



Kapselherstellung in der Apotheke

ZL

Füllmittel

Neben dem Wirkstoff ist das Füllmittel essentieller Bestandteil der Kapselzubereitung, da das Volumen der Kapselhülle meist deutlich größer ist als das der Wirkstoffe.

Die Begriffe Füllmittel und Füllstoff werden häufig gleichgesetzt. Korrekterweise ist der Füllstoff die reine Substanz und das Füllmittel bereits die Mischung aus Füllstoff und Fließregulierungsmittel.

Fließregulierungsmittel

In der Regel wird Aerosil®, also hochdisperses Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel zu den Füllstoffen zugesetzt. Mit einer Partikelgröße von etwa 15 nm füllt es die Hohlräume zwischen den Füllstoffpartikeln aus und verbessert so deren Fließfähigkeit. Es kann zu allen Füllstoffen in einer Konzentration von 0,5 % zugesetzt werden. Eine Alternative stellt Magnesiumstearat dar, das aber eher selten genutzt wird.

Gebräuchliche Füllstoffe und ihre Eigenschaften

Mögliche Füllstoffe sind:

- Mannitol
- Lactose-Monohydrat
- Mikrokristalline Cellulose
- Wasserfreie Glucose und Glucose-Monohydrat
- Saccharose
- Maisstärke, Kartoffelstärke und Reisstärke

Als Standardfüllmittel wird Mannitol verwendet. Es bietet eine hohe Verträglichkeit und ist nicht hygroskopisch. Aufgrund der osmotischen Aktivität ist es für Früh- und Neugeborene nur mit Vorsicht einzusetzen. Die isoosmotische Konzentration beträgt etwa 5 %, daher sollte mindestens die 20fache Menge des Kapselinhaltes an Flüssigkeit bei der Einnahme zugesetzt werden. Bei pädiatrischen Kapseln zum Ausfüllen ist dieser Hinweis an die Eltern sinnvoll.

Mannitol 35

Der standardisierte Füllstoff „Mannitol 35“ ist polydispers, enthält also Partikel verschiedener Größe mit einem hohen Anteil an mikrofein gepulverter Substanz. Die mittlere Teilchengröße beträgt 50 µm. Nach Zusatz von Siliciumdioxid erfüllt es die Anforderungen des standardisierten Füllmittels der Stammzubereitung NRF S.38. (Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel), das eine Nennschüttdichte von etwa 0,5 g/ml aufweist. Unter Einsatz von Mannitol 35 kann die gravimetrische Methode angewendet und die Kapseln massebasiert hergestellt werden.

Bei der Kapselherstellung mit Mannitol-haltigem Füllmittel ist das Mannitol 35 zu bevorzugen. Durch die geringe mittlere Teilchengröße bei zugleich polydisperssem Charakter kann eine homogene Mischung aus Füllmittel und Wirkstoff erzielt werden. So kann eine ausreichend gute Wirkstoffverteilung in der Kapsel gewährleistet werden. Der Wirkstoff sollte daher möglichst in mikronisierter Form eingesetzt werden.

(siehe <https://www.zentrallabor.com/pdf/1-Kapselherstellung-Ausgangssubstanz.pdf>).



Kapselherstellung in der Apotheke

Füllmittel



ZL

DAC-Probe 21

Als In-Prozess-Kontrolle des standardisierten Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittels NRF S.38. sollte die Schüttdichte der Mischung bestimmt werden. Beschrieben ist die Prüfung in der DAC-Probe 21. Mit Hilfe eines Pulvertrichters wird das Volumen einer definierten Masse an Füllmittel ermittelt und daraus die Dichte des Füllmittels bestimmt. Für den Einsatz bei der massebasierten Herstellungsmethode muss die gemessene Schüttdichte etwa der Nennschüttdichte des standardisierten Füllmittels von 0,5 g/ml entsprechen und zwischen 0,475 und 0,575 g/ml liegen.

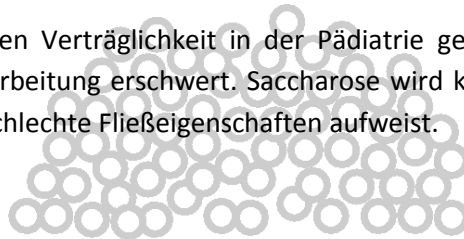
Weitere Füllstoffe

Bei der Verwendung von Lactose als Füllstoff muss darauf geachtet werden, dass Wechselwirkungen mit Stickstoff-haltigen Wirkstoffen bestehen können. Grund hierfür ist die Maillard-Reaktion bei der Aminverbindungen mit reduzierenden Substanzen wie der Lactose reagieren. Beispiele für inkompatible Wirkstoffe sind Amphetamin, Lysin und Lisinopril. Zu beachten ist auch eine mögliche Lactose-Intoleranz des Patienten, wobei im Unterschied zu der genetisch bedingten Intoleranz bei einer erworbenen Lactose-Intoleranz die geringe Füllmittel-Menge in der Kapsel häufig toleriert wird.

Mikrokristalline Cellulose spielt eher eine untergeordnete Rolle bei der Kapselherstellung. Bisher ist unklar, ob eine Partikelaufnahme an der Darmschleimhaut durch Pinozytose zu Unverträglichkeiten führt.

Maisstärke und Kartoffelstärke besitzen eine gute Verträglichkeit. Durch die hohe Hygroskopizität weisen die Substanzen aber eine schlechte Fließfähigkeit auf. Die mikrobielle Belastung der Naturstoffe sollte im Prüfzertifikat kontrolliert und mit den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) abgeglichen werden. Die Akzeptanzwerte der mikrobiellen Verunreinigung finden sich in den jeweiligen Monographien des einzelnen Stärketyps.

Glucose wird wegen seiner hohen Verträglichkeit in der Pädiatrie geschätzt, es besitzt aber schlechte Fließeigenschaften, was die Verarbeitung erschwert. Saccharose wird kaum als Füllstoff eingesetzt, da es hygroskopisch ist und ebenfalls schlechte Fließeigenschaften aufweist.



Quellen

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, I.9 Kapseln

Neues Rezeptur Formularium: NRF-Rezepturhinweise: Kapseln. Stand: 28.02.2018. URL https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=817, Lesedatum 25.07.2018.

Ph. Eur. 9, Hochdisperses Siliciumdioxid 9.0/0434.

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, DAC Probe 21.

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.)

Potschadel, J., Hartkapseln, Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2018.

Ph. Eur. 9, Maisstärke 9.0/ 0344.