

Hartkapseln

Ein Leitfaden für die Herstellung
in der Apotheke

Julia Potschadel



Govi

e
book



Hartkapseln

Ein Leitfaden für die Herstellung in der Apotheke

Julia Potschadel

ISBN 978-3-7741-1369-5 (eBook: ISBN 978-3-7741-1383-1)

Copyright © 2018 Govi (Imprint)

in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH

Apothekerhaus Eschborn, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn

avoxa.de, govi.de

Alle Rechte vorbehalten.

Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotografie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Titel: © catenarymedia-iStockphoto

Satz: Fotosatz H. Buck, Kumhausen

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis Die Broschüre fasst in handlicher Form die wesentlichen Dinge zur Herstellung von Hartkapseln in der Apotheke zusammen. Der Leitfaden dient als Einstieg in die Materie; die Ausführungen sind nicht rechtsverbindlich. Für Detailfragen sind die Gesetze, Verordnungen und Richtlinien im Original heranzuziehen. Alle Daten wurden mit größter Sorgfalt zusammengestellt. Alle Angaben sind ohne Gewähr, eine Haftung ist ausgeschlossen.

Die überwiegende Verwendung der männlichen Form (z. B. Apotheker) geschieht ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit und stellt keine Diskriminierung dar.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	9
Einleitung	10
1 Charakteristika der Hartkapselhüllen	11
1.1 Gelatine, HPMC, Farbstoffe und Co	11
1.2 Größen, Füllvolumina, Nennmassen und die Auswahl der Kapselhüllen	12
1.3 Inkompatibilitäten	14
2 Füllmittel zur Kapselfüllung	16
2.1 Füllstoffe	16
2.1.1 Mannitol und Mannitol 35	17
2.1.2 Laktose	18
2.1.3 Mikrokristalline Cellulose (MCC)	18
2.1.4 Maisstärke	19
2.2 Fließregulierungsmittel	19
2.2.1 Hochdisperses Siliciumdioxid	19
2.3 Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel, NRF S.38	20
2.3.1 Eigenherstellung	20
2.3.2 DAC-Probe 21	22
2.3.3 Berechnung der Schüttdichte	24
2.3.4 Pulvermischungen als Defekturarzneimittel	25
2.3.5 Aufbrauchfristen auf Vorrat hergestellter Füllmittel	25
2.3.6 Bedeutung der Schüttdichte	25
2.3.7 Nennvolumen und Nennmasse	26
2.3.8 Einfluss von Siliciumdioxid auf die Nennmasse und die Schüttdichte	27
2.3.9 Korngröße und Entmischungstendenzen	27

3 Wirkstoffe	28
3.1 Interpretation der Verordnung	28
3.2 Verwendung von freier Base oder Salz	31
3.3 Wirkstoffwahl und Therapiesicherheit	31
3.4 Einwaagekorrektur	32
3.5 Mindergehalte vermeiden – Arbeiten mit Wirkstoffzuschlag	35
3.6 Kapseln aus Tabletten	37
3.6.1 Herstellung einer Stammverreibung aus zerkleinerten Tabletten	38
3.6.2 Füllmittelwahl	40
4 Herstellung	41
4.1 Kapselbretter	41
4.1.1 Das aponorm® Kapselbrett	43
4.1.2 Fagron Capsicards® System	44
4.1.3 ProFiller®	45
4.1.1 Vor- und Nachteile der verschiedenen Kapselbretter	46
4.2 Grundlagen: Umgang mit dem Kapselfüllbrett	47
4.2.1 Zu wenig Pulver – was nun?	52
4.2.2 Zu viel Pulver – was nun?	54
4.3 Hygiene, Arbeitsschutz und Kreuzkontamination	54
4.4 Richtig wiegen	55
4.5 Raue oder glatte Schale? – Beurteilung der Mischgüte	57
4.6 Methoden zur Bestimmung der Ansatzmengen	58
4.6.1 Bestimmung des Kalibriervolumens und der Nennmasse	59
4.6.2 Ergänzungsmethode	60
4.6.3 Gravimetrische Methode	61
4.6.4 Kalibriermethoden / Messzylindermethoden A und B des DAC/NRF	64
4.7 Pellets in Kapseln	67
4.8 Lösemethode	68
4.9 Kapseln mit schmelzbarem Füllgut	69
5 Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)	70

6 Inprozess- und Endkontrollen	71
6.1 Homogenität	71
6.2 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	72
6.3 Ph. Eur.: Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen	73
6.3.1 Durchführung der Prüfung auf Gleichförmigkeit nach Ph. Eur.	74
6.4 DAC/NRF: Masseverlust, Masseneinheitlichkeit, Masserichtigkeit	76
6.4.1 Masseverlust	76
6.4.2 Masseneinheitlichkeit	77
6.4.3 Masserichtigkeit	78
7 Defekturherstellung und Defekturprüfung	79
8 Gebrauchsanweisung und Art der Anwendung	82
8.1 Öffnen der Kapseln und Suspensieren des Inhalts	84
9 Kennzeichnung von Rezepturen nach § 14 ApBetrO	86
10 Verpackung und Verwendbarkeitsfrist	89
11 Typische Fehler und deren Vermeidung	90
12 Umstellen von Kapseln auf Suspensionen und umgekehrt	92
Verwendete und ergänzende Literatur	93
Glossar	94
Stichwortverzeichnis	95

Vorwort

Das Herstellen individuell verordneter Steckkapseln zur oralen Anwendung erfordert pharmazeutisches Know-how und handwerkliches Geschick. In diesem Leitfaden sind die einzelnen Herstellungsschritte detailliert beschrieben. Praxistipps, Hilfestellungen für die Dokumentation und nützliche Checklisten unterstützen den gesamten Prozess, von der Interpretation der Verordnung bis hin zu den passenden Hinweisen bei der Abgabe des Arzneimittels. So gelingt es, Kapseln effizient, sicher und in hoher Qualität herzustellen.

Das Europäische Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) schreibt für Kapselrezepturen ebenso wie für andere Arzneiformen eine Sicherung der Qualität des Endprodukts durch den Einsatz validierter Methoden vor. Das Ziel der Validierung ist es zu belegen, dass die gewählten Methoden zur Herstellung und Prüfung zuverlässig sind und die Rezepturartzeimittel mit gleichbleibend hoher Qualität produziert werden. Diese Methoden sind nach der Apothekenbetriebsordnung schriftlich in der Herstellungs- und in der Prüfanweisung zu beschreiben und deren Einhaltung ist durch die Dokumentation im Herstellungsprotokoll transparent und nachvollziehbar zu belegen. Im Europäischen Arzneibuch finden sich zudem geeignete Prüfmethode, die in der Apotheke vor der Freigabe durchzuführen sind. Das DAC/NRF (Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium) bietet eine Sammlung standardisierter Herstellungs- und Prüfmethode in Anlehnung an das Europäische Arzneibuch, die von der Apotheke übernommen werden beziehungsweise von der Apotheke an den eigenen Betrieb angepasst werden können. So begleitet das DAC/NRF die Rezepturherstellung von Beginn an. Als Grundlage für den hier vorliegenden Leitfaden dienen das Europäische Arzneibuch in der Fassung 8.8, das DAC/NRF in der Fassung 2017/1 sowie weitere Standardwerke der Galenik, die dem Anhang zu entnehmen sind. Ebenfalls wurden aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse und Überlegungen sowie die langjährige Praxiserfahrung der Autorin als Dozentin und Apothekerin miteinbezogen. Da es selten nur einen Weg gibt, ein qualitativ hochwertiges Rezepturartzeimittel herzustellen, finden sich in diesem Leitfaden teilweise mehrere Vorschläge zur Herangehensweise an eine Kapselrezeptur. Zur Beurteilung, welche Methode in Ihrem aktuellen Rezepturfall sinnvoll ist und ob gegebenenfalls eine Anpassung der Methode erfolgen muss, wird grundsätzlich der Hintergrund erläutert und eine Einschätzung der Praxistauglichkeit im Apothekenalltag aus Sicht der Autorin gegeben.

Grundsätzlich ist also festzuhalten, dass auch andere als die hier erwähnten Methoden erlaubt sind, sofern die Qualität des Endprodukts den Arzneibuchanforderungen entspricht. Als rechtlich bindende Grundlage dient dabei das Europäische Arzneibuch in der jeweils aktuellsten Fassung.

Dr. Julia Potschadel

Pulheim, im Oktober 2017



Einleitung

Steckkapseln sind eine bekannte und beliebte orale Arzneiform, deren Anwendung den meisten Patienten aus dem Bereich der Fertigarzneimittel geläufig ist. Industriell gefertigte Hartkapseln können – neben Pulvern – auch Granulate, Pellets oder Minitabletten enthalten und werden nicht nur oral, sondern beispielsweise auch für vaginale Anwendungen oder Pulverinhalationen eingesetzt.

In der Apotheke können Kapseln mit einem individuell auf den Patienten abgestimmten Wirkstoffgehalt hergestellt werden. Individuelle Dosierungen werden besonders in der Pädiatrie angewendet. Meist verordnet der Arzt zur Dosisfindung Kapselrezepturen in unterschiedlicher Stärke. Für jede Stärke ist ein neues Rezepturarzneimittel anzufertigen.

Neben der Verarbeitung von reinen Wirkstoffen und Stammverreibungen können in Kapseln auch Fertigarzneimittel flexibel für einen Patienten verdünnt werden. Da Kapseln zu den festen und damit wasserfreien Rezepturarzneimitteln zählen, sind sie lange lagerfähig und relativ unempfindlich gegenüber Zersetzung und mikrobiellen Qualitätsminderungen. Auch Inkompatibilitäten kommen meistens eher verzögert zum Tragen.

Häufig handelt es sich bei Steckkapselrezepturen um abgeteilte Pulver, bei denen der Inhalt der Kapseln nach dem Öffnen und Entleeren suspendiert verabreicht wird. So können auch Patienten mit Schluckbeschwerden oder Ernährungs sonden durch Kapselrezepturen mit Medikamenten versorgt werden. Die Kapselhülle dient in diesem Fall als Primärpackmittel. Neben Pulvern, Pellets und Presslingen sind auch schmelzbare Füllgüter möglich.

Um die Therapiesicherheit sowie die richtige Dosierung und damit den Therapieerfolg für die Patienten zu gewährleisten, müssen die verarbeiteten Pulver homogen vorliegen und vollständig sowie gleichmäßig auf alle Kapseln verteilt werden. Die hierzu benötigte Füllmenge hängt maßgeblich von den Eigenschaften des zu verkapselnden Füllguts ab, also des Wirkstoffs beziehungsweise der Wirkstoffmischung.

Die Korngröße und die davon abhängenden Faktoren wie Fließverhalten und Schüttvolumen haben den größten Einfluss auf die benötigte Füllmenge. Eine experimentelle Bestimmung des Füllvolumens beziehungsweise der Füllmasse ist daher häufig sinnvoll und sollte jeder ersten Kapselfüllung mit einem neuen Wirkstoff und gegebenenfalls einer neuer Charge Füllmittel vorangehen.

Da Pulver leicht aufgewirbelt und damit eingeatmet werden können, sollten sowohl bei der Herstellung als auch bei der Verabreichung des Inhalts geöffneter Kapseln im Rahmen der Arbeits- als auch Angehörigensicherheit einige Regeln beachtet werden.

1 Charakteristika der Hartkapselhüllen

1.1 Gelatine, HPMC, Farbstoffe und Co

Hartkapselhüllen bestehen in den meisten Fällen aus tierischer, meist aus Schweinen gewonnener Gelatine, Wasser und gegebenenfalls Farbstoffen. In den letzten Jahren wird zudem immer häufiger HPMC (Hypromellose bzw. Hydroxypropylmethylcellulose, ein Cellulosederivat) anstelle der Gelatine verwendet. HPMC bietet eine pflanzliche Alternative für Personen, die auf tierische Produkte im Allgemeinen verzichten möchten oder ausschließlich Produkte zu sich nehmen, die kosher oder halal sind. Beide Stoffe sind für den Menschen gut verträglich und zählen zu den indifferenten Substanzen. Ohne besondere Überzüge lösen sich sowohl HPMC- als auch Gelatinekapseln in der Magensäure und in Wasser zügig auf.

Neben durchsichtigen Kapselhüllen können unterschiedlich eingefärbte Kapselhüllen bezogen werden. Die vom DAC/NRF bisher als Standard empfohlenen weiß-opaken Kapselhüllen sind mit Titandioxid eingefärbt, so dass das verkapselte Pulver vor Licht geschützt ist. Zu den gängigen Farbstoffen zählen besonders die verschiedenen Eisenoxide. Die unterschiedlichen Farben dienen vor allem dem Schutz vor Verwechslung von zwei oder mehr Rezeptur- arzneimitteln. Für Kapseln die geöffnet und deren Inhalt entleert wird, werden durchsichtige Kapselhüllen empfohlen, da hier die vollständige Entleerung durch den Anwender leicht festzustellen ist.

In Hartkapselhüllen ist grundsätzlich ein geringer Wasseranteil vorhanden. Dieser sollte bei Gelatinekapseln zwischen 13 Prozent und 16 Prozent liegen. Ein zu geringer Wasseranteil oder eine zu trockene Lagerung der Kapseln kann sie spröde und damit weniger belastbar machen. Ein zu hoher Wasseranteil oder eine feuchte Lagerung lässt sie weich und klebrig werden. Befüllt man Kapseln mit hygroskopischen Stoffen, so werden die Kapselhüllen mit der Zeit spröde. Entsprechend können Hartkapseln auch nicht mit wasserhaltigen Mischungen gefüllt werden, da das die Hüllen aufweichen würde. HPMC-Kapseln haben einen geringeren Wasseranteil und sind weniger hygroskopisch als Kapselhüllen aus Gelatine.

Die Ausgangsstoffe pharmazeutisch eingesetzter Hartkapselhüllen müssen grundsätzlich – wie alle Arzneimittelgrundstoffe auch – den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches und anderen Regelungen entsprechen. Hartkapselhüllen sind nach Wareneingang und vor der Verwendung nach Arzneibuch auf Identität zu prüfen.

Praxistipp:

Mehr Informationen finden Sie online unter www.dac-nrf.de im DAC/NRF-Rezepturhinweis „Kapseln“.