilien vermieden werden. Die benötigte Wirkstoffmasse kann direkt mit der darauf bezogenen 100-fachen Füllmittelmasse gemischt werden, ohne dass die Mischung das Kalibriervolumen überschreitet. Die Mischung wird auf diese Weise maximal 80 % des Kalibriervolumens ausmachen, so dass im nächsten Schritt das fehlende Volumen bis 100 % ergänzt werden kann.

Bei Fall 2 ist die Wirkstoffmenge zu groß, um mit der beschriebenen Vereinfachung zu arbeiten, weshalb Füllmittel und Wirkstoff getrennt in den Messzylinder gegeben werden.

Beispiel für die Anwendung von Fall 1 der Messzylindermethode B:

Das ermittelte Kalibiervolumen beträgt 30 ml.

Das Füllmittel besitzt eine Schüttdichte von 0,5 g/ml.

80 % des Kalibriervolumens werden von folgender Masse des Füllmittels eingenommen:

30 ml * 0,5 g/ml * 0,80 = 12,0 g

1 % dieser Füllmittelmasse sind folglich 0,120 g (entspricht 120 mg).

Sobald also weniger als 120 mg an Wirkstoff für die geplante Kapselanzahl benötigt werden, kann Fall 1 angewendet werden. Dosierungen von 2 mg Wirkstoff pro Kapsel fallen bei 60 herzustellenden Kapseln in der Regel unter die beschriebene Anwendung.

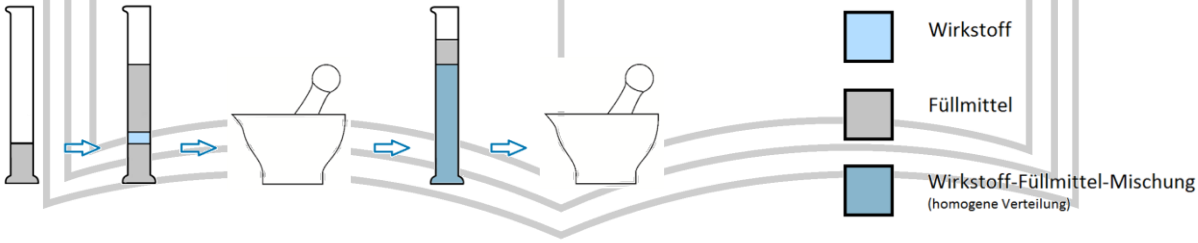
Kapselherstellung in der Apotheke

Herstellungsverfahren

Übersicht über die Herstellungsschritte: Messzylindermethode B – Fall 1 (sehr niedrige Dosierungen)

- **Aufstockende Mischung des Wirkstoffs mit der 100fachen Masse des Füllmittels**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Einfüllung der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung in den Messzylinder**
  - Ergibt maximal 80 % des Kalibriervolumens (das Kalibriervolumen wird nicht überschritten)
- **Auffüllung mit Füllmittel auf das gesamte Kalibriervolumen (100 %)**
- **Homogenisierung der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung mit dem restlichen Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**

Übersicht über die Herstellungsschritte: Messzylindermethode B – Fall 2 (niedrige Dosierungen)



- **Einfüllung eines kleinen Anteils des Füllmittels in den Messzylinder**
  - Etwa 25 % des Kalibriervolumens
- **Zugabe des Wirkstoffs in den Messzylinder und Auffüllung mit Füllmittel auf ca. 80 % des Kalibriervolumens**
- **Homogenisierung von Wirkstoff und Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Zurückgabe der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung in den Messzylinder und Auffüllung mit Füllmittel auf das gesamte Kalibriervolumen (100 %)**
- **Homogenisierung der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung mit dem restlichen Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**

Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn (www.zentrallabor.com)
In Abstimmung mit DAC/NRF (Deutscher Arzneimittel-Codex/ Neues Rezeptur-Formularium)

Stand: 30.10.2018

Quellen

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, I.9. Kapseln

Neues Rezeptur Formularium: NRF-Rezepturhinweise: Kapseln. Stand: 21.09.2018. URL https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=817, Lesedatum 25.10.2018.