

Zerkleinern und Mahlen von Tabletten

Nur die richtige Methode führt zum Erfolg

Leos Benes • FRITSCH GmbH, Idar-Oberstein;

Korrespondenz: Leos Benes, FRITSCH GmbH, Mahlen und Messen, Industriestr. 8, 55743 Idar-Oberstein;
e-mail: benes@fritsch.de

Zusammenfassung

Die Bestimmungen von Substanzen in Tabletten nach dem Fertigungsprozess gehört zu den Analysevorschriften nach dem deutschen und europäischen Arzneibuch. Diese umfassen eine Analytik auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit aller enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe. Die Prozessschritte sind dabei in die Zerkleinerung, Dissolution und anschließende Analytik gegliedert. In der Arzneibuchanalytik werden neben der direkten Titration vor allem auch chromatographische Methoden wie Ionenchromatographie, HPLC und Gaschromatographie eingesetzt. Als Voraussetzung für diese Techniken gilt, dass die Probe in flüssiger und filtrierter Form vorliegt, bevor sie auf die Säule gegeben werden kann. Die Dissolution, also das Auflösen der Tablette, stellt sich bei manchen Wirkstoffen als sehr schwierig heraus. Daher ist es bei dem Zerkleinerungsprozess extrem wichtig, die Korngröße möglichst klein oder eine Suspension durch eine Nassmahlung zu erhalten, welche weiter verdünnt werden kann.

Klassische Methode der Zerkleinerung mit der Mörsermühle bietet den Vorteil der schonenden Zerkleinerung, d. h. die thermische Belastung der Probe wird sehr gering gehalten. Diese Mahlung wird besonders bei sensiblen Analyten verwendet, um diese bei der Probenaufbereitung nicht zu zerstören. Allerdings sind hierbei der zu erreichenden Endfeinheit Grenzen gesetzt. Auch kann die anschließende Dissolution ein Problem darstellen. Die innovative Art der Zerkleinerung mit der Planeten-Mikromühle PULVERISETTE 7 *premium line* erzielt innerhalb kürzester Zeit Korngrößen unterhalb des kritischen Bereiches selbst bei problematischen Wirkstoffzusammensetzungen. Die Dissolution wird schon während des Nassmahlprozesses gestartet, sodass die erhaltene Suspension sich unproblematisch für die anschließende Analytik weiterverdünnen lässt.

Einleitung

Die Herstellung von Arzneimitteln unterliegt sehr strengen Richtlinien, und muss daher in Bezug auf Produktqualität höchsten Ansprüchen genügen. Bei der Produktion der unterschiedlichen Wirk- und Hilfsstoffe wird jeder Prozessschritt präzise kontrolliert. Um eine fehlerfreie Analytik zu gewährleisten, muss die Fehlerfortpflanzung direkt im ersten Schritt der Prozesskette unterbunden werden. Der erste Schritt ist dabei immer die Probenaufbereitung. Bei der Tablettenanalytik ist es konkret die Zerkleinerung. Der weitere Erfolg der Analyse ist also direkt abhängig von der Wahl der Methode und den einzustellenden Parametern. [1]

Klassische Methode vs. Innovative Methode

Der Zerkleinerungsprozess gehört zu den Grundoperationen in der Pharmazie. Seit die Menschen ihre ersten Phytopharmaka selbst produziert haben, stellten sie fest, die Extraktion eines Wirkstoffes verläuft in feineren Substanzen immer optimaler. Lösen beruht auf der Wechselwirkung zwischen Solventteilchen und den Teilchen, die die Substanz aufbauen. Das Lösen findet an der Oberfläche der Substanz statt. Je größer die Oberfläche einer bestimmten Menge einer Substanz ist, desto schneller löst es sich auf. Damit konnte die Beziehung zwischen der Korngröße, beispielsweise eines Pul-

vers, und seinem Lösungsvermögen in dem Solvent belegt werden. Mathematisch lässt sich der Sachverhalt mit der Noyes-Whitney-Gleichung ausdrücken (Abb. 1) [1,2,3]. Die klassische Methode war früher die Zerkleinerung mit einem Handmörser. Heute erleichtert die automatische Mörsermühle diesen Prozessschritt erheblich. Die Einstellung unterschiedlichster Parameter macht es möglich, reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Dies ist bei einem Handmörser kaum möglich, da der Energieeintrag von Person zu Person schwankt, und nie konstant sein kann. Mit der einstellbaren sekun-

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{L}$$

Abb. 1: Noyes-Whitney-Gleichung

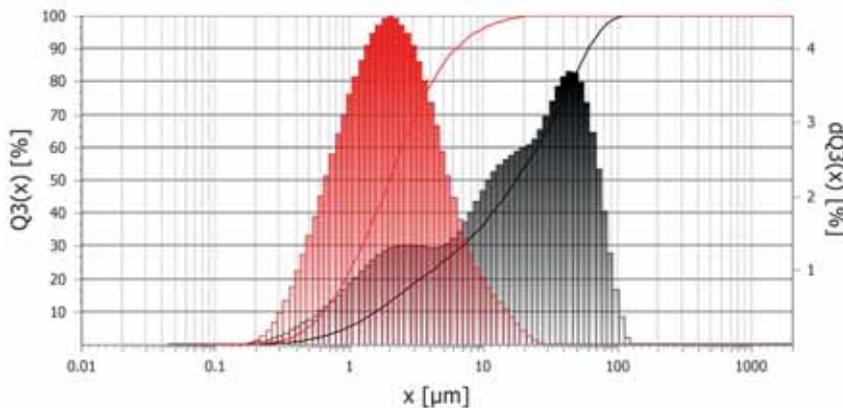


Abb. 2: Erzielte Korngröße der Mörsermühle PULVERISETTE 2 nach 30 min Mahldauer (schwarze Kurve) und erzielte Korngröße der Planeten-Mikromühle PULVERISETTE 7 premium line nach 5 min Mahldauer (rote Kurve) (Quelle Abb. 2 und 3: Fritsch GmbH).

den genauen Mahldauer lässt sich die Zerkleinerung beispielsweise mit der Mörsermühle PULVERISETTE 2 leichter in die Validierung integrieren. Durch die sehr schonende Mahlung wird nur ein geringer Temperaturanstieg induziert, und somit die Probe in ihrer Grundstruktur nicht verfälscht. Es sind jedoch Grenzen in Bezug auf die zu erreichende Korngröße gesetzt. Durch die geringeren Mahlenergien können nur Partikel mit einer Feinheit von ca. 10–20 µm produziert werden. Das Ende des Trockenmahlprozesses wird durch das Verkleben der Probe markiert. Hierbei bewirken die Van der Waals Kräfte und die elektrostatischen Wechselwirkungen der kleinen Partikel die Agglomeration der

Probe. Der nächste Schritt um eine geringere Partikelgröße zu erreichen ist die Zugabe von Flüssigkeit um mit der Nassmahlung fortzufahren. Nach einer bestimmten Zeit wird sich bei diesem Prozess eine konstante Partikelgröße einstellen, denn die Partikel in der Suspension werden vom Pistill nicht mehr erreicht und schwimmen an diesem vorbei. Die innovative Methode mit der Planeten-Mikromühle PULVERISETTE 7 *premium line* erlaubt es, bei der Beachtung wichtiger Parameter wie Flüssigkeitsmenge, Mahlkugelgröße, sowie Mahldauer und Drehzahl, eine Zerkleinerung weit unter den Anforderungsbereich der Partikelgröße für chromatographische Methoden durchzuführen (Abb. 2).

Die Mahltechnologie im Detail

Bei einer Planeten-Kugelmühle (Abb. 3) wird die Probe in einen Becher zusammen mit Mahlkugeln aufgegeben. Die Mahlbecher sind auf der sogenannten Sonnenscheibe befestigt und drehen sich gegenläufig um den Mittelpunkt dieser Scheibe. Durch Schlag-, Stoß- und Reibwirkung der Kugeln wird die Probe effektiv zerkleinert. Die maximal mögliche Drehzahl für konventionelle Planetenmühlen ist limitiert und beträgt etwa 800 U/min. Der entscheidende Unterschied der *premium line* zu einer herkömmlichen Mühle ist die Verspannung der Mahlbecher. Statt sie auf der Sonnenscheibe zu befestigen, werden die Becher hier in der Scheibe versenkt (Self-LOCK-Technik). Dies ermöglicht nun eine Maximaldrehzahl in der *premium line* von 1100 U/min und damit die Erhöhung der kinetischen Energie der Mahlkörper um 150 %. Die Mahldauer bis in den Nanometerbereich verkürzt sich drastisch, bzw. macht die Mahlung von Nanopartikeln für bestimmte Materialien überhaupt erst möglich. [4]

Die wichtigsten Parameter

Damit die Probenaufbereitung fehlerfrei bleibt, gilt es einige Regeln zu beachten. Die Grobzerkleinerung sollte immer zunächst im trockenen



Purified Water
Highly Purified Water

Kompromisslos in Qualität
Konsequent im Detail
Flexibel im Design

www.werner-gmbh.com

TechnoPharm 2014
Nürnberg
Stand Nr. 9-472
30.09. – 02.10.2014

werner
REINSTWASSESTECHNIK

Zustand durchgeführt werden. Erst im zweiten Schritt, bei leichtem Verkleben des entstandenen Pulvers wird die Flüssigkeit, das Solvent hinzugegeben. Der Grund liegt in möglichen Schwimmeffekten der Proben- teile, was eine inhomogene Probe zur Folge hätte. Des Weiteren muss die Flüssigkeitsmenge für die Nassmahlung in Abhängigkeit des Stoffes gewählt werden. Die optimale Zerklei-

$$Z = \frac{D}{d}$$

Abb. 4: Zerkleinerungsgrad-Formel.

nerung wird in flüssig-pastösen Suspensionen erreicht. Ist die Suspension zu flüssig, schwimmen die Partikel an den Mahlwerkzeugen, in dem Falle den Kugeln, vorbei. Ist die Suspension zu viskös, werden die Mahlwerkzeuge in ihrer Energie abgebremst. Die Flüssigkeitsmenge muss im Verlauf des Mahlprozesses immer neu korrigiert werden, da immer mehr neue Oberfläche entsteht, welche benetzt werden muss. Die kritische Temperatur des Mahlgutes sollte nicht überschritten werden. Auch der Effekt der verstärkten Agglomeration bei höheren Temperaturen muss beachtet werden. Im weiteren Fortschritt werden zum Erreichen einer kleineren Endfeinheit die Mahlkugeln gegen kleinere Kugeln stufenweise ausgetauscht. Dazu sollte der Zerkleinerungsgrad durch die Korngrößenanalyse überprüft werden. Der Zerkleinerungsgrad Z ist eine Größe aus der chemischen und mechanischen Verfahrenstechnik und gibt eine Information darüber, wie gut ein Zerkleinerungsvorgang funktioniert hat (Abb. 4). Er ist definiert als Verhältnis des Größtkorndurchmessers D im Aufgabegut zum Größtkorndurchmesser d im zerkleinerten Produkt. [1, 2, 3]

Ein Zerkleinerungsfaktor von 1 bedeutet, dass keine Zerkleinerung stattgefunden hat. Wenn die größten Partikel nach der Zerkleinerung noch den halben Durchmesser haben, ist $Z=2$. Je stärker zerkleinert wird, desto größer wird n . Sollte sich also

der Zerkleinerungsgrad bei stabiler Temperatur und exaktem Solventverhältnis im weiteren Verlauf kaum ändern, so sollten die Mahlkugeln gegen die entsprechende Anzahl kleinerer Kugeln ausgetauscht werden. [3]

Probenanalytik in der Praxis

Dieser Zerkleinerungsprozess kann genutzt werden, um Antibiotika gemäß den Vorschriften nach U.S. Pharmacopeia und European Pharmacopoeia auf ihre Qualität zu untersuchen. Beispiele für solche Präparate sind Gentamicin, Neomycin, Cefadroxil oder Bethanecholchlorid. Während der Herstellung können anorganische Verunreinigungen (beispielsweise Schwermetalle) auftreten. Der Nachweis dieser möglichen Verunreinigung ist ein weiterer Bestandteil der Analyse. Mit Hilfe der Stripping-Voltammetrie kann das erfolgreich zerkleinerte Präparat auf Metallionen untersucht werden. Diese Ionen stammen meist vom quecksilberhaltigen Thiomersal (oder Thimerosal), welches als Konservierungsmittel für Pharmazeutika und Kosmetika verwendet wird. Der Schutz vor mikrobiellem Befall ist der Grund für die Verwendung. Anwendung findet dieser Stoff in Augen-, Nasen- und Ohrentropfen, Tätowierungsfarben sowie Reinigungs- und Aufbewahrungslösungen für Kontaktlinsen. Diese sensiblen Proben in ihrer komplexen Zusammensetzung erfordern eine korrekte Probenaufbereitung in einem System, welches die Proben in einen optimalen Zustand überführt, ohne diese zu verfälschen. [1]

Fazit

Die rasante Entwicklung der Analysemethoden in der pharmazeutischen Technologie, erfordert immer neue Anpassungen der Zerkleinerung an die geforderten Parameter. In modernen Verfahren ist meistens die kleinste zu erreichende Korn-



Abb. 3: Funktionsprinzip der Planeten-Kugelmühle.

größe von Interesse. Daher werden die Zerkleinerungsmechanismen bis in den Nanobereich weiter optimiert, und der jeweiligen Probencharakteristik angepasst.

In den klassischen Verfahren, wie der Zerkleinerung mit einem Handmörser oder Mörsermühle, liegt das Augenmerk vielmehr auf der schonenden Zerkleinerung. Biologische Proben, wie beispielsweise Kräuter oder Heilpflanzen, würden aufgrund der Wärmeentwicklung, welche als Nebeneffekt der hohen Energien bei der Nanomahlung auftritt, ihre pharmakologische Wirksamkeit verlieren.

Die Mahltechnologien lassen sich also nicht nach ihrer Effizienz direkt beurteilen, sondern muss gemäß der Aufgabenstellung und der Analyse ausgewählt werden um optimale Ergebnisse zu erzielen.

Wird die Priorität allerdings nur auf die Korngröße gelegt, so hat sich gezeigt, dass die neusten Fortschritte in der Entwicklung der Nanomühlen dazu geführt haben, dass in einer viel kürzeren Mahldauer, eine Korngröße von unter $0,1\mu\text{m}$ erreicht werden kann.

Fachliteratur

- [1] K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. überarbeitete und erweiterte Auflage (2002)
- [2] K. Hertwig, L. Martens, Chemische Verfahrenstechnik 2. überarbeitete Auflage, (2011)
- [3] M. Stieß, Mechanische Verfahrenstechnik 2., 2., überarbeitete Auflage, (2011)
- [4] www.fritsch.de

Automated QC testing from Beckman Coulter presented at

POWTECH 2014
Hall 4 Stand 4-212



DelsaMax

Protein optimisation:

- Molecular weight
- Sizing
- Zeta potential



Vi-CELL

Cell line optimisation:

- Viability
- Counting & concentration
- Growth rate and doubling



LS 13 320

Particle size distribution:

- Liquids
- Powders
- Emulsions



QbD1200

Total Organic Carbon:

- Pharmaceutical water
- Cleaning validation
- Potable water



Multisizer 4e

Particle Counting:

- Count
- Mass
- Volume



MET ONE 3400

Cleanroom Monitoring automation:

- Fully paperless system
- Routine EM mapping



HIAC 9703

• Particle testing and
pass/fail reporting für
injectable drug
testing



**BECKMAN
COULTER**

Life Sciences

www.particle.com



www.buerkert.de



TechnoPharm

30.09.-02.10.2014
HALLE 9 | STAND 571

bürkert
FLUID CONTROL SYSTEMS

Für Sieger und Gewinner.

Mit unserem neuen Robolux-Ventilblock sind Sie ganz vorne dabei. Wir haben unsere bewährte Robolux-Serie mit dem ELEMENT-Ansteuerungskonzept unserer robusten Edelstahl-Antriebe kombiniert. Herausgekommen ist ein echter Siegertyp mit besten Eigenschaften: Volumen, Totraum und Totleitungen sind auf ein Minimum reduziert, was die Reinigung zum Kinderspiel macht und die Produktivität Ihrer Anlage steigert. Die kompakte Bauweise und geringe Grundfläche sparen Platz, und dank des hohen Automatisierungsgrades meistern Sie jede Hürde in Ihrem Prozess. Auf die Plätze, fertig, los!

We make ideas flow.