

## Herstellungsverfahren

Zur Herstellung von pulvergefüllten Hartkapseln kann die Festlegung der Ansatzmenge von Wirkstoff und Füllmittel entweder volumetrisch oder massebezogen erfolgen. Hieraus ergeben sich verschiedene Methoden zur Kapselherstellung: Gravimetrische Methode, Kalibrier- und Volumenergänzungsmethode. Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) enthält keine Vorgaben, welche Herstellungsmethode grundsätzlich durchzuführen ist. Im Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF finden sich die zur Verfügung stehenden Methoden, die in den folgenden Beiträgen übersichtlich dargestellt werden sollen.

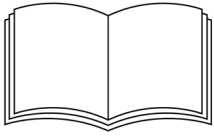
### Gravimetrische Methode zur massebasierten Ansatzmengenfestlegung

Die in Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF beschriebene gravimetrische Methode basiert auf der Verwendung von standardisiertem Füllmittel mit einer definierten Schüttdichte. Die benötigte Masse an Füllmittel ist somit prinzipiell aus der bekannten Dichte und den Volumina der Kapselunterteile berechenbar. So kann neben dem Wirkstoff auch die benötigte Menge an Füllmittel bequem auf der Waage abgewogen werden.

Voraussetzung ist die Verwendung des standardisierten Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittels (NRF S.38.), das eine Nennschüttdichte von etwa 0,5 g/ml aufweist (siehe [https://www.zentrallabor.com/pdf/8-Kapselherstellung\\_Fuellmittel.pdf](https://www.zentrallabor.com/pdf/8-Kapselherstellung_Fuellmittel.pdf)). Angaben zur Nennfüllmasse der jeweiligen Kapselgröße und weitere Hinweise sind im NRF-Rezepturhinweis „Kapseln“ und in der unter den DAC/NRF-Tools zu findenden „Rechenhilfe Kapseln“ aufgeführt.

Die seit 2016 publizierte gravimetrische Methode bietet den Vorteil, dass Pulververluste durch Umfüllvorgänge, wie sie in den volumetrischen Methoden auftreten können, vermieden werden. Durch den Einsatz des standardisierten Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittels (NRF S.38.) kann das Erreichen einer homogenen Mischung aus Füllmittel und Wirkstoff erleichtert werden. Das enthaltene Mannitol 35 kann durch die geringe mittlere Teilchengröße bei zugleich polydisperssem Charakter die Mischgüte verbessern und zu einer guten Wirkstoffverteilung in den Kapseln führen.

In einer vergleichenden Studie von DAC/NRF und ZL mit in Apotheken hergestellten Kapseln mit niedrigen Dosierungen zeigte die gravimetrische Methode bei der Endproduktprüfung hinsichtlich der Wirkstoffverteilung leichte Vorteile gegenüber der Messzylindermethode B. Die Ergebnisse wurden anhand des Akzeptanzwertes (AV-Wert) gemäß Ph. Eur. 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen beurteilt.



## Herstellungsverfahren

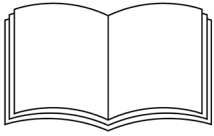
### Übersicht über die Herstellungsschritte: Gravimetrische Methode



- **Berechnung der Wirkstoffmasse**
  - Berücksichtigung von Produktionszuschlägen, Einwaagekorrekturfaktor und ggf. Korrekturfaktor für die Wirkstoff-Siliciumdioxid-Vorverreibung
- **Berechnung der benötigten Füllmittelmasse**
  - Unter Verwendung der vorgegebenen Nennfüllmasse der jeweiligen Kapselgröße
- **Getrennte Wägung von Wirkstoff und Füllmittel**
  - Analysenwaage (Feinwaage) zur Wägung einsetzen
  - Verwendung von geeigneten Einwaagehilfsmitteln (z.B. gefärbte Wägeschälchen aus Polystyrol)
- **Mischtechnik mit mind. 3 – maligem Wechsel von Rühren und Abschaben pro Mischvorgang**
  - Maximal das 10-fache der Wirkstoffmasse an Füllmittel in die Schale vorlegen, den gesamten Wirkstoff dazugeben, mischen und vollständig oder anteilig mit Füllmittel aufstocken
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**

### Kalibriermethode zur volumenbasierten Ansatzmengenfestlegung (Messzylindermethode A und B)

Bei der Kalibriermethode, die auch Messzylindermethode genannt wird, erfolgt die Festlegung der benötigten Menge über das Volumen mit Hilfe des Messzylinders. Hierzu wird zunächst das Kalibriervolumen für den Kapselansatz vorzugsweise rechnerisch ermittelt.



## Herstellungsverfahren

### Berechnung des Kalibriervolumens

Die Berechnung erfolgt auf der Basis der DAC-Monographie K-145 „Kapselhüllen“, die die Nennvolumina von Kapselunterteilen für die verschiedenen Kapselgrößen auflistet. Kapselhüllen der Größe 1 haben beispielsweise ein Nennvolumen von 0,5 ml.

Für das Kalibriervolumen des Ansatzes gilt folglich:

$$V(K) = x \cdot V(\text{nominal})$$

$V(K)$  = Kalibriervolumen des Ansatzes

$x$  = Anzahl Kapseln für den Ansatz

$V(\text{nominal})$  = Nennvolumen eines Kapselunterteils  
(s. Tabelle DAC-Monographie K-145)

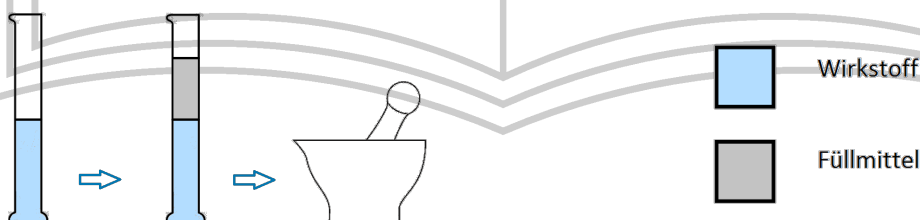
Diese Berechnung ist ausreichend genau, sodass die zeitaufwendige experimentelle Ermittlung des Kalibriervolumens in der Regel entfallen kann.

Das Volumen des genutzten Messzylinders sollte maximal das 2,5-fache des erhaltenen Kalibriervolumens betragen.

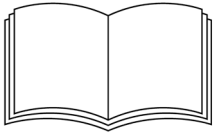
### Messzylindermethode A

Bei Kapseln mit einem hohen Wirkstoffanteil kann die Messzylindermethode A gemäß Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF empfohlen werden. Ein hoher Wirkstoffanteil liegt vor, wenn das Volumen des Wirkstoffs mehr als die Hälfte des Kalibriervolumens einnimmt.

#### Übersicht über die Herstellungsschritte: Messzylindermethode A



- **Vorbereitung des Wirkstoffs**
  - Ggf. Versetzung mit 0,5 % Hochdispersen Siliciumdioxid zur Verbesserung der Fließfähigkeit
- **Einfüllung der Wirkstoff-Aerosil-Mischung in den Messzylinder**
  - Lockeres Einfüllen
- **Auffüllung mit Füllmittel auf das gesamte Kalibriervolumen (100 %)**
- **Homogenisierung von Wirkstoff und Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**



## Herstellungsverfahren

### Messzylindermethode B

Nimmt der Wirkstoffanteil nun weniger als die Hälfte des Kalibriervolumens ein, sollte zur volumetrischen Kapselherstellung die Messzylindermethode B genutzt werden. Die Messzylindermethode B unterscheidet gemäß Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF zwei Fälle. Vereinfacht ausgedrückt wird Fall 1 bei sehr niedrig dosierten Kapseln angewendet, Fall 2 in den ansonsten unter Methode B fallenden Kapselzubereitungen mit etwas höheren Dosierungen.

#### Fall 1:

Masse der Wirkstoff-  
Rezeptursubstanz im Ansatz  $< 0,1 * \text{Masse Füllmittel für das Kalibriervolumen}$

#### Fall 2:

Masse der Wirkstoff-  
Rezeptursubstanz im Ansatz  $\geq 0,1 * \text{Masse Füllmittel für das Kalibriervolumen}$

Sofern die Masse des Wirkstoffs weniger als ein Zehntel derjenigen Masse des Füllmittels ausmacht, die dem Kalibriervolumen entspricht, kann Fall 1 angewendet werden. Die benötigte Wirkstoffmasse kann direkt mit der darauf bezogenen 10-fachen Füllmittelmasse gemischt werden, ohne dass die Mischung das Kalibriervolumen überschreitet, im nächsten Schritt kann dann das fehlende Volumen bis 100 % ergänzt werden.

Bei Fall 2 ist die Wirkstoffmenge zu groß, um mit der beschriebenen Vereinfachung zu arbeiten, weshalb Füllmittel und Wirkstoff getrennt in den Messzylinder gegeben werden.

#### Beispiel für die Anwendung von Fall 1 der Messzylindermethode B:

Das ermittelte Kalibriervolumen beträgt 30 ml.

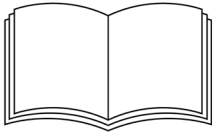
Das Füllmittel besitzt eine Schüttdichte von 0,5 g/ml.

Das Kalibriervolumen wird von folgender Masse des Füllmittels eingenommen:

$$30 \text{ ml} * 0,5 \text{ g/ml} = 15,0 \text{ g}$$

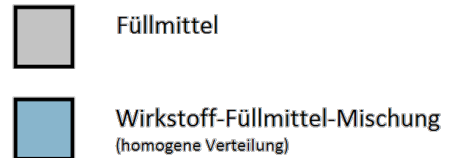
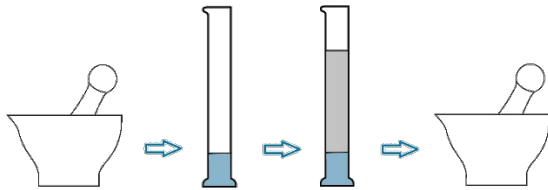
**10 %** dieser Füllmittelmasse sind folglich 1,5 g

Sobald also weniger als **1,5 g** an Wirkstoff für die geplante Kapselanzahl benötigt werden, kann Fall 1 angewendet werden. Dosierungen von bis zu **25 mg** Wirkstoff pro Kapsel fallen bei 60 herzustellenden Kapseln in der Regel unter die beschriebene Anwendung.



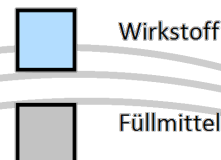
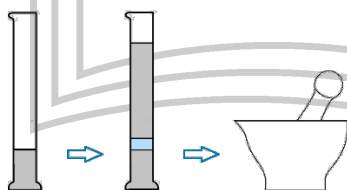
## Herstellungsverfahren

### Übersicht über die Herstellungsschritte: Messzylindermethode B – Fall 1 (sehr niedrige Dosierungen)

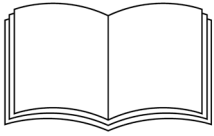


- **Aufstockende Mischung des Wirkstoffs mit der maximal 10fachen Masse des Füllmittels**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Einfüllung der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung in den Messzylinder**
  - Das Kalibriervolumen wird nicht überschritten
- **Auffüllung mit Füllmittel auf das gesamte Kalibriervolumen (100 %)**
- **Homogenisierung der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung mit dem restlichen Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**

### Übersicht über die Herstellungsschritte: Messzylindermethode B – Fall 2 (niedrige Dosierungen)



- **Einfüllung eines kleinen Anteils des Füllmittels in den Messzylinder**
  - Etwa 25 % des Kalibriervolumens
- **Zugabe des Wirkstoffs in den Messzylinder und Auffüllung mit Füllmittel auf das gesamte Kalibriervolumen**
- **Homogenisierung von Wirkstoff und Füllmittel**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**



## Herstellungsverfahren

### Volumenergänzungsmethode zur volumenbasierten Ansatzmengenfestlegung

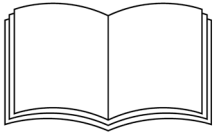
Bei der Volumenergänzungsmethode wird die benötigte Füllmittelmenge experimentell durch Auffüllung der Kapselunterteile mit Wirkstoff und Füllmittel ohne Berücksichtigung einer gleichmäßigen Wirkstoffverteilung ermittelt.

**Übersicht über die Herstellungsschritte: Volumenergänzungsmethode**

- **Herstellung eines Konzentrats aus Wirkstoff und einem Anteil des benötigten Füllmittels bei gegenüber dem Wirkstoffanteil überwiegendem Füllmittelanteil**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Einfüllung des Wirkstoff-Füllmittel-Konzentrats bzw. des pulverisierten Wirkstoffanteils in die Kapselmaschine**
- **Auffüllung der Kapselunterteile mit zusätzlichem Füllmittel unter leichtem Aufklopfen**
  - Geringfügige Überfüllung der Kapselunterteile
- **Ausschütten der Kapselunterteile und Überführung in eine glatte Schale**
  - Empfehlung: Nutzung eines farbigen Papiers
- **Homogenisierung der Wirkstoff-Füllmittel-Menge**
  - Verwendung einer glatten Schale für den Mischvorgang
- **Befüllung der Kapselunterteile in der Kapselmaschine mit der Wirkstoff-Füllmittel-Mischung**

### Lösemethode

Die Lösemethode sollte nur bei standardisierten Rezepturen oder nach einer Validierung zur Anwendung kommen, weshalb auf eine Übersicht der Herstellungsschritte verzichtet wird. Grundlage ist ein flüchtiges Lösungsmittel, in dem der Wirkstoff gelöst wird. Durch Verdunstung des Lösungsmittels wird der Wirkstoff im Füllmittel verteilt (siehe Kapitel I.9. Kapseln des DAC/NRF).



## Herstellungsverfahren

### Übersicht der Kapselherstellungsmethoden

Je nach Herstellungsprinzip kann die Kapselherstellung sowohl masse- als auch volumenbasiert erfolgen. Die unterschiedlichen Methoden sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Kapselherstellungsmethoden

Prinzip	Herstellungsverfahren	Anwendung	Nicht geeignet
<b>Massebasiert</b> 	<b>Gravimetrische Methode</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Niedrig dosierte Kapseln</li><li>Standardisiertes Füllmittel mit definierter Schüttdichte</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Herstellung aus Fertigarzneimitteln</li><li>Nichtstandardisiertes Füllmittel</li></ul>
<b>Volumenbasiert</b> 	Kalibriermethoden: <b>Messzylinder-methode A:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Volumen des Wirkstoffs beträgt <b>mehr</b> als die Hälfte des Kalibriervolumens</li></ul>	
	<b>Messzylinder-methode B:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Volumen des Wirkstoffs beträgt <b>weniger</b> als die Hälfte des Kalibriervolumens</li></ul>	
<b>Volumenbasiert</b> 	<b>Volumen-ergänzungsmethode</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Unabhängig von der Wirkstoffdosierung</li></ul>	
<b>Volumen- oder massebasiert</b>	<b>Lösemethode</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nur für standardisierte Rezepturen</li></ul>	

### Quellen

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, I.9. Kapseln. Stand 2020/2

Neues Rezeptur Formularium: NRF-Rezepturhinweise: Kapseln. Stand: 16.06.2020.

URL [https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf\\_id=817](https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=817), Lesedatum 25.02.2021.