

ARTIKEL

Sicherstellung der Homogenität von Pulvermischungen für Pharmazeutika und Nahrungsergänzungsmittel: Bewertung eines 3-Achsen-Mischgerätes

Bruna Marianni^{1*}, Hudson Polonini¹ and Marcone A.L. Oliveira²

¹ Fagron BV, Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam, The Netherlands; hudson.polonini@fagron.com

² Department of Chemistry, Federal University of Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora-MG, Brazil; marcone.oliveira@ufjf.edu.br

* Correspondence: bruna.marianni@fagron.com

Zusammenfassung: Der Mischprozess spielt eine entscheidende Rolle für die Qualität von Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, da er sich auf die Homogenität der Substanzen in ihrer Darreichungsform auswirken und Merkmale wie Auflösung und Stabilität beeinflussen kann. Daher ist die Wahl des richtigen Mischgeräts für Apotheke von entscheidender Bedeutung. In dieser Arbeit haben wir die Mischeffizienz eines neuen 3-Achsen-Mischers bewertet und seine optimalen Arbeitsbedingungen ermittelt. Drei verschiedene Formulierungen wurden mit dem Gerät gemischt und insgesamt 540 Einzeltests mittels HPLC oder ICPMS durchgeführt, um die Verwendung des Geräts zu validieren und einen direkten Vergleich zwischen ihm und zwei alternativen Mischmethoden darzustellen. Das 3-Achsen-Mischgerät war in der Lage, homogene Mischungen und fertige Kapseln mit ausreichender Gleichmäßigkeit des Inhalts unter einer breiten Palette von Einsatzbedingungen (Mischzeiten von 2 bis 8 Minuten und Rotationsgeschwindigkeiten von 10 bis 100 U/min) zu liefern. Darüber hinaus war das Gerät den klassischen Mischmethoden (z. B. der Verwendung von manuell geschüttelten Plastikbeuteln) überlegen und den bereits etablierten Methoden (Y-Mischer) mindestens ebenbürtig. Schließlich schlugen wir ein Reinigungsverfahren vor, das auch geeignet war, Kreuzkontaminationen zwischen Produkten zu verhindern, die mit demselben Gerät gemischt wurden.

Schlüsselwörter: Feststoff-Feststoff-Mischung; statische Mischer; Mischvorrichtungen; Pulvermischung; pharmazeutische Verfahren; Pharmazeutische Herstellungstechniken

1. Einleitung

Der Mischprozess spielt eine grundlegende Rolle für die Qualität von Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, da er sich auf die Homogenität der Substanzen (die bis zu 20 verschiedene Inhaltsstoffe enthalten können) in ihrer Darreichungsform auswirkt und auch Merkmale wie Auflösung und Stabilität (in Abhängigkeit von der Verteilung funktioneller Hilfsstoffe wie Gleitmittel und Sprengmittel) beeinflusst^{1,2}.

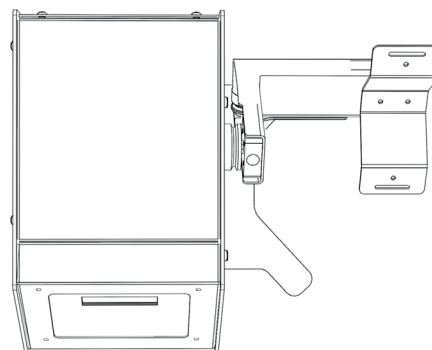
Man kann sagen, dass das Hauptziel der verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Mischverfahren darin besteht, einem bestimmten Produkt Homogenität zu verleihen, idealerweise ein Minimum an Energie und Zeit zu verbrauchen und eine gute Produktivität bei möglichst geringen Kosten zu erreichen^{3,4}. In diesem Sinne kann ein Gemisch als homogen angesehen werden, wenn eine beliebige Fraktion davon alle Bestandteile im gleichen Verhältnis wie die Gesamtzubereitung enthält⁵.

Die pharmazeutische Industrie muss die Validierung des Produktionsprozesses nachweisen, und dazu gehören objektive Parameter, die die Homogenität der Mischungen und die daraus folgende Einheitlichkeit der endgültigen Darreichungsformen belegen. Andererseits kann die breite Palette möglicher Produkte, die von Apotheken hergestellt werden, den Apotheker vor die Herausforderung stellen, die für seine Apotheke am besten geeignete Methode zu wählen. Traditionell wird die Mischung in den Apotheken für feste Darreichungsformen (vor allem Kapseln) mit Mörser und Stößel hergestellt. Es gibt jedoch auch alternative Methoden, wie die Verwendung von kleinvolumigen V- oder Y-förmigen Mischern oder sogar die rudimentäre Verwendung von manuell gerührten Plastikbeuteln^{5,6}.

Seit kurzem ist ein neues Gerät zum Mischen von Pulvern auf dem Markt - ein 3-Achsen-Mischgerät (gako InvoMatic, Scheßlitz, Deutschland) (**Abbildung 1**).



(A)



(B)

Abbildung. (A) Vorderseite 3-Achsen-Mischgerät (B) Oberseitenblick 3-Achsen-Mischgerät

Die Wahl des richtigen Mischgerätes ist für die Apotheken von entscheidender Bedeutung, da die Qualität der Mischung in hohem Maße davon abhängt. Diese Wahl muss auf der Grundlage wissenschaftlich fundierter Tests getroffen werden, die zeigen, dass jede kleine Menge der Probe eines Pulvers die physikalischen und chemischen Eigenschaften des gesamten Pulvers der Charge repräsentiert und daher alle Darreichungsformen die gleiche Menge des pharmazeutischen Wirkstoffs (API) enthalten^{2,7}.

Da es sich bei dem 3-Achsen-Mischer um eine neue Mischmethode handelt, die noch nicht umfassend evaluiert wurde, und da sie den Apotheken eine Zeitersparnis verspricht, sollte in dieser Studie untersucht werden, ob dieses Gerät einen Mehrwert für den Mischprozess in kleinem Maßstab bieten und homogene Mischungen mit geringen, erforderlichen Mischzeiten liefern kann.

2. Materialien und Methoden

2.1. Materialien und Ausrüstung

Bei dem untersuchten 3-Achsen-Mischgerät handelt es sich um den gako InvoMatic (Scheßlitz, Deutschland). Alle pharmazeutischen Wirkstoffe (Finasterid, Vitamin B12, Folsäure, Kupferchelate, Magnesiumcitrat und Zinkchelate) und Hartschalenkapseln wurden von Fagron Brasil (São Paulo, Brasilien) bezogen, und der standardisierte Hilfsstoff (Celulomax HG) wurde von Excipienta (São Paulo, Brasilien) bezogen. Es wurden Reagenzien für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) verwendet (Panreac, Barcelona, Spanien); 1%ige Salpetersäure Suprapur® wurde von Merck (Darmstadt, Deutschland) bezogen; ultrareines Wasser wurde mit einem AquaMax-Ultra 370 Series (Young Lin, Anyang, Korea) gewonnen (18,2 MWcm Widerstand bei 25 °C) und während der gesamten Experimente verwendet. Die verwendeten Referenzstandards waren alle Arbeits-

standards, die aus primären USP-Referenzmaterialien (Rockville, MD, USA) gewonnen wurden. Zertifizierte Referenzmaterialien (CRM) für ICP-MS-Analysen stammen von NSI Lab Solutions (Raleigh, NC, USA). Alle volumetrischen Glasgeräte und die verwendete Analysenwaage wurden kalibriert. Die mobilen HPLC-Phasen wurden durch eine 0,45µm-Filtermembran (RC-45/15 MS; Chromafil, Düren, Deutschland) filtriert und unmittelbar vor der Verwendung 30 Minuten lang mit einem Ultraschallgerät (Modell 1600A; Unique, Indaiatuba, Brasilien) entgast.

Die HPLC-Analysen für Finasterid, Folsäure und Vitamin B12 wurden mit einem qualifizierten und kalibrierten Chromatographiesystem (Young Lin, Anyang, Korea) durchgeführt, das aus einer quaternären Gradientenpumpe (YL 9110), einem Photodiodenarray-Detektor (PDA) (YL 9160), einem programmierbaren Autosampler (YL 9150) mit 96 Behältern, einem Säulenofen (YL 9130), einer variablen Probenschleife bis zu 200 ml und einem Software-Controller (Clarity) besteht. Die chromatographischen Bedingungen für die Quantifizierung von Finasterid waren wie folgt: C18-Säule, 4,6 x 100 mm, bei 45 °C; mobile Phase - Phosphorsäure 2,5 mM und Acetonitril (1:1); Fluss - 1,5 mL/min; Injektionsvolumen - 20 µL; UV-Detektion bei 240 nm. Für Vitamin B12 waren die Bedingungen wie folgt: C18-Säule, 4,6 x 150 mm, 25 °C; mobile Phase - Methanol und Wasser (35:65); Fluss - 0,5 mL/min; Injektionsvolumen - 100 µL; UV-Detektion bei 361 nm. Für Folsäure waren die Bedingungen wie folgt: Säule-C8 4,6 x 250 mm, bei 25 °C; mobile Phase-Methanol und Phosphatpuffer (12:88); Fluss-0,9 mL/min; Injektionsvolumen-20 µL; und UV-Nachweis bei 280 nm.

Die Quantifizierung von Kupfer (Cu), Magnesium (Mg) und Zink (Zn) erfolgte mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) (7700x, Agilent, Tokio, Japan) unter Verwendung eines Argonflusses von 15 L min⁻¹, einer Plasmafrequenz von 26.99 MHz; kein Gasmodus (keine Kollisionszelle verwendet);

Probenaufnahme= 40 s bei 0,3 U/s; Spülung zwischen den Proben= 30 s mit Wasser bei 0,5 U/s, gefolgt von 30 s mit 1%iger Salpetersäure bei 0,5 U/s. Zur Gewährleistung der Genauigkeit wurden Abstimm Lösungen, Leerwerte und Kalibrierungsprüfungen durchgeführt.

2.2. Methoden

2.2.1. Bewertung des 3-Achsen-Mischgerätes und Definition optimaler Arbeitsbedingungen

Die Wirksamkeit des 3-Achsen-Mischers wurde anhand seiner Fähigkeit zur Herstellung homogener Pulvermischungen für die Abfüllung von Hartschalenkapseln bewertet. In diesem Sinne wurden die erhaltenen Mischungen eingekapselt, und das Ergebnis war die Gleichmäßigkeit des Inhalts (CU) unter Verwendung der in der United States Pharmacopeia⁸ und der European Pharmacopoeia⁹ beschriebenen offiziellen Methoden; dazu wurden 10 Einheiten jeder Kapselformulierung einzeln untersucht. Nach beiden Referenzen werden die Einzelwerte zur Berechnung des Akzeptanzwerts (AV) nach der Formel $AV = |M - T| + ks$ verwendet, in der der Mittelwert der einzelnen Gehalte, ausgedrückt als Prozentsatz der Angabe auf dem Etikett, $M =$ für die Fälle, in denen $98,5\% \leq T$, $M = 98,5$, wenn $< 98,5$, und $M = T$, wenn $> T$, wobei T der Zielgehalt pro Dosierungseinheit, ausgedrückt als Prozentsatz der Angabe auf dem Etikett, ist, k die Akzeptanzkonstante ($=2,4$) und s die Standardabweichung der Probe ist. Um die Konsistenz der Dosierungseinheiten zu gewährleisten, sollte die $AV \leq 15,0$ sein.

Für diese Bewertung wurden drei verschiedene Kapselformulierungen verwendet, die repräsentativ für die verschiedenen Arten von Pulvern sind: F1 als Modell für Kapseln mit niedrig dosierten Wirkstoffen, d. h., kleine Volumina zum Mischen (Finasterid-1 mg; Kapsel Nr. 4); F2 für Kapseln mit mehr als einem Wirkstoff und mit unterschiedlichen Dosierungen und Granulometrien zwischen ihnen (Vitamin B12-5 mg + Folsäure-50 mg; Kapsel Nr. 3); und F3 für Mehrkomponentenkapseln, wie sie üblicherweise für Nahrungsergänzungsmittel oder orthomolekulare Verschreibungen verwendet werden (Kupferchelate-1 mg + Magnesiumzitrat-150 mg + Zinkchelate-25 mg; Kapsel Nr. 00). Das Gesamtvolumen der Pulver wurde so festgelegt, dass es 70% des

Nennvolumens der Mischbehälter für jedes Gerät nicht übersteigt.

Zusätzlich zur Bestimmung der AV für jeden Wirkstoff in jeder Formulierung wurde eine Versuchsplanung (DOE) durchgeführt, um den Homogenisierungsprozess des Geräts zu verstehen und zu versuchen, die optimalen Arbeitsbedingungen zu definieren. Die ausgewählten Variablen waren die Mischzeit (min) und die Umdrehungsgeschwindigkeit (U/min), und zwar mit Hilfe eines 3²-faktoriellen Versuchsplans, d. h. zwei Faktoren (Mischzeit und Geschwindigkeit) und drei Stufen (niedrig: -1, Mittelpunkt: 0 und hoch: +1), der nach dem Zufallsprinzip in insgesamt 90 Experimenten durchgeführt wurde, da jede Stufe 10 Wiederholungen hatte (**Tabelle 1**). In allen Experimenten wurde die Verwendung von vier Porzellankugeln in den Gläsern als feste Bedingung festgelegt, ebenso wie das Abwiegen von ausreichend Pulver zur Herstellung von 30 Kapseln in jedem Experiment (von denen 10 zufällig für die CU-Bestimmung ausgewählt wurden). Die Ergebnisse der Experimente wurden verwendet, um eine Reaktionsfläche zu erhalten, die zur Berechnung der theoretischen optimalen Bedingungen diente.

2.2.2. Vergleich mit anderen Geräten

Nachdem die Arbeitsbedingungen für den 3-Achsen-Mischer festgelegt waren, wurde eine Vergleichsstudie durchgeführt. Dazu wurden die Kapseln erneut unter den zuvor für das Gerät definierten optimalen Bedingungen gemischt, und es wurden zwei alternative Methoden verwendet, um zu prüfen, welche die beste Homogenität (in Bezug auf die AV) für die Formulierungen bietet. Bei den ausgewählten Methoden handelte es sich um einen Tisch-Y-Mischer (Brasilien) vergleichbarer Größe, eine traditionelle Mischmethode, die in Apotheken und in der pharmazeutischen Industrie verwendet wird⁶, und um die Plastikbeutelmethode (25 cm × 14,5 cm), eine rustikale, aber immer noch verwendete Methode für kleinvolumige Formulierungen, bei der die Pulver in den Beutel gegeben und manuell geschüttelt werden. Die Mischzeiten für die drei Methoden waren gleich, um Vergleiche zu ermöglichen, und auch die Rotationsgeschwindigkeit wurde für den 3-Achsen-Mischer und den Y-Mischer gleich gehalten.

Fragestellung	X ₁	X ₂	Ergebnis (n= 10)
1	-1	-1	y1
2	0	-1	y2
3	1	-1	y3
4	-1	0	y4
5	0	0	y5
6	1	0	y6
7	-1	1	y7
8	0	1	y8
9	1	1	y9

X₁ (Rührzeit (min)): (-1): 2; (0): 5; (1): 8; X₂ (Rührgeschwindigkeit (U/min)): (-1): 10; (0): 50; (1): 100.

Tabelle 1. Kontrastmatrix mit Faktoren und Niveaus für den 3²-er-Versuchsplan, mit 10 Wiederholungen in jedem Niveau.

2.2.3. Bewertung der Kreuzkontamination

Darüber hinaus wurde das Reinigungsverfahren für die 3-Achsen-Mischgefäße und die Porzellankugeln bewertet. Dazu wurden die Gefäße mit Wasser und neutralem Reinigungsmittel gewaschen und anschließend mit 70% igem Ethanol gespült; die Porzellankugeln wurden mit Wasser und neutralem Reinigungsmittel gebürstet und anschließend mit 70% igem Ethanol gespült. Nach diesem Vorgang wurde ein mit 92% igem Ethanol getränkter Tupfer auf die Oberflächen der Gläser oder Kugeln gestrichen, dann in ein Reagenzglas gegeben und mit 5 ml 92% igem Ethanol zur Extraktion der Wirkstoffe verdünnt. Diese Lösung wurde dann mittels HPLC oder ICP-MS analysiert.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Bewertung des 3-Achsen-Mischgeräts und Definition optimaler Arbeitsbedingungen

Die Ergebnisse der 90 Tests, die für jeden Wirkstoff durchgeführt wurden, sind in **Tabelle 2** beschrieben (insgesamt 540 Tests für diesen ersten Schritt), ebenso wie ihre AVs. Die Definition und Gewährleistung der Homogenität von Pulvermischungen ist von entscheidender Bedeutung, da bei der überwiegenden Mehrheit der festen oralen Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel die Wirkstoffe nur einen kleinen Teil der Gesamtmasse der Darreichungsform ausmachen und der Rest aus Hilfsstoffen besteht¹⁰. Um eine kontinuierliche, positive Wirkung der Produkte zu erzielen, muss jede Darreichungsform die gleiche Menge an Inhaltsstoffen enthalten, und ein Gemisch kann als homogen definiert werden, wenn jede Probe davon die gleiche quantitative Zusammensetzung aufweist wie die anderen⁴.

Da in den meisten Monographien der United States Pharmacopeia⁸ und der European Pharmacopoeia⁹ der Akzeptanzbereich für Fertigprodukte bei mindestens 90% und höchstens 110% der angegebenen Menge des Wirkstoffs liegt, wurde dies auch als Indikator für die Effizienz des Mischprozesses angesehen. In diesem Szenario waren alle getesteten Bedingungen (Mischzeit: 2 bis 8 Minuten; Drehzahlbereich: 10 bis 100 U/min) in der Lage, homogene Pulvermischungen zu erzeugen, was durch die CU der mit solchen Mischungen hergestellten Kapseln belegt werden kann. Eine Ausnahme bildeten die Versuche 6 und 7, und zwar nur für Folsäure. Interessanterweise folgte dies keinem erkennbaren Trend, da in Versuch 6 die höchste Stufe für die Mischzeit und die mittlere Stufe für die Geschwindigkeit verwendet wurde, während in Versuch 7 die niedrigste Stufe für die Mischzeit und die höchste Stufe für die Geschwindigkeit verwendet wurde. Es ist auch erwähnenswert, dass die fertigen Produkte selbst bei kleinen Mischzeiten, wie z. B. 2 Minuten, eine angemessene Gleichmäßigkeit des Inhalts aufwiesen. In Anbetracht dieser Bemerkung liefern die Versuche dennoch eine Grundlage für den breiten Einsatzbereich des Geräts und ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis, da Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 90-110% der angegebenen Menge selbst bei einer geringen Geschwindigkeit und kurzen Mischzeitbedingungen hergestellt werden konnten, was das Gerät zu einem idealen Gerät für die Routine z. B. einer Apotheke macht, die täglich eine breite Palette von Produkten herstellen muss.

Ergebnis (Inhalt jeder Kapsel, %)

Rezeptur/API	Probennummer	y1	y2	y3	y4	y5	y6	y7	y8	y9	y10	AK
F1/ Finasterid	1	102.97	107.14	104.45	102.27	101.73	101.43	103.80	103.82	100.80	100.06	6.3
	2	103.28	101.12	106.16	100.11	101.83	99.49	100.71	97.75	100.01	103.76	5.8
	3	102.59	103.21	103.94	104.93	102.77	106.61	102.69	102.94	108.15	100.80	7.5
	4	104.82	105.63	103.96	100.82	103.75	109.36	100.85	103.74	105.66	102.98	8.6
	5	97.54	102.50	103.48	101.34	104.72	103.24	102.82	101.62	101.71	103.82	5.5
	6	99.90	107.10	105.80	106.78	105.44	102.14	104.24	106.30	102.53	103.89	8.5
	7	101.26	105.61	107.64	100.64	104.26	99.53	99.83	105.49	102.82	102.94	8.0
	8	102.71	101.59	106.15	101.57	97.33	102.29	106.14	104.21	105.99	104.01	8.3
	9	102.25	100.94	100.38	100.03	100.38	99.57	101.73	102.09	101.07	101.37	2.1
F2/Vitamin B12	1	108.86	107.80	107.81	111.07	105.06	112.27	108.36	108.34	109.35	106.38	12.0
	2	107.27	102.41	108.95	106.43	107.41	106.64	105.14	108.88	100.88	108.17	11.2
	3	108.17	105.90	107.21	105.73	103.87	108.05	109.97	107.11	104.00	107.66	9.9
	4	109.46	107.55	109.18	110.48	106.96	102.37	109.54	106.61	103.85	108.45	12.2
	5	110.99	104.26	107.15	106.94	102.25	102.98	109.18	107.85	107.01	108.09	11.8
	6	107.86	112.02	110.96	109.94	109.17	105.07	106.80	110.82	106.51	109.70	12.8
	7	103.33	103.27	100.33	104.42	103.63	107.25	106.93	108.33	105.59	104.85	8.9
	8	99.17	103.46	101.15	100.88	99.93	98.10	98.95	104.91	101.34	101.89	5.0
	9	95.61	93.33	94.44	96.30	96.59	100.97	96.22	98.81	97.32	94.72	7.4

Rezeptur/API	Probennummer	y1	y2	y3	y4	y5	y6	y7	y8	y9	y10	AK
F2/Folic acid	1	95.27	94.87	101.08	97.55	93.66	100.61	101.01	96.00	96.19	95.92	7.8
	2	102.34	103.64	101.76	97.18	97.94	96.64	96.72	97.88	97.11	98.34	6.2
	3	97.05	100.77	102.07	98.66	99.41	99.26	103.62	101.69	97.78	101.31	5.0
	4	104.06	103.37	95.35	94.46	103.17	103.79	95.57	100.74	103.49	101.03	9.3
	5	93.83	103.09	100.32	100.22	100.22	94.95	92.32	98.87	94.78	100.43	9.3
	6	86.77	91.27	86.70	93.13	87.05	91.99	93.55	94.54	94.77	93.32	15.0
	7	82.88	83.28	91.98	88.66	89.08	90.04	85.95	86.47	91.25	86.94	18.3
	8	105.17	98.47	102.37	100.46	93.73	95.53	97.19	98.21	99.42	96.12	8.1
	9	98.73	103.12	98.57	107.43	95.91	95.97	99.55	99.66	96.05	100.57	8.6
F3/Kupferchelate	1	98.03	107.10	101.49	106.79	102.77	110.14	106.97	110.37	110.11	108.95	14.8
	2	96.88	103.34	108.32	102.08	102.56	100.95	103.49	98.16	111.25	111.86	14.6
	3	99.52	105.68	106.60	112.42	111.87	104.42	108.31	105.71	105.00	110.34	14.8
	4	106.94	101.07	105.36	106.40	109.24	100.06	107.09	109.39	107.79	102.40	12.0
	5	104.93	104.97	111.32	102.62	105.42	112.68	106.61	102.94	104.95	112.50	14.6
	6	106.02	98.76	99.83	107.57	103.88	107.84	97.15	94.18	110.32	95.74	14.3
	7	101.79	96.85	97.76	93.94	104.67	102.41	96.75	104.04	102.85	96.24	12.9
	8	96.79	98.68	95.83	97.89	100.94	100.66	102.10	103.21	96.59	99.12	6.0
	9	101.20	109.76	105.05	101.56	106.65	103.00	102.51	106.08	104.44	109.35	10.7
F3/Magnesium-citrat	1	104.63	109.92	111.41	109.17	107.98	110.27	110.16	108.53	108.78	107.04	11.9
	2	111.81	113.20	111.43	112.20	111.93	107.36	107.86	113.17	109.77	109.37	14.3
	3	110.70	112.02	112.12	106.75	110.78	108.87	111.26	109.61	108.38	107.63	12.8
	4	109.35	107.57	108.94	111.02	112.29	112.48	108.90	108.28	110.80	110.33	12.5
	5	108.18	106.86	108.07	109.47	109.17	110.59	112.38	108.32	112.31	109.16	12.3
	6	112.22	111.92	108.38	111.31	111.02	109.87	110.09	109.23	102.16	107.08	15.0
	7	103.80	109.38	109.14	107.66	108.98	108.87	109.64	110.78	110.29	107.24	11.8
	8	106.71	93.28	94.75	97.87	97.81	99.09	106.68	102.80	105.12	103.08	11.6
	9	108.70	112.69	109.36	111.75	109.72	107.25	108.17	108.25	111.98	107.44	9.2
F3/Zinkchelate	1	95.97	106.20	106.23	104.78	99.55	108.07	106.74	107.73	96.49	105.10	13.2
	2	100.91	105.42	102.71	104.15	106.69	98.96	98.65	105.02	101.47	102.20	7.6
	3	107.77	110.18	111.16	100.44	106.10	104.68	105.85	104.01	102.81	102.08	12.3
	4	106.70	102.99	101.59	100.70	105.41	108.76	104.80	103.43	104.70	106.99	9.1
	5	111.05	112.22	104.10	103.41	104.20	102.13	105.27	96.15	103.61	103.47	13.8
	6	102.23	102.55	107.74	105.41	104.29	101.47	94.34	109.15	106.03	97.05	12.6
	7	107.47	105.78	94.74	108.95	103.07	98.53	101.57	100.98	111.96	100.85	14.3
	8	92.32	94.38	93.16	94.17	91.28	89.95	95.89	97.69	89.95	93.50	11.2
	9	106.30	106.61	111.95	103.34	107.29	105.04	103.19	103.81	105.23	110.23	11.6

AK: Akzeptanzwert

Tabelle 2. Inhaltliche Gleichförmigkeit der in der Studie evaluierten Rezepturen.

Obwohl für alle getesteten Bereiche der Bedingungen ein allgemein positives Ergebnis erzielt wurde, ist festzustellen, dass einige Formulierungen homogener waren als andere, beispielsweise beim Vergleich der Ergebnisse für Finasterid und Multimineralien. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Pulver unterschiedliche Partikelgröße und -verteilung, Dichte, Oberflächenmorphologie und Partikelform aufweisen können, die zu den Faktoren gehören, die den Pulverfluss beeinflussen¹¹. Darüber hinaus können auch Parameter wie Feuchtigkeit und Temperatur eine Rolle bei der Fließfähigkeit spielen^{7,12}. In diesem Sinne enthielt die F2-Formulierung sehr unterschiedliche Wirkstoffe: einen amorphen (Folsäure) und einen kristallinen (Vitamin B12); aus diesem Grund wurden die Porzellankugeln hinzugefügt, um die Partikelgröße zu verringern, damit sie sich in Abhängigkeit von ihrer Größe besser mischen lassen. Die Kugeln

sind wichtig, weil die Formvariationen in Pulvern von Bedeutung sind, da sie von sehr unregelmäßigen Partikeln bis hin zu fast kugelförmigen oder wohldefinierten Kristallen reichen können¹³. Darüber hinaus weisen viele Pulver kohäsive Eigenschaften auf und neigen aufgrund der Belastung durch eine feuchte Atmosphäre zur Agglomeration¹⁴. Der Aufprall der Porzellankugeln auf die Wände der Gläser, zwischen denen sich die Pulverpartikel befinden, kann dazu beitragen, größere Partikel oder Aggregate zu zerkleinern, was wünschenswert ist, wenn Materialien mit ähnlicher Partikelgröße und -form dazu neigen, einheitlichere Mischungen zu bilden⁴.

Nacheinander wurden die in **Tabelle 2** dargestellten Ergebnisse modelliert, und nach der Durchführung multipler Regressionsanalysen mittels der Methode der kleinsten Quadrate wurden die folgenden Modelle ermittelt:

$y' = 103.00 (\pm 0.54) - 0.15 (\pm 0.29) X_1 - 0.16 (\pm 0.29) X_2 + 0.91 (\pm 0.51) X_1^2 - 1.06 (\pm 0.51) X_2^2 - 0.77 (\pm 0.36) X_1 X_2$	1
$y' = 106.78 (\pm 0.56) - 1.51 (\pm 0.30) X_1 - 3.22 (\pm 0.30) X_2 + 0.85 (\pm 0.52) X_1^2 - 3.40 (\pm 0.53) X_2^2 - 1.76 (\pm 0.37) X_1 X_2$	2
$y' = 98.00 (\pm 0.76) + 1.04 (\pm 0.41) X_1 - 1.74 (\pm 0.41) X_2 - 2.44 (\pm 0.71) X_1^2 + 0.67 (\pm 0.72) X_2^2 + 2.54 (\pm 0.50) X_1 X_2$	3
$y' = 104.00 (\pm 0.96) + 0.46 (\pm 0.52) X_1 - 2.21 (\pm 0.52) X_2 + 0.95 (\pm 0.90) X_1^2 - 1.13 (\pm 0.92) X_2^2 + 1.24 (\pm 0.64) X_1 X_2$	4
$y' = 107.85 (\pm 0.60) + 0.22 (\pm 0.33) X_1 - 1.76 (\pm 0.33) X_2 + 2.35 (\pm 0.57) X_1^2 - 1.37 (\pm 0.57) X_2^2 + 0.01 (\pm 0.40) X_1 X_2$	5
$y' = 101.06 (\pm 0.90) + 0.53 (\pm 0.49) X_1 - 1.48 (\pm 0.49) X_2 + 4.28 (\pm 0.85) X_1^2 - 1.46 (\pm 0.86) X_2^2 + 0.34 (\pm 0.60) X_1 X_2$	6

wobei Gleichung (1) für Finasterid, Gleichung (2) für Vitamin B12, Gleichung (3) für Folsäure, Gleichung (4) für Kupferchelate, Gleichung (5) für Magnesiumcitrat, Gleichung (6) für Zinkchelate, X_1 für die Mischzeit und X_2 für die Rotationsgeschwindigkeit stehen.

Dieses Modell zeigte keine Anzeichen für eine mangelnde Anpassung innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls für die getesteten Proben, sobald das Fehlen der ersten Tests den $F_{\text{calculated-Wert}}$ als niedriger als den $F_{\text{critical-Wert}}$ ergab. So wurden die Antwortflächen (Abbildung 2) erstellt. Die Betrachtung der Antwortflächen lässt die Interpretation zu, dass die Antworten unter den zentralen Punkten tendenziell zunehmen oder abnehmen, während sie in den Extrembereichen (niedrigere oder höhere Werte) entgegengesetzte Ergebnisse aufweisen. Dennoch bestätigten sie, dass der gesamte getestete Bereich potenziell Ergebnisse mit akzeptablen AVs und Kapselgehalten (90-100%) liefern kann.

3.2. Vergleich mit anderen Geräten

Auf der Grundlage der Oberflächenreaktionen und der bei jedem Experiment erhaltenen Einzelwerte wurden bestimmte Bedingungen festgelegt, die für einen Vergleich der Homogenisierungseffizienz zwischen dem 3-Achsen-Mischer und den alternativen Methoden (Y-Mischer und Plastikbeutel) verwendet wurden: Für F1 stand X_1 auf -1 und X_2 auf 0 (2 min, 50 U/min); für F2 stand X_1 auf 0 und X_2 auf -1 (5 min, 10 U/min); und für F3 stand X_1 auf +1 und X_2 auf 0 (8 min, 50 U/min) (**Abbildung 3**). Diese unterschiedlichen Bedingungen wurden verwendet, um zu bestätigen, dass jede Bedingung innerhalb des getesteten Bereichs zu akzeptablen AVs führen kann. Die alternativen Methoden wurden mit der gleichen Mischzeit getestet, und der Y-Mischer wurde mit der gleichen Drehzahl betrieben.

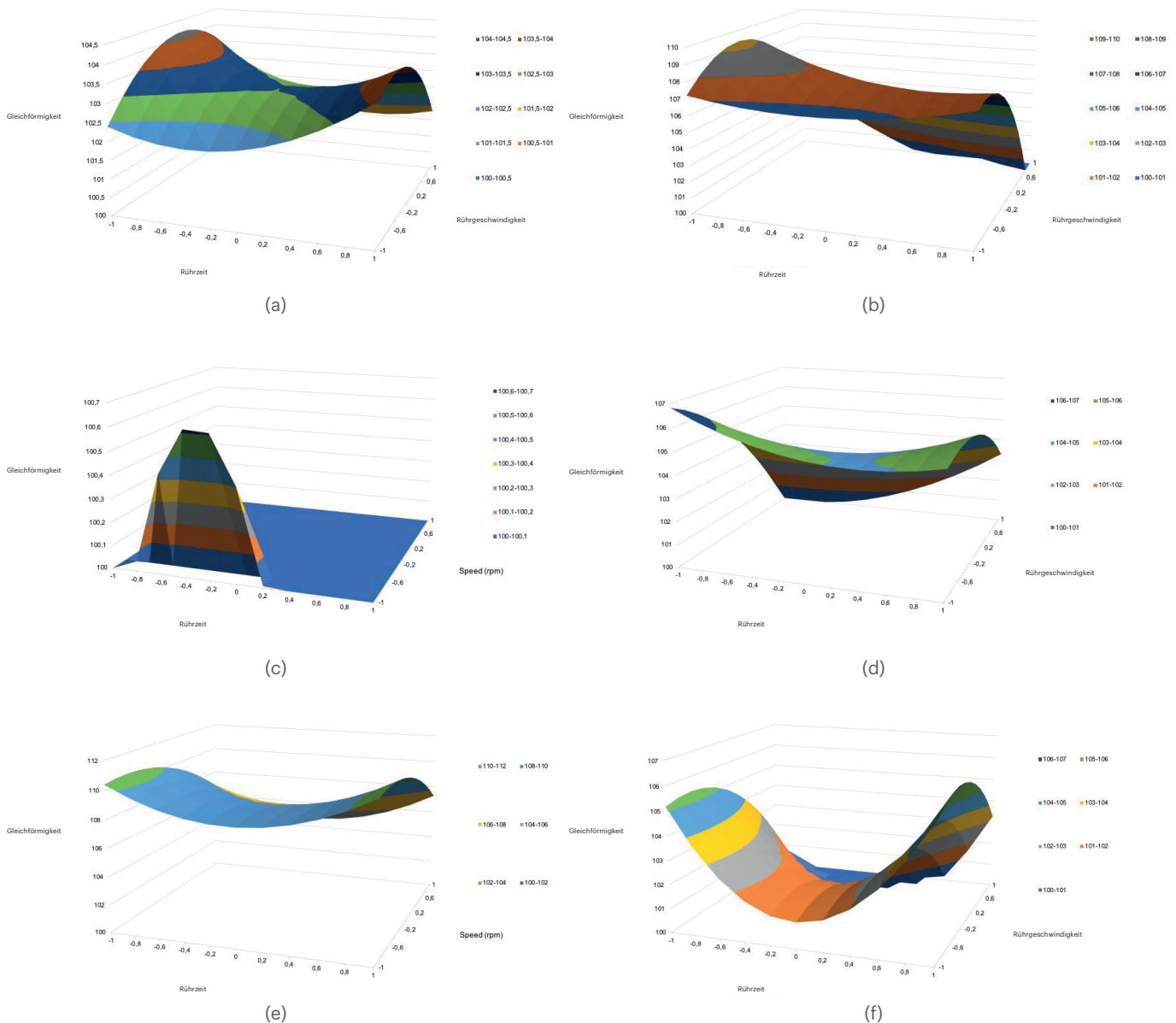


Abbildung 2. Oberflächenreaktion. F1: (a) Finasteridkapseln; F2: (b) Vitamin-B12 und Folsäurekapseln; (c) folic acid capsules; F3: (d) Kupferchelate-, (e) Magnesiumcitrate- und (f) Zinkchelatkapseln.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Verwendung des 3-Achsen-Mischers den alternativen Methoden überlegen oder zumindest vergleichbar war (**Abbildung 3**), und zwar durch die Bewertung der Gleichmäßigkeit des Inhalts der Kapseln. Darüber hinaus war festzustellen, dass der 3-Achsen-Mischer und der Y-Mischer ähnliche Ergebnisse lieferten als die mit dem Plastikbeutel erzielten, was zeigt, dass die Automatisierung die Zuverlässigkeit des Mischprozesses erhöht. Dies lässt sich mit den Van-der-Waals-Kräften erklären, die die Fließfähigkeit von Pulvern aufgrund von Adhäsionskräften zwischen einzelnen Partikeln beeinflussen^{12,15}.

Die Oberflächen verschiedener Materialien können während des Mischvorgangs ihre elektrische Ladung von einer Oberfläche auf die andere übertragen, aber wenn der Prozess gestoppt wird, kann es sein, dass ein Teil der Ladungen nicht zur ursprünglichen Oberfläche zurückfließt. Dies führt zu elektrostatisch aufgeladenen Teilchen, was zu einem Mangel an Homogenität in festen Formulierungen führt. In diesem Zusammenhang kann die Reibung zwischen den Pulverpartikeln und der Kunststoffoberfläche diesen Prozess noch verstärken^{5,16}.

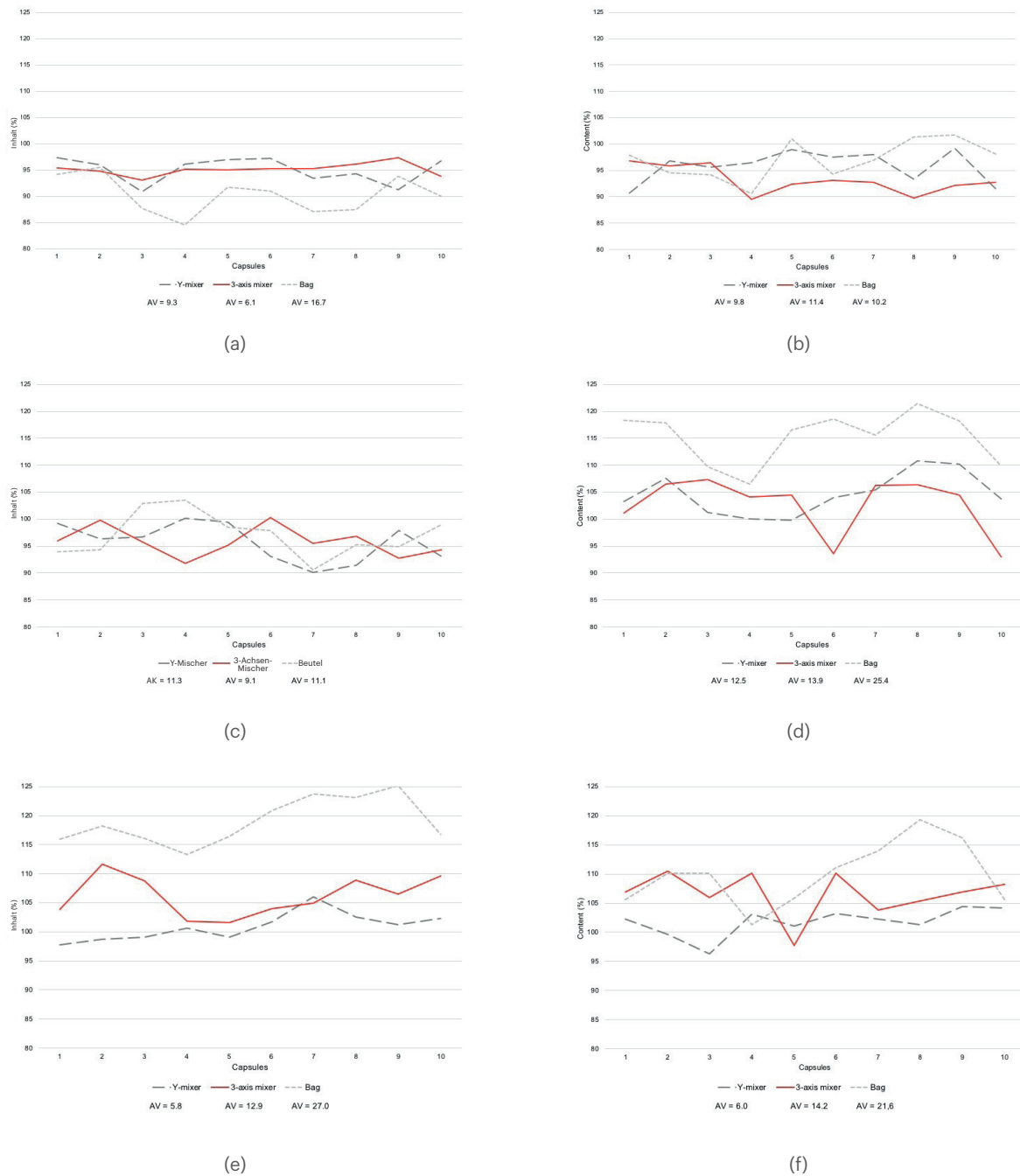


Abbildung 3. Vergleich des 3-Achsen-Mischer mit herkömmlichen Methoden zur Homogenisierung in der Apotheke. F1: (a) Finastarin kapseln; F2: (b) Vitamin-B12- und (c) Folsäurekapseln; F3: (d) Kupferchelate-, (e) Magnesiumcitrat- und (f) Zinkchelatkapseln.

3.3. Bewertung der Kreuzkontamination

Die Bewertung der Gläser und Kügelchen nach dem Misch- und Reinigungsverfahren hat gezeigt, dass die angewandte Reinigungsmethode in der Lage war, die Wirkstoffmengen auf ihrer Oberfläche auf nicht nachweisbare Werte zu reduzieren (Nachweisgrenzen = 2,50 g/mL⁻¹ für Finasterid, 0,055 g/mL⁻¹ für Vitamin B12, 6,59 g/mL⁻¹ für Folsäure, 0,01 ng/L⁻¹ für Cu, 4,0 ng/L⁻¹ für

Mg und 0,4 ng/L⁻¹ für Zn). Diese Bestätigung bietet eine zusätzliche Sicherheitsvalidierung für die Verwendung des 3-Achsen-Mischgerätes, da die Reinigung der kritischen Teile, die mit dem Wirkstoff in Berührung kommen, ausreicht, um eine Kreuzkontamination zwischen den verschiedenen hergestellten Formulierungen zu verhindern.

4. Schlussfolgerungen

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie können wir schlussfolgern, dass das 3-Achsen-Mischgerät in der Lage war, homogene Mischungen und fertige Kapseln mit einer angemessenen Gleichmäßigkeit des Inhalts bei einem breiten Spektrum von Einsatzbedingungen (Mischzeiten von 2 bis 8 Minuten und Rotationsgeschwindigkeiten von 10 bis 100 Umdrehungen pro Minute) für die getesteten Formulierungen zu liefern. Darüber hinaus war das Gerät den klassischen Mischmethoden (wie der Verwendung von manuell geschüttelten Plastikbeuteln) überlegen und den etablierten Methoden (Y-förmiger Mischer) gleichwertig. Schließlich war das vorgeschlagene Reinigungsverfahren auch geeignet, um Kreuzkontaminationen zwischen Produkten zu verhindern, die mit demselben Gerät gemischt wurden.

Beiträge der Autoren: Konzeptualisierung, B.M. und H.P.; Datenaufbereitung, B.M. und H.P.; Untersuchung, B.M. und H.P.; Methodik, B.M. und H.P.; Validierung, B.M., H.P. und M.A.L.O.; Schreiben - ursprünglicher Entwurf, B.M. und H.P.; Schreiben - Überprüfung und Bearbeitung, B.M., H.P. und M.A.L.O. Alle Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Finanzierung: Diese Forschungsarbeit erhielt keine externe Finanzierung.

Stellungnahme des Institutional Review Board: Nicht zutreffend.

Erklärung zur informierten Zustimmung: Nicht zutreffend.

Interessenkonflikte: Die Autoren BM und HP sind Mitarbeiter von Fagron B.V. Der Geldgeber (Fagron B.V.) hatte keinen Einfluss auf die Gestaltung der Studie sowie auf die Erhebung und Analyse der Daten. Darüber hinaus erklären alle Autoren, dass die Ergebnisse der Studie klar, ehrlich und ohne Fälschung, Verfälschung oder unangemessene Datenmanipulation dargestellt werden.

VERWEISE

1. Serhan, M.; Sprowls, M.; Jackemeyer, D.; Long, M.; Perez, I.D.; Maret, W.; Tao, N.; Forzani, E. Total iron measurement in human serum with a smartphone. In Proceedings of the 2019 AIChE Annual Meeting, American Institute of Chemical Engineers, Orlando, FL, USA, 10–15 November 2019.
2. Asachi, M.; Nourafkan, E.; Hassanpour, A. A review of current techniques for the evaluation of powder mixing. *Adv. Powder Technol.* 2018, *29*, 1525–1549.
3. Bauman, I. Solid-solid mixing with static mixers. *Chem. Biochem. Eng. Q.* 2001, *15*, 159–165.
4. Bauman, I.; Ćurić, D.; Boban, M. Mixing of solids in different mixing devices. *Acad. Proc. Eng. Sci.* 2008, *33*, 721–731. [CrossRef]
5. Ferreira, A.D.O.; Brandão, M.A.F.; Polonini, H.C. *Guia Prático da Farmácia Magistral*, 5th ed.; Editar: Juiz de Fora, MG, Brasil, 2018.
6. Lakshman, P.; Cooney, C.L. A review on the continuous blending of powders. *Chem. Eng. Sci.* 2006, *61*, 720–742.
7. Parezanović, G.Š.; Lalić-Popović, M.; Goločorbin-Kon, S.; Todorović, N.; Pavlović, N.; Jovičić-Bata, J. The effect of magnesium stearate and sodium starch glycolate on powder flowability. *Acta Period Technol.* 2019, *50*, 304–310.
8. United States Pharmacopeia. *Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations*; United States Pharmacop: North Bethesda, ML, USA, 2020.
9. Council of Europe. Uniformity of dosage units. In *Europe Pharmacopoeia 100*; Council of Europe: Geneva, Switzerland, 2019; pp. 398–400.
10. Armstrong, B. The Study of Pharmaceutical Powder Mixing Through Improved Flow Property Characterization and Tomographic Imaging of Blend Content Uniformity. Ph.D. Thesis, University of Birmingham, Birmingham, UK, 2011; p. 367.
11. Morin, G.; Briens, L. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *AAPS PharmSciTech* 2013, *14*, 1158–1168.
12. Schulze, D. Flow properties of powders and bulk solids (fundamentals). *Powder Technol.* 2010, *65*, 321–333.
13. Gilbertson, M.A.; Eames, I. The influence of particle size on the flow of fluidised powders. *Powder Technol.* 2003, *131*, 197–205.
14. Gyenis, J.; Kátai, F. Determination and randomness in mixing of particulate solids. *Chem. Eng. Sci.* 1990, *45*, 2843–2855.
15. Van Der Wel, P. Powder mixing. *Powder Handl. Process.* 1999, *11*, 83–86.
16. Peltonen, J. Electrostatic Instrumentation and Measurements on Powders and Powder Mixtures. Ph.D. Thesis, University of Turku, Turku, Finland, 2019; p. 74.