

Standardisierte Bestimmung der Stampfdichte pharmazeutischer Pulver

Perfil Liu

Application Research Lab, Bettersize Instruments Ltd.

Zusammenfassung: Die Stampfdichte (Klopfdichte, TAP density) ist ein wichtiger Parameter zur Untersuchung der Kompressibilität und Fließfähigkeit von pharmazeutischen Pulvern, was nützlich im Rahmen des QbD- und GMP-Ansatzes ist. Um aussagekräftige, wiederholbare Ergebnisse zu erhalten, ist die Standardisierung von Geräten und Verfahren unerlässlich. In diesem Anwendungsbericht wurden standardisierte Stampfdichteprüfungen von drei Hilfsstoffen mit dem BeDensi T3 Pro mit 3 Arbeitsstationen durchgeführt. Es ist erwähnenswert, dass dieses hocheffiziente und wirtschaftliche Prüfgerät so konzipiert ist, dass es die USP- und EP-Normen vollständig erfüllt.

Key words: Stampfdichte; Pharmazeutische Pulver; Fließfähigkeit; QbD; Kompressibilität; Hausner-Verhältnis.

I 1. Einführung

Pharmazeutische Pulver, einschließlich pharmazeutischer Wirkstoffe (API) und Hilfsstoffe, sind der Ursprung fester Darreichungsformen wie Granulate, Tabletten und Kapseln. Bei guter Komprimierbarkeit werden die Arzneimittel durch direkte Komprimierung zu Tabletten formuliert. Außerdem sind die Fließeigenschaften der Pulver der Schlüssel zum Erfolg vieler pharmazeutischer Verfahren wie Tablettierung und Kapselfüllung. Mit den richtigen Fließeigenschaften lässt sich die Homogenität von Wirkstoff und Hilfsstoff leicht herstellen. Die Kenntnis dieser Eigenschaften ist nützlich, um den Ansatz „Quality durch Design“ (QbD) für pharmazeutische Produkte und Prozesse zu fördern.

Die Stampfdichte (Klopfdichte, TAP-density) ist einer der notwendigen Faktoren für die Berechnung des Kompressibilitätsindex (CI) oder des Hausner-Verhältnisses (HR) in Bezug auf die Fließeigenschaften der pharmazeutischen Pulver. Die Stampfdichte (ρ_{tapped}) eines Pulvers ist das Verhältnis zwischen der Masse des Pulvers

(M) und dem Volumen (V_F), das vom Pulver eingenommen wird, nachdem es eine bestimmte Zeit gestampft wurde. Die Stampfdichten von Proben werden mit Hilfe der folgenden Gleichung berechnet:

$$\rho_{tapped} = \frac{M}{V_F}$$

Aufgrund ihrer Einfachheit und Bequemlichkeit ist die Prüfung der Klopfdichte eine beliebte Methode zum Verständnis der Fließeigenschaften von Pulvern. Die von der European Pharmacopoeia (EP) und der United States Pharmacopoeia (USP) empfohlene Klopfdichteprüfung wurde harmonisiert. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist die Standardisierung von Geräten und Verfahren unerlässlich.

Diese Application Note stellt eine standardisierte Prüfung der Stampfdichte von Hilfsstoffen gemäß den USP- und EP-Normen vor.

2. Standardisierter Test

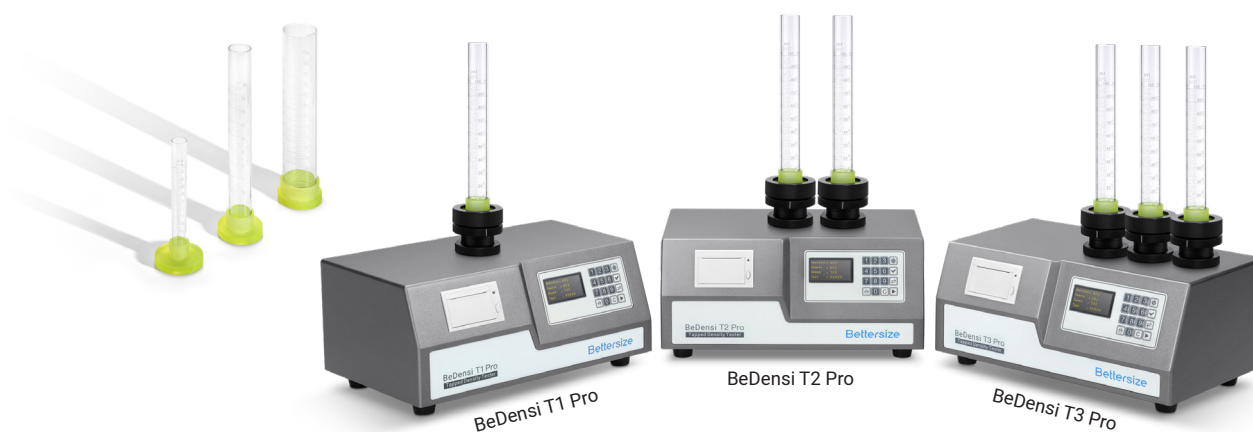
2.1 Messgerät

Mit der BeDensi T Pro-Serie, welche die Anforderungen von EP und USP erfüllt, können standardisierte Prüfungen der Stampfdichte durchgeführt werden^[1,2]. Darüber hinaus werden auch benutzerdefinierte Messungen unterstützt.

Tabelle 1. Die Konformität der BeDensi T Pro Serie

USP & EP Standards		Methode I	Methode I / II	BeDensi T Pro Series		
Mess-zylinder	Volumen (mL)	250		25	100	250
	Masse (g)	220±44		55±5	140±10	210±10
	Höhe (mm)	≤335		155±5	245±5	237±5
Tap	Tap-Höhe (mm)	14±2	3±0.2	3±0.2 or 14±2		
	Geschwindigkeit (taps/min)	300±15	250±15	100-300 (einstellbar)		

Note: für weniger als 100 g Probe kann ein 100-ml-Messzylinder verwendet werden.



2.2 Testprozedur

Das Stampfvolumen dreier gängiger Hilfsstoffe (mikrokristalline Zellulose MCC, Laktose und Mannitol) wurde mit dem BeDensi T3 Pro mit 3 Arbeitsstationen nach der USP-Methode I ermittelt. Das Verfahren ist im folgenden Verfahrensschema dargestellt. Um die Volumenbedingung (≥60% des 250-ml-Zylindervolumens) der USP oder des EP zu erfüllen, wurden 75 g MCC, 120 g Laktose und 120 g Mannitol verwendet. Die Messung zum Erhalt des Stampfvolumens erfolgt solange bis die Differenz zwischen aufeinanderfolgenden Ablesewerten maximal 2 ml ist. Nach Eingabe des Stampfvolumens und der Probenmasse berechnet das BeDensi T Pro automatisch die Stampfdichte. Dann werden auch der CI und HR nach der folgenden Formel berechnet:

$$CI = 100(V_0 - V_F)/V_F$$

$$HR = V_0/V_F$$

mit dem Schüttvolumen V_0 und dem Stampfvolumen V_F

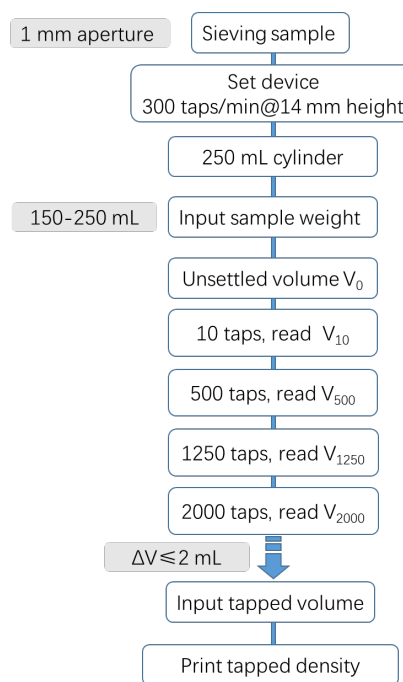


Abbildung 1. Die Testprozedur mit Volumenänderung während der Messung

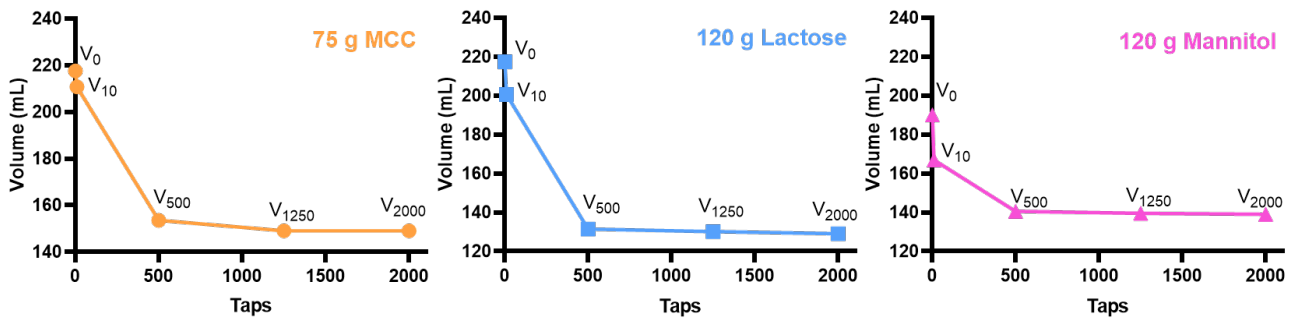


Abbildung 2. Stampfvolumina in Abhängigkeit der Hub-Anzahl

Tabelle 2. Schütt- und Stampfdichte sowie Fließverhalten der Proben

Stoff	Schüttdichte (g/mL)	Stampfdichte (g/mL)	CI	HR	Fließfähigkeit
MCC	0.34	0.50	32	1.47	sehr schlecht
Lactose	0.55	0.93	41	1.69	äußerst schlecht
Mannitol	0.63	0.86	27	1.37	schlecht

3. Ergebnisse

Die Volumina der drei Proben wurden mit dem BeDensi T3 Pro mit unterschiedlicher Hub-Anzahl (Taps) ermittelt. Wie die Abbildung zeigt, nahm das Volumen mit zunehmender Hub-Anzahl ab. Als die Hub-Anzahl 500 erreichte, nahm die Volumenänderung nur noch geringfügig ab. V2000 ist das Stampfvolumen für MCC und V1250 jeweils das Stampfvolumen für Laktose und Mannitol.

Schüttdichte, Stampfdichte, CI und HR sind in Tabelle 2 aufgeführt. Auf der Grundlage der Beziehung zwischen CI/HR und der Fließfähigkeit [3] wurde das Fließverhalten dieser Hilfsstoffe bestimmt. Im Vergleich zu MCC und Mannitol hat die Laktose in diesem Fall die schlechteste Fließfähigkeit.

4. Fazit

Mit dem BeDensi T3 Pro wurden standardisierte Tests zur Bestimmung der Stampfdichte von drei pharmazeutischen Pulvern durchgeführt. Das Stampfvolumen und die Stampfdichte dieser Proben wurden einfach und wissenschaftlich bestimmt. Um aussagekräftige und wertvoll Ergebnisse für die Bewertung der Fließfähigkeit zu erhalten, ist ein zuverlässiger Prüfer für Stampfdichte, nämlich die BeDensi T Pro Serie, erforderlich, die standardisierter Test der Stampfdichte anbieten kann.

5. Normen

- [1] USP <616>, Bulk Density and Tapped Density of Powders
- [2] Eur. Ph. 2.9.34. Bulk Density and Tapped Density of Powders
- [3] USP <1174> Powder Flow

Bettersize

BETTER PARTICLE SIZE SOLUTIONS

Bettersize Instruments Ltd.

Website: <https://www.bettersizeinstruments.com>

Email: info@bettersize.com

Address: No. 9, Ganquan Road, Lingang Industrial Park, Dandong,
Liaoning, China

Postcode: 118009

Tel: +86-415-6163800

Fax: +86-415-6170645

Download Our Application Notes:



Visit Our BeDensi T Pro Series Site:

