

Mitglied der
Zürcher Fachhochschule



Hochschule für
Life Sciences
und Facility Management

Rezeptur für die Herstellung von Weihrauchkapseln (*Boswellia serrata*)

Wädenswil, 28.7.2006
Janine Rethage

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Material und Methoden	2
2.1. Material	2
2.2. Hilfsstoffe.....	3
2.3. Pulvermischungen	4
2.4. Feuchtgranulierung.....	4
2.5. Fließverhalten.....	4
2.6. Schütt- und Stampfvolumen.....	5
2.7. Partikelgrösse mittels Siebanalyse und Partikelgrößenverteilung.....	5
2.8. Kapseln.....	5
2.9. Prüfung von Kapseln	5
2.10. Dünnschichtchromatographie (HPTLC)	6
3. Resultate	7
3.1. Pulvermischungen	7
3.2. Feuchtgranulate	7
3.3. Fließverhalten.....	8
3.4. Schütt- und Stampfvolumen	8
3.5. Partikelgrösse mittels Siebanalyse und Partikelgrößenverteilung.....	8
3.6. Kapselherstellung	9
3.7. Prüfung von Kapseln	10
3.8. Dosisäquivalenz der Kapseln mit H15	11
3.9. Rezeptur	11
3.10. Qualitätsprüfung.....	13
4. Diskussion	13
4. Literatur	14

1. Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit war eine Zubereitung für ein Weihrauchpräparat zu erarbeiten. Um eine möglichst einfache Rezeptur zu entwickeln, wurden Kapseln als Arzneiform gewählt.

Momentan gibt es eine Vielfalt an Weihrauchprodukten auf dem Markt. Eines der bekanntesten Arzneimittel ist das H15 (in Indien Shallaki). Es handelt sich dabei um Tabletten mit einem Extrakt aus *Boswellia serrata*, welche von der indischen Firma Gufic produziert werden. Dieses Präparat hat als einziges Arzneimittel mit Weihrauch eine Zulassung in der Schweiz, welche sich allerdings auf den Kanton Appenzell beschränkt. Aufgrund des neuen eidgenössischen Heilmittelgesetzes, welches keine kantonalen Zulassungen erlaubt, wird dieses Produkt die Registrierung in der Schweiz verlieren. Ein Neuantrag für dieses Produkt liegt nicht vor.

Momentan verschreiben viele Ärzte die H15 Tabletten. Als Alternative wird die Verschreibung von Kapseln auf einem Individualrezept vorgeschlagen.

Für die Berechnung der Dosierung der Kapseln wurde H15 als Vergleichspräparat benutzt, da für dieses pflanzliche Arzneimittel die meisten klinischen Erfahrungen vorliegen. Die Wirkstoffe 11-keto- β -Boswelliasäure (KBA) und Acetyl-11-keto- β -Boswelliasäure (AKBA) dienen dabei als Referenzsubstanzen.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Substanzen und Chemikalien

Galenik: *Boswellia serrata* Pulver, Charge 9818 (Alfred Galke GmbH, 37534 Gittelde/Harz, www.galke.com)
Reinstwasser ($0.055 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Silica colloidalis anhydrica PhEur: Aerosil "Typ 200", Charge 12070271 (Caelo)
Magnesiumstearat, extra rein, Charge 02060 (Riedel-de Haen)
Mikrokristalline Cellulose PhEur, Charge 2004.07.0640 (Hänseler AG)
Reisstärke, Charge 2002.01.0426 (Hänseler AG)

Analytik: Methanol PhEur (Merck)
Ameisensäure puriss p.a. 98% (Merck)
Heptan puriss. p.a. > 99.5% (Fluka)
Ethylacetat puriss. p.a. > 99.5% (Merck)
Toluol puriss. p.a. ~ 99.5% (Acros)
Essigsäure 99-100% (Merck)

Geräte und weitere Ausrüstung

Glastrichter
Spatel
Bechergläser
Waagen, Sartorius
Turbula-Mischer, Bioengineering Inversina
Messzylinder 250 ml
Stampfvolumeter, Pharma Test PT-TD1
Siebturm, Retsch
Trockenschrank, Heraeus
Reibschale mit Pistill, Porzellan, Haldenwanger
Feuchtgranulierer, Erweka Apparatebau GmbH
Kapselfüllgerät, Aponorm
Hartgelatinekapseln, Grösse 0, Interdelta SA
Zerfallszeittester, Erweka
HPTLC Glasscheiben 20x10 cm, Si 60 F254 (Camag)
Automatischer DC Applikator Linomat V (Camag)
Automatische Entwicklungskammer ADC 2 (Camag)
Doppeltrogkammer 20x10 cm (Camag)
Filterpapier für die Kammersättigung (Camag)
DC Heizplatte III (Camag)
DigiStore 2 / Reprostar 3 Scanner (Camag)
0.45 µm Membranspritzenfilter (Chromafil PTFE 0-45/25) und Spritzen
Analytische Waage (Mettler XS204)
Minifuge T Zentrifuge (Heraeus Sepatech)
Ultraschallbad (Telsonic TEC-40)

2.2. Hilfsstoffe

AEROSIL®:

Aerosil ist ein hochdisperses Siliciumdioxid, welches als Fließregulierungsmittel eingesetzt wird. Normalerweise werden 0.2 – 1 % verwendet, als Antistatikum sind 0.1 – 0.5 % gebräuchlich.

Magnesiumstearat:

Magnesiumstearat (= E 470b) ist ein Schmiermittel. Normalerweise werden 0.5 – 3 % zugefügt. Die zur Herstellung benötigte Stearinsäure stammt unter anderem auch aus Pflanzenölen.

Mikrokristalline Cellulose:

Mikrokristalline Cellulose (= E 460) besitzt gute Bindeeigenschaften und kann dazu beitragen, das Fließverhalten von Pulvermischungen zu verbessern.

Reisstärke:

Reisstärke ist ein allgemeiner Hilfsstoff zur Herstellung von Kapseln und Tabletten.

2.3. Pulvermischungen

Das gemahlene Pulver von *Boswellia serrata* ist stark elektrostatisch und besitzt keine gute Fließfähigkeit. Mit den Hilfsstoffen Aerosil, Magnesiumstearat, Reisstärke und mikrokristalline Cellulose wurde versucht, die Fließfähigkeit des Pulvers zu verbessern. Folgende Mischungen (je 100 g) wurden hergestellt:

Nr.	Aerosil	Magnesiumstearat	Reisstärke	Mikrokristalline Cellulose
1	1 %	3 %	0	0
2	1 %	2 %	0	0
3	0.5 %	3 %	0	0
4	0	3 %	0	0
5	1 %	0	0	0
6	0	0	0	5 %
7	0	0	10 %	0

2.4. Feuchtgranulierung

Granulatherstellung

Es wurden verschiedene Ansätze für Feuchtgranulate mit Wasser hergestellt. Dabei wurde das Pulver in einer grossen Reibschale mit Wasser verrieben und anschliessend mit einem Feuchtgranulierer durch ein 1mm grosses Sieb deagglomeriert. Folgende Granulate wurden hergestellt:

Nr.	Pulvermenge (g)	Wassermenge (g)
1	200	80
2	50	15.6
3	100	22.8

Restfeuchtebestimmung

Die Restfeuchte wurde bestimmt, indem zu verschiedenen Zeitpunkten den Granulaten Proben von 1, resp. 2 g entnommen und diese nach PhEur Vorschrift 2.2.32 für 3h im Trockenschrank bei 105° getrocknet wurden. Der dabei resultierende Gewichtsverlust wurde als Restfeuchte (in % vom Gesamtgewicht) ausgewiesen.

2.5. Fließverhalten

Das Fließverhalten wurde gemäss der PhEur Vorschrift 2.9.16 durchgeführt. Kurz beschrieben wurden 100 g, bzw. 94.9 g des Materials durch einen Trichter fließen gelassen. Die dafür benötigte Zeit wurde dreimal gemessen. Zudem wurde der Winkel α bestimmt, welcher eine Aussagekraft über die Fließfähigkeit besitzt.

2.6. Schütt- und Stampfvolumen

Das Schütt- und Stampfvolumen wurde nach der PhEur Vorschrift 2.9.15 ausgeführt. Dafür wurden 100 g, bzw. 94.9 g des Materials in einen Messzylinder gefüllt und die geforderten Stampfbewegungen ausgeführt. Es gelten folgende Angaben:

Schüttvolumen = Volumen vor dem Stampfen V_0 (ml)

Stampfvolumen = Volumen nach dem Stampfen V_{1250} (ml)

Schüttdichte = Dichte vor dem Stampfen (g/ml)

Stampfdichte = Dichte nach dem Stampfen (g/ml)

Hausner Faktor = Stampfdichte / Schüttdichte

2.7. Partikelgrösse mittels Siebanalyse und Partikelgrößenverteilung

Die Partikelgrösse des Granulates wurde untersucht, indem das Material auf einen Vibrationssiebturm gegeben wurde. Die Siebgrößen entsprechen den PhEur Anforderungen (Vorschrift 2.9.12). Danach wurde der prozentuale Anteil der entsprechenden Fraktionen am Gesamtgewicht ermittelt.

2.8. Kapseln

Zur Abfüllung der Kapseln wurde ein Handkapselfüllgerät (Aponorm) benutzt. Die Kapseln entsprechen der Kapselgrösse 0. Die Hülle besteht aus Hartgelatine. Für die Rezeptur können auch andere Materialien, z.B. pflanzlicher Herkunft, verwendet werden. Das Volumen einer Kapsel der Grösse 0 ist 0.68 ml, was einem Gesamtvolumen von 40.8 ml bei 60 Kapseln (= eine Lochplatte) entspricht. Das Gerät wurde gemäss Vorschrift des Herstellers bedient.

2.9. Prüfung von Kapseln

Aussehen und Beschaffenheit:

Die Kapseln müssen hinsichtlich Aussehen, Kapselhülle und Kapselinhalt gleichmässig sein.

Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen:

Nach der PhEur Vorschrift 2.9.5 wird bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse der Kapselinhalt durch Differenzwägung der vollen und der entleerten Kapsel ermittelt. Vereinfacht wurde die volle Kapsel gewogen und das durchschnittliche Kapselleergewicht subtrahiert. Bei einem mittleren Gewicht des Inhalts von unter 300 mg dürfen zwei der 20 Kapseln um mehr als 10 %, keine Einheit um mehr als 20 % vom Durchschnittswert abweichen. Bei einem Gewicht über 300 mg liegt die Toleranzgrenze bei 7.5, resp. bei 15 %.

Zerfallszeit:

Die Prüfung erfolgte nach der PhEur Vorschrift 2.9.1. Die Apparatur wurde maximal 30 min lang in Betrieb gehalten. Der Zustand der Kapseln wurde alle 5 min. geprüft. Die Kapseln entsprechen der Prüfung, wenn alle 6 nach maximal 30 min. zerfallen sind.

2.10. Dünnschichtchromatographie (HPTLC) nach PhEur

Testlösungen

Zwei Kapselinhalte vom *Boswellia serrata* Drogenpulver (Charge: 9818, A. Galke GmbH), je 3 Kapselinhalte von Pulvermischung 1 und 3, und 4 Kapselinhalte des Granulates wurden mit je 10 ml Methanol versetzt und im Ultraschallbad für 10 min gelöst. Während diesem Prozess wurde die Mischung 3 bis 4 Mal kräftig geschüttelt. Danach wurde die Analyselösung für 5 min. zentrifugiert und anschliessend membranfiltriert.

Referenzlösung

1 mg KBA/AKBA wurden in je 10 ml Methanol gelöst

Mobile phase

Ameisensäure, Heptan, Ethylacetat, Toluol (3:10:20:80 V/V/V/V)

Stationäre Phase

HPTLC-Platten 20 x 10 cm, Kieselgel 60 F₂₅₄

Applikation

2 µl der Testlösungen, 6.6 µl der KBA Referenzlösung und 6 µl der KBA Referenzlösung, als Banden 20 mm vom unteren Rand aufgetragen

Kammersättigung

15 min. mit Filterpapier, 10 ml Lösungsmittel

Entwicklung

Über eine Strecke von 4 cm

Detektion

Bei UV 254 nm

3. Resultate

3.1. Pulvermischungen

Die Pulvermischungen und das Drogenpulver wurden phänomenologisch und mittels der Trichtermethode auf ihr Fliessverhalten untersucht. Das Drogenpulver ist stark elektrostatisch und nicht sehr gut fliessfähig. Die meisten Pulvermischungen waren ebenfalls nicht gut fliessfähig (siehe 3.3. Fliessverhalten). Es wurden deshalb nur die Mischungen Nr. 1 und 3 weiter untersucht.

3.2. Feuchtgranulate

Granulate und Restfeuchte

Bei den Granulaten konnte beobachtet werden, dass die Ausbeute stark von der eingesetzten Wassermenge abhing. Der Grund dafür ist, dass zuviel Wasser das Pulver stark verklebte, sodass es nicht mehr mit Hilfe des 1mm Siebes deagglomeriert werden konnte und dadurch ein grosser Verlust entstand. Entscheidend ist eine gute Durchmischung, damit das Granulat lokal nicht zu feucht wird. Nur das Granulat Nr. 3 zeigte eine hohe Ausbeute (89 %) und wurde deshalb als Einziges weiter verarbeitet (Tabelle 1).

Die Restfeuchte wurde direkt nach Herstellung der Granulate (Zeitpunkt 0) und nach Trocknung über Nacht bei Raumtemperatur (RT) gemessen. Wie erwartet hing sie beim Zeitpunkt 0 von der eingesetzten Wassermenge ab und sank nach Trocknung über Nacht (Tabelle 1). Das Granulat Nr. 3 wies nach Trocknung über Nacht eine Restfeuchte von 6.5 % auf. Dieser Wert wurde auch bei der Messung der Restfeuchte des *B. serrata* Pulvers erhalten. Üblicherweise liegen die Werte der Restfeuchte bei 5%.

Granulat Nr.	Eingesetzte Wassermenge (%)	Ausbeute (%)	Restfeuchte Zeitpunkt 0 (%)	Restfeuchte Trocknung über Nacht (%)
1	28.6	55.25	26.5	7.3
2	23.8	60	20.3	6.7
3	18.6	89	17.1	6.5

Tabelle 1: Feuchtgranulate mit den entsprechenden Ausbeuten und Restfeuchten

Von Granulat Nr. 1 wurde ein Vergleich zwischen der Trocknung bei RT über Nacht und der Trocknung im Trockenschrank bei 40° gemacht. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Restfeuchte nach der Trocknung bei RT über Nacht tiefer war. Bei der Trocknung im Trockenschrank bei 40° wurden insgesamt 6 stündlich erfolgende Messungen durchgeführt (Abb. 1).

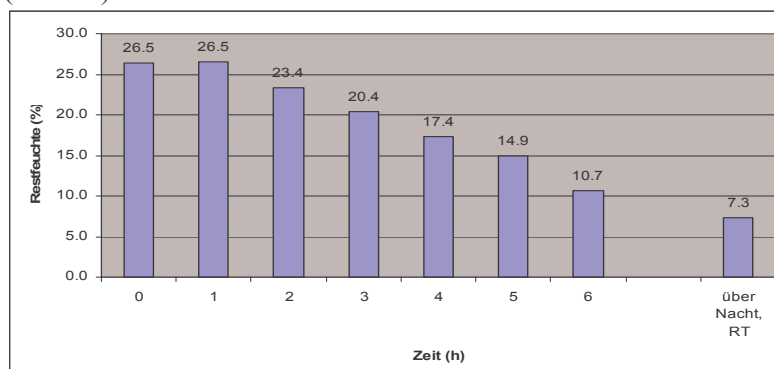


Abbildung 1: Restfeuchte von Granulat Nr.1

3.3. Fliessverhalten

Die Fliessfähigkeit der Pulver und der Granulate wurde phänomenologisch und mittels Trichtertest bewertet. Teilweise waren die Unterschiede zwischen den Pulvermischungen gering. Tabelle 2 zeigt die Charakterisierung des Fliessverhaltens. Weiter untersucht wurden Pulvermischungen Nr. 1 und 3, Granulat Nr. 3 und das *B. serrata* Pulver.

Pulver Nr.	Durchflusszeit Trichter (sek)	Bewertung
1	12.67/∞	Mässig gute Fliessfähigkeit, Pulver verklebt aber mit der Zeit*
2	∞	Mässig gute Fliessfähigkeit, Pulver verklebt aber mit der Zeit*
3	14.1/9.8/∞	Mässig gute Fliessfähigkeit
4	∞	Bessere Fliessfähigkeit, aber nicht gut
5	11.3/16/∞	Bessere Fliessfähigkeit, aber nicht gut
6	∞	Schlechtere Fliessfähigkeit
7	∞	Schlechtere Fliessfähigkeit
Granulat Nr.	Durchflusszeit Trichter (sek)	Bewertung
1	_**	Gute Fliessfähigkeit
2	_**	Gute Fliessfähigkeit
3	6.93 – 7.16***	Sehr gute Fliessfähigkeit

Tabelle 2: Fliessverhalten von Pulvermischungen und Granulaten

* Trichtertest wurde erst nach einer Woche durchgeführt

** Zeit nicht gemessen, da zuwenig Material vorhanden war

*** eingesetzte Menge: 94.9 g

Nr. 1 – 5: die Fliessfähigkeit des Pulvers ist mässig gut. Mit der Zeit werden Brücken im Trichter gebildet, sodass das Pulver verklebt und nicht mehr fliesst

3.4. Schütt- und Stampfvolumen

Aufgrund der Bewertung des Fliessverhaltens der Pulvermischungen und der Granulate wurden das Schütt- und Stampfvolumen von den Pulvermischungen Nr. 1 und 3, des Granulates Nr. 3 und des *B. serrata* Pulvers bestimmt. Daraus wurde die Schütt- und Stampfdichte, sowie der Hausner Faktor berechnet. Die Resultate sind in Tabelle 3 dargestellt. Der tiefste Wert für den Hausner Faktor zeigt das Granulat; dieses weist auch die beste Fliessfähigkeit auf. Allgemein wird ein Wert < 1.25 als gut fliessfähig eingestuft.

Untersuchte Probe	Schüttdichte	Stampfdichte	Hausner Faktor
<i>B. serrata</i> Pulver	0.356	0.464	1.3
Pulvermischung Nr. 1	0.422	0.568	1.35
Pulvermischung Nr. 3	0.446	0.598	1.34
Granulat Nr. 3	0.507	0.616	1.21

Tabelle 3: Schütt- und Stampfdichte von ausgewählten Proben

3.5. Partikelgrösse mittels Siebanalyse und Partikelgrössenverteilung

Vom Granulat Nr. 3 wurden die Partikelgrösse und die Partikelgrössenverteilung untersucht. Für die Granulierung wurde ein Sieb mit einer Maschenweite von 1 mm benutzt, weswegen alle Partikel kleiner als 1 mm sein sollten. Der Anteil grösserer Partikel beträgt 2.1 % und ist demnach unbedeutend. Es handelt sich dabei um Agglomerate. Über 50 % der Partikel sind zwischen 0.5 und 1 mm. Die Partikelgrössenverteilung des Granulates ist gut (Abb. 2a+b).

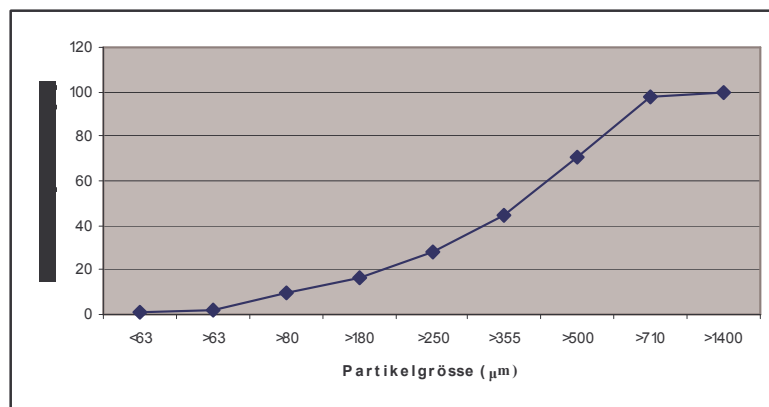
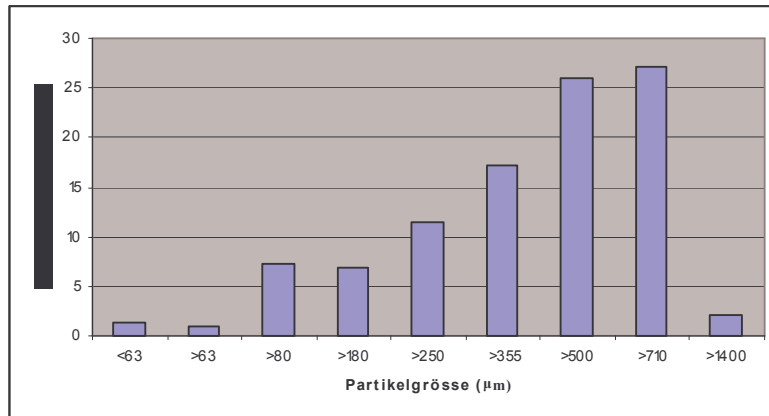


Abbildung 2a+b: Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung von Granulat Nr. 3

3.6. Kapselherstellung

Es wurden aus dem *B. serrata* Pulver, den Pulvermischungen Nr. 1 und 3 und dem Granulat Nr. 3 mit dem Handkapsel­füll­gerät (Aponorm) Kapseln hergestellt. Das maximale Füllvolumen für eine Füllung (entspricht 60 Kapseln) wurde berechnet, indem das Füllvolumen (=40.8 ml) mit dem Hausner Faktor multipliziert wurde. Die entsprechenden Füllmengen wurden abgewogen. Nach der Kapselherstellung wurde die tatsächliche Füllmenge berechnet, indem die durchschnittliche Kapsel­füll­menge mit der Anzahl Kapseln (= 60) multipliziert wurde (Tabelle 4).

Verarbeitete Probe	Füllvolumen (ml)	Theoretische Füllmenge für 60 Kapseln (g)	Tatsächliche Füllmenge für 60 Kapseln (g)
<i>B. serrata</i> Pulver	53.0	17.6	15.5
Pulvermischung Nr. 1	55.1	24.7	20.7
Pulvermischung Nr. 3	54.7	25.7	21.5
Granulat Nr. 3	49.4	24.6	23

Tabelle 4: Füllmenge für die entsprechenden Proben

3.7. Prüfung von Kapseln

Aussehen und Beschaffenheit:

An allen Kapseln, die mit dem Pulver hergestellt wurden, hing auf der Aussenseite der Kapselhülle ganz wenig Pulver. Dies konnte nicht bei den Kapseln mit Granulat beobachtet werden. Ansonsten zeigten alle Kapseln ein homogenes Erscheinungsbild.

Gleichförmigkeit der Masse:

Wie im Material- und Methodenteil bereits erwähnt, wurden die Kapseln einschliesslich der Kapselhülle gewogen. Danach wurde das durchschnittliche Gewicht der Kapselhüllen (93.35 mg, N=20) subtrahiert (Tabelle 5) und die einzelnen Kapselgewichte geprüft. Die Toleranzgrenze von 7.5 % wurde nur von zwei Kapseln nicht eingehalten, und zwar beide bei der Pulvermischung 3 (fette Markierung in Tabelle 5). Das Gewicht dieser Kapseln liegt aber in der 15 % Toleranzgrenze. Die Gleichförmigkeit der Masse entspricht folglich der PhEur Anforderung.

Kapsel Nr.	Kapselgewicht <i>B.serrata</i> Pulver (mg)	Kapselgewicht Pulvermischung 1 (mg)	Kapselgewicht Pulvermischung 3 (mg)	Kapselgewicht Granulat 3 (mg)
1	246	336	346	388
2	273	350	363	375
3	264	352	373	401
4	257	349	370	386
5	264	349	348	378
6	252	353	368	375
7	255	355	370	380
8	268	334	362	381
9	262	339	317	394
10	255	341	362	375
11	248	332	358	390
12	264	338	369	371
13	268	349	333	377
14	246	337	350	407
15	262	345	367	392
16	276	344	338	372
17	240	353	358	387
18	251	342	368	394
19	262	351	360	386
20	273	348	387	386
Mittelwert	259	345	358	384

Tabelle 5: Kapselnettogewicht von je 20 zufällig ausgewählten Kapseln der verschiedenen Zubereitungsformen (mg)

Zerfallszeit:

Die Zerfallszeit der Kapseln war unterschiedlich je nach Zubereitungsform. Die Kapseln mit Pulver zerfielen alle vollständig innerhalb von 10 min. Bei den Granulatkapseln zerfielen alle 6 Kapseln innerhalb von 25 min. Nach PhEur beträgt die maximale Zerfallszeit 30 min. Demnach besteht kein Nachteil der Granulatkapseln.

3.8. Dosisäquivalenz der Kapseln mit H15

Die Dosisäquivalenz der Kapseln mit den H15 Tabletten wurde dadurch bestimmt, dass der prozentuale KBA und AKBA Gehalt berechnet wurde. Das Pulver enthält einen KBA Gehalt von 0.96 %, der Gehalt an AKBA ist 0.95%. Der Anteil an KBA und AKBA im H15 Präparat ist 1.3, resp. 1.2 %*. Diese Daten wurden durch HPLC zu einem früheren Zeitpunkt ermittelt. Die H15 Tabletten haben ein Gewicht von 400 mg, woraus sich ein KBA Gehalt von 5.14 mg und ein AKBA Gehalt von 4.6 mg pro Tablette ergibt. Es wurde die Menge für die verschiedenen Zubereitungsformen berechnet, welche diesen Werten entspricht (Tabelle 6).

*H15 Tabletten enthalten 400mg Trockenextrakt aus *Boswellia serrata*. Das Lösungsmittel ist nicht bekannt. Die Extraktausbeute beträgt bei Lösungsmitteln, die KBA und AKBA möglichst vollständig extrahieren ca. 60 % (Rethage J.). Die Gehaltsangaben sind repräsentativ, da sie reproduzierbar sind.

H15	<i>B. serrata</i> Pulver (mg)	Pulvermischung 1 (mg)	Pulvermischung 3 (mg)	Granulat 3 (mg)
KBA: 5.14 mg	535.4	558.7	552.7	535.4
AKBA: 4.6 mg	484.2	505.5	500	484.2
Ø	509.8	532.1	526	509.8

Tabelle 6: Menge der verschiedenen Zubereitungsformen, welche die entsprechenden Gehalte an KBA und AKBA aufweisen (mg)

Von einer Basisdosierung von 3 x 1 H15 Tablette täglich ausgehend wurden die äquivalenten Dosen der unterschiedlichen Zubereitungsformen sowie die entsprechende Anzahl Kapseln berechnet (Tabelle 7).

Dosierung H15	Dosis/ Tag (mg)	Äquivalente Dosis der entsprechenden Zubereitung (mg)	Füllgewicht/ Kapsel (mg)	Anzahl Kapseln
3x 1 Tabl	1200	<i>B.serrata</i> Pulver: 1529	259	6
3x 1 Tabl	1200	Pulvermischung 1: 1596	345	4.6
3x 1 Tabl	1200	Pulvermischung 3: 1578	358	4.4
3x 1 Tabl	1200	Granulat: 1529	384	4

Tabelle 7: äquivalente Dosen der unterschiedlichen Zubereitungsformen und entsprechende Anzahl Kapseln im Vergleich zu einer Basisdosierung von H15

3.9. Rezeptur

Aufgrund der sehr guten Fließfähigkeit und einem hohen Kapselfüllgewicht wird die Herstellung eines Granulates vorgeschlagen. Zudem kann dadurch auf Hilfsstoffe verzichtet werden. Da der zeitliche Aufwand aber relativ gross ist, wird auch eine Pulvermischung empfohlen. Folgende Rezepturen werden vorgeschlagen:

Rezeptur 1:

Name des Arztes Adresse und Konkordatsnummer	
<hr/>	
Datum Name und Vorname des Patienten	
Rp <i>Olibanum indicum</i> pulvis Ph Eur 46g	
m.f. granulum aquosae ad capsulae CXX (Kapselgrösse 0)	
4x1 Kapsel täglich	

Anleitung:

46 g *Olibanum indicum* (*Boswellia serrata*) Pulver werden mit 10.5 g Wasser granuliert. Ein höherer Wassergehalt sollte vermieden werden, da das Granulat ansonsten zu feucht wird. Die Deagglomeration erfolgt über ein Sieb von 1 mm Maschenweite. Danach wird das Granulat ausgebreitet und über Nacht an der Luft bei RT getrocknet und anschliessend in die Kapseln abgefüllt.

Dosierung:

Als Basistherapie werden gemäss der in Kap. 3.8. beschriebenen Berechnung 4x1 Kapsel vorgeschlagen. Entsprechend den Beschwerden kann die Dosierung erhöht werden auf 4x2, bzw. 4x3 Kapseln.

Rezeptur 2:

Name des Arztes Adresse und Konkordatsnummer	
<hr/>	
Datum Name und Vorname des Patienten	
Rp <i>Olibanum indicum</i> pulvis Ph Eur 41.500 g Aerosil 0.215g Magnesiumstearatum 1.300g	
m.f. pulvis ad capsulae CXX (Kapselgrösse 0)	
5x1 Kapsel täglich	

Anleitung:

Die Pulvermischung wird nach Vorgabe eingewogen, gut durchmischt und abgefüllt. Da das *B. serrata* Pulver stark elektrostatisch ist, sollte darauf geachtet werden, dass nicht mit Gefässen aus Kunststoff gearbeitet wird. Vorzuziehen sind Metallgefässe.

Dosierung:

Als Basistherapie werden gemäss der in Kap. 3.8. beschriebenen Berechnung 5x1 Kapsel vorgeschlagen. Entsprechend den Beschwerden kann die Dosierung erhöht werden auf 5x2, bzw. 5x3 Kapseln.

3.10. Qualitätsprüfung

Als einfache Qualitätsprüfung werden folgende Methoden vorgeschlagen:

- Gleichförmigkeit der Masse
- Zerfallszeit
- Identitätsprüfung mit Dünnschichtchromatographie (DC)

Ein Beispiel für eine Identitätsprüfung mit DC ist Abbildung 3. Sie zeigt die verschiedenen Zubereitungsformen im Vergleich mit den Referenzsubstanzen KBA und AKBA. Die DC wurde nach der PhEur Monographie durchgeführt mit ein paar Änderungen bzgl. der aufgetragenen Menge:

<u>Bahn</u>	<u>aufgetragene Menge</u>
KBA:	3 µg
AKBA:	3 µg
<i>B.s</i> Pulver (2 Kapseln):	1 µg
Pulver 1 / 3 (je 3 Kapseln):	2 µg
Granulat (4 Kapseln):	3 µg

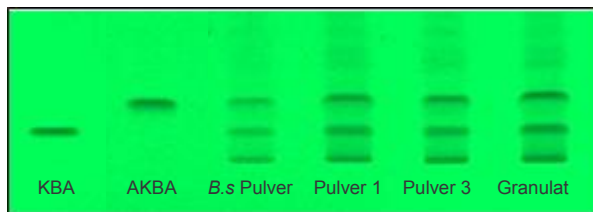


Abb. 3: DC Fingerprint der verschiedenen Zubereitungsformen, verglichen mit KBA und AKBA, 254 nm

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Erarbeitung einer Individualrezeptur für Weihrauchkapseln. Diese soll als Ersatz für das H15 Präparat eingesetzt werden können. Es wurden verschiedene Zubereitungsformen untersucht. Zur Verminderung der Elektrostatik des *B. serrata* Pulvers wurden Hilfsstoffe verwendet.

Die ausgewählten Pulvermischungen Nr. 1 und 3 zeigten eine leicht verbesserte Fliessfähigkeit gegenüber dem *B. serrata* Pulver. Der Unterschied ist allerdings gering, was durch den Hausnerfaktor angezeigt wird. Eine Verbesserung ist vor allem in Bezug zur Elektrostatik des Pulvers und der erhöhten Füllmenge pro Kapsel zu verzeichnen. In Bezug zur Kapselherstellung konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Pulvermischungen festgestellt werden.

Bei der Herstellung eines Granulates kann auf Hilfsstoffe verzichtet werden. Diese Zubereitungsform zeigt die beste Fliessfähigkeit, keine Elektrostatik und ein relativ hohes Füllgewicht. Der Aufwand ist aber zeitlich gesehen grösser als bei der Herstellung von

Pulvermischungen, unter anderem auch deswegen, weil das Granulat über Nacht getrocknet werden muss. Bei einer Trocknung im Ofen bilden sich Krusten. Optimal wäre der Vertrieb des Granulates durch eine Firma.

Aufgrund der Dosisäquivalenzprüfung und dem Hilfsstoffanteil werden zwei Rezepturen vorgeschlagen: erstens die Herstellung eines Granulates und zweitens die Pulvermischung Nr. 3. Diese Pulvermischung enthält weniger Aerosil als die Pulvermischung Nr. 1 (0.5 % statt 1 %). Ansonsten unterscheiden sich diese zwei Zubereitungsformen nicht. Als Basisdosierung werden 4x1 Granulatkapsel, bzw. 5x1 Pulverkapsel vorgeschlagen. Die berechnete tägliche Anzahl Pulverkapseln wäre 4.4. Mit 5 Kapseln wird die benötigte Menge sicher erreicht. Die berechneten Dosierungen beziehen sich auf die gemessenen KBA und AKBA Gehaltswerte (0.96 %, resp. 0.95 %) im *B. serrata* Pulver im Vergleich zu den klinisch geprüften H15 Tabletten. Da die von PhEur geforderten 1 % in anderen Mustern gemäss unseren Messungen nicht weit überschritten werden, kann man davon ausgehen, dass die berechneten Dosierungen für pharmakopöekonforme Droge repräsentativ sind.

4. Literatur

Europäische Pharmakopöe (Grundwerk 2005), 5.Ausgabe, Schweizer Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart

European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) – European Pharmacopoeia Commission, PA/PH/Exp. 13B/T (04) 13 COM: Indian frankincense (*Olibanum indicum*)

Rethage J., Meier B. (2006). Der Weihrauch – eine Übersicht. Phytotherapie (in press)

Rethage J.(2006). Extraction characteristics of *Boswellia serrata*. Laborbericht, Hochschule Wädenswil vom 5.7.2006