

11 Herstellung von Kapseln

Kapseln gehören zu den einzeldosierten Arzneiformen zum Einnehmen. Sie bestehen aus einer Kapselhülle und dem Füllmaterial als Kapselinhalt. Die rezepturmäßige Herstellung von Hartgelatinekapseln hat in letzter Zeit wieder vermehrt Bedeutung in der Apothekenpraxis erlangt. Häufig gibt es für den verordneten Wirkstoff kein relevantes Fertigarzneimittel in der gewünschten Dosierung. Dieser Umstand spielt vor allem in der pädiatrischen Anwendung eine Rolle.

Kapseln enthalten eine Einzeldosis an Wirkstoff und werden im Normalfall als Ganzes geschluckt. Bei der Therapie von Kindern kann die Kapsel auch geöffnet und der Inhalt in halbfester Nahrung verteilt werden.

11.1 Kapselhüllen

Hartkapselhüllen oder auch sogenannte „Leerkapseln“ werden in unterschiedlicher Größe, Farbe und Material angeboten. Da die Kapselhülle mit dem Inhalt zusammen eingenommen wird, handelt es sich dabei nicht um ein Packmittel, sondern um einen Bestandteil des Arzneimittels. Kapselhüllen müssen ebenso wie Ausgangsstoffe mit einem chargenbezogenen **Prüfzertifikat** erworben werden.

Kapselhüllen werden mit abnehmendem Volumen in der **Größe** 000 über die Größen 00, 0, 1 bis Größe 5 angeboten. Bei der rezepturmäßigen Herstellung haben die Kapselgrößen 0 und 1 mit dem vorgegebenen Volumen des Unterteils von 0,68 ml und 0,50 ml die größte Bedeutung. Die Hülle einer Steckkapsel besteht normalerweise aus Gelatine und Wasser (Hartgelatinekapsel) und kann durch das Weißpigment Titandioxid oder andere Farbpigmente eingefärbt sein. Am Ende der Herstellung wird der sichere Verschluss der Ober- und Unterteile grundsätzlich per Hand überprüft.

11.2 Füllmittel

Als Standardfüllmittel für Hartgelatinekapseln wird eine Mischung aus **99,5 Teilen Mannitol** und **0,5 Teilen Hochdispersem Siliciumdioxid** (Aerosil®) verwendet. Mannitol gehört chemisch gesehen zu den Zuckeralkoholen. Die Substanz ist nicht hygroskopisch und kann gut gelagert werden. Hochdisperses Siliciumdioxid erleichtert in 0,5%iger Konzentration die Vermahlung von Wirkstoffen in der Reibschale und verbessert das Fließverhalten des Pulvers.

Das Standardfüllmittel sollte in der Apotheke in ausreichender Menge bereits auf Vorrat hergestellt werden. Im NRF ist dies unter der Vorschrift S.38. genau beschrieben, zur Herstellung des Füllmittels ist dabei die Verwendung von **Mannitol 35** mit einer mittleren Teilchengröße von 50 µm vorgeschrieben. Die resultierende Schüttdichte des Füllmittels liegt dann zwischen 0,475 und 0,575 g/ml. Diese wird nach DAC Probe 21 bereits bei der Eingangsprüfung zur Identifikation von Mannitol 35 überprüft. Die angegebenen Werte für die Schüttdichte beziehen sich aber auf das in der Apotheke hergestellte Füllmittel und nicht

auf Mannitol 35 selbst. Zur Überprüfung der Identität wird also bereits Hochdisperses Siliciumdioxid 0,5 % dazugegeben.

Praxisbeispiel

Das Standardfüllmittel auf Basis von Mannitol 35 kann in einer glatten Schale durch bloßes Verrühren und Abschaben mit Pistill und Kartenblatt gemischt werden. Eine Verreibung in einer rauen Reibschale ist nicht erforderlich. Da die verwendete Schale beim Vermischen nur mit ungefähr 10 % ihres Schüttvolumens gefüllt sein soll, muss bei größeren Ansätzen mit Teilansätzen gearbeitet werden.

Fertig bezogen ist auch ein nicht NRF-konformes Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel erhältlich. Es hat dieselbe Zusammensetzung wie das Standardfüllmittel nach NRFS.38. Verwendet wird hier allerdings **Mannitol 60** und daher resultiert eine deutlich höhere Schüttdichte von über 0,7 g/ml. Um eine Schüttdichte vergleichbar zu Mannitol 35 zu erreichen, muss Mannitol 60 vor der Zugabe von Hochdisperses Siliciumdioxid in einer rauen Reibschale aufwendig zerkleinert werden.

Als Alternative zu Mannitol kann auch Mikrokristalline Cellulose als Füllstoff eingesetzt werden. Auch dazu gibt es mit dem **Cellulose-Siliciumdioxid-Füllmittel** (NRFS.54.) eine standardisierte Vorschrift. Im Gegensatz zur Mischung aus Mannitol und Siliciumdioxid ist das Füllmittel auch zur Verarbeitung von nicht mikrofein gepulverten Arzneistoffen geeignet. Die Teilchengröße der Substanzen muss dann annähernd im Bereich der Mikrokristallinen Cellulose (100 µm) liegen. Weiterhin kann das Cellulose-Siliciumdioxid-Füllmittel zur Herstellung von Kapseln aus Fertigarzneimitteln, die diesen Füllstoff bereits enthalten, eingesetzt werden.

Mit einer Mischung aus **Lactose und Hochdisperses Siliciumdioxid** ist im NRF unter der Vorschrift S.59. ein weiterer standardisierter Kapselfüllstoff zu finden. Lactose spielt als Füllstoff in der Pädiatrie eine wichtige Rolle. Die Substanz ist als Zweifachzucker osmotisch nur halb so aktiv wie der Zuckeralkohol Mannitol und führt daher zu weniger gastrointestinalen Beschwerden im noch unreifen Verdauungstrakt von Säuglingen.

Als Füllmittel für Kapseln können auch Glucose, Saccharose und Maisstärke infrage kommen. Als Fließregulierungsmittel wird auch bei diesen Feststoffen meist Hochdisperses Siliciumdioxid 0,5 % zugesetzt, teilweise auch Magnesiumstearat 0,3 %.

11.3 Kapselmaschine

11.3.1 Arbeiten mit der Kapselmaschine

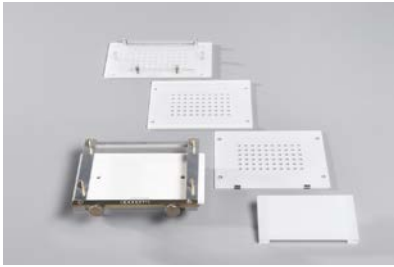
Apothekenüblich ist das aponorm®-Kapselfüllgerät für die Verarbeitung von maximal 60 Kapseln pro Arbeitsgang. Es besteht aus einem Metallrahmen und auswechselbaren Lochplatten aus Kunststoff für die gängigen Kapselgrößen.

Bei Abfüllung kleinerer Stückzahlen können die freien Löcher mit Klebestreifen verschlossen werden. Vor Beginn der Herstellung sollte immer das richtige Einlegen der Lochplatten geprüft werden. Der Buchstabe R und zusammenpassende Nummern müssen dabei rechts oben stehen.

Zum Befüllen steht das Kapselfüllgerät idealerweise auf einer dunklen abwischbaren Arbeitsunterlage, wodurch Pulverrückstände gut erkannt werden können.

Neben dem aponorm®-Kapselfüllgerät kann für die professionelle Kapselherstellung eine ProFiller®-Kapselmaschine zur Herstellung von Kapseln verwendet werden (siehe Video).

11.3.2 Ablaufschema: aponorm®-Kapselfüllgerät



Das Kapselfüllgerät besteht aus einer Lochplatte mit Deckel zum Abheben der Kapseloberteile, zwei Lochplatten zur Führung der Kapselunterteile, der Druckplatte und dem Grundgerät mit Andrückplatte zur Aufnahme der Plattensätze für verschiedene Kapselgrößen. Die Metallbeschläge dienen zum Feststellen der Schrauben (Kapseln werden arretiert = „eingeklemmt“).



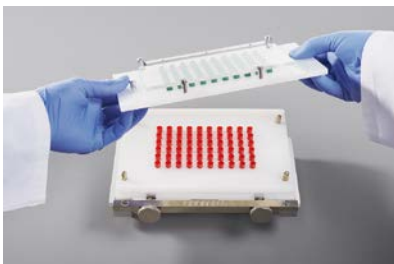
Die Darstellung zeigt die Reihenfolge des Zusammenbaus der Platten.



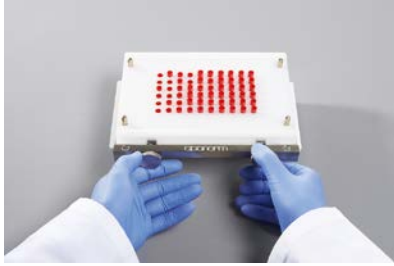
Um die Leerkapseln in das Kapselbrett einzusetzen, wird der Deckel des obersten Bauteils geöffnet. Der schmalere Teil der Leerkapseln wird zuerst in die Öffnungen gesteckt. Hierbei müssen saubere Einmalhandschuhe getragen werden.



Um die Kapseln zu öffnen, werden die Flügelschrauben festgezogen, wodurch sich zwei Platten gegeneinander verschieben und so die Unterseite etwas zusammengedrückt und im Kapselfüllgerät festgehalten werden.



Nun kann der oberste Teil abgehoben und zur Seite gelegt werden.



Im Anschluss müssen die Flügelschrauben wieder gelöst werden, damit für die Füllung das komplette Kapselvolumen zur Verfügung steht. Hierdurch rutschen die Unterteile auf den untersten Block.



Alle Kapseln sind eingesunken und schließen bündig mit der Oberkante der Lochplatte ab.

Noch mehr Infos

Das Video zeigt, wie Hartkapseln mit dem ProFiller®-Kapselfüll-System mit einer Pulvermischung befüllt werden.



11.4 Vorbereitung des Wirkstoffs

Nach Möglichkeit sollen Wirkstoffe als mikrofeine oder sehr feine Pulver bezogen werden. Ist dies nicht möglich, muss der Wirkstoff vor der eigentlichen Herstellung fein verrieben werden. Dabei kann Hochdisperses Siliciumdioxid (höchstens 1 % des Ansatzes) als Mahlhilfe dazugegeben werden. Die dabei verwendete Schale muss groß genug ausgewählt werden. Die zu verreibende Menge soll nicht mehr als 5 % des Füllvolumens der rauen Reibschale ausmachen.

Bei der rezepturmäßigen Herstellung von Kapseln kommt es unweigerlich zu Pulververlusten, die zu einer Gehaltsminderung der fertigen Arzneiform führen. Aus diesem Grund empfiehlt das NRF Produktionszuschläge, die sich auf den Wirkstoff beziehen:

- 5 % Wirkstoff-Produktionszuschlag grundsätzlich,
- 10 % Wirkstoff-Produktionszuschlag bei niedrig dosierten Kapseln unter 20 mg Wirkstoff,
- höhere Zuschläge nur bei standardisierten Vorschriften.

Nach dem Abwiegen des Wirkstoffs stellt sich die Frage nach der benötigten Menge an Füllmittel. Je nach gewählter Herstellungsmethode kann das Füllmittel ebenfalls abgewogen oder auch mit einem Messzylinder abgemessen werden.

11.5 Massenbasierte Herstellungsmethode

Früher wurden Kapseln in der Apothekenrezeptur fast ausschließlich nach der Messzylinder-methode hergestellt. Doch durch Umfüllen und Verreiben der Pulvermischung waren Pulververluste oft unvermeidlich.

Mittlerweile wird daher die sogenannte massenbasierte Herstellung favorisiert. Bei dieser Methode wird der Arzneistoff in einer glatten Schale, vorzugsweise aus Edelstahl, mit dem Füllmittel ohne Verreibung vermischt. Dafür müssen zunächst die benötigten Mengen an Wirkstoff und Füllmittel getrennt voneinander abgewogen werden. Die Methode wird auch als gravimetrische Herstellung bezeichnet.

$$\text{Masse}_{\text{Wirkstoff}} = \text{Wirkstoffdosis} \times f_E \times f_P \times \text{Anzahl der Kapseln}$$

Dabei bedeutet:

- Wirkstoffdosis: Masse an Wirkstoff pro Kapsel,
- f_E : Einwaagekorrekturfaktor des Wirkstoffs,
- f_P : Produktionszuschlag.

$$\text{Masse}_{\text{Füllmittel}} = m_{KI} \times \text{Anzahl der Kapseln} - \text{Masse}_{\text{Wirkstoff}}$$

Dabei bedeutet:

- m_{KI} : Masse Kapselinhalt.

Um diese Methode zur Herstellung anwenden zu können, muss unbedingt ein nach NRF standardisiertes Füllmittel eingesetzt werden. Die Masse an Kapselinhalt entspricht bei niedrigen Wirkstoffdosen der Nennfüllmasse dieses Füllmittels. Auf der Basis der für das Standardfüllmittel nach NRF S.38. festgelegten Schüttdichte ergeben sich für unterschiedliche Kapselgrößen bestimmte Füllmassen. In Kapseln der Größe 1 passen beispielsweise 0,275 g Füllmittel (■ Tab. 11.1).

Zur eigentlichen Herstellung wird Füllmittel in einer glatten Schale vorgelegt und der Wirkstoff dazugegeben. Die Pulvermischung wird unter mindestens dreimaligem Wechsel von Verrühren und Abschaben vermischt. Anschließend wird das restliche Füllmittel wieder unter dreimaligem Wechsel von Verrühren und Abschaben ergänzt. Nun können die Kapselunterteile ohne Druck mit der fertigen Pulvermischung befüllt werden. Der Überstand an Pulver soll gleichmäßig auf dem Kapselbrett verteilt werden. Durch eine leichte Erschütterung des Kapselfüllgeräts senkt sich das Pulver leicht ab und der Überstand an Pulver kann gleichmäßig in die Unterteile eingestrichen werden.

Noch mehr Infos

Dieses Video zeigt die Vorgehensweise bei der massenbasierten (gravimetrischen) Herstellung nach DAC.

