



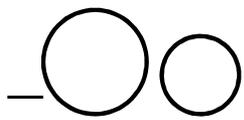
# Herstellung und Prüfung von Kapseln

1. Februar 2013

Dr. Michael Ober

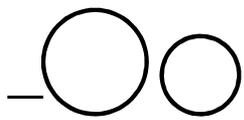
Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg

[michael.ober@med.uni-heidelberg.de](mailto:michael.ober@med.uni-heidelberg.de)



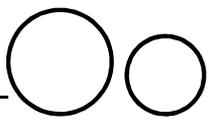
# Hintergrund

- große Pädiatrie in Heidelberg
  - ca. 150 Betten
  - mehrere Kinder-Intensivstationen
  - Kinderonkologie
- zahlreiche Kapselanforderungen
  - 2012 ca. 400 (2009 noch ca. 800)
- Ergebnisse von ZL-Ringversuchen
  - nicht zufriedenstellend



# Kapseln

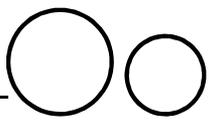
- verschiedene Wirkstoffe
  - ASS, Allopurinol, Captopril, Carvedilol, Levodopa/Carbidopa, Na-phenybutyrat, Phenobarbital, Ramipril, Vancomycin, Sultiam, Sildenafil, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Propranolol, Spironolacton, Flecainid, Lisinopril, Methylprednisolon, Metoprolol, Metolazon, Melatonin, Hydrocortison etc.
- meist keine wirklichen Kapseln
  - abgeteilte Pulver
  - Kapseln werden vor der Applikation geöffnet und suspendiert



# Probleme

## **ZL-Versuche haben gezeigt:**

- inhomogene Verteilung des Wirkstoffs
  - schwankende Dosierungen pro Kapsel
- zu geringe Wirkstoffmenge (auch bei homogener Verteilung auf die verschiedenen Kapseln)
  - während der Herstellung treten Verluste auf, die nur schwer quantifiziert werden können



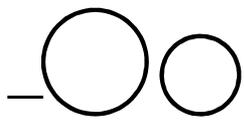
# optische Kontrolle der Wirkstoffverteilung

- meist nur schwer möglich
  - weißes Pulver wird in weißem Füllstoff verarbeitet
- NRF/DAC erwähnt den Zusatz eines Farbstoffs

## *Visuelle Beurteilung durch Farbstoff-Verreibung*

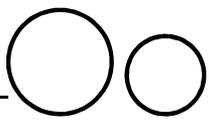
Bei klassischem Herstellungsverfahren nach Methode B der DAC-Anlage G lässt sich die Qualität der Verreibung visuell während der Herstellung durch Zusatz eines mitverriebenen Farbstoffes kontrollieren. Hierfür kommen wegen ihrer besonderen Feinheit und Inertheit vor allem mikrofein vorliegende Eisenoxide (in Qualität nach AMFarbV bzw. Lebensmittelqualität) infrage, vgl. Vor-

- kaum Daten vorhanden
- bedeutet eine optische Homogenität auch eine homogene Wirkstoffverteilung?



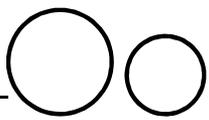
# Auswahl des Farbstoffs

- was spricht für rotes Eisenoxid?
  - zugelassen als Lebensmittelfarbstoff E172
  - kein ADI-Wert vorhanden (*acceptable daily intake*)
  - inerte Substanz
    - liegt als Pigment vor
    - keine chemische Veränderung im Körper, keine Resorption, keine Reaktion mit anderen Stoffen
  - in zahlreichen Arzneimitteln vorhanden (Tablettenüberzug, Kapselfarbstoff etc.)
  - kleinste Mengen sind ausreichend
  - extrem „klumpig“



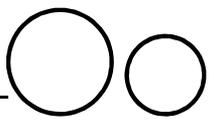
# Versuchsreihe

- Simulation einer Kapselherstellung:  
30 Kps. à 2mg
- „Wirkstoff“ Chinin-HCl → gute UV-Absorption
- Zusatz von rotem Eisenoxid
- Mischen bis eine optisch homogene Mischung entsteht
- je 10 Proben der Pulvermischung
- Konzentrationsbestimmung



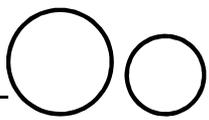
# Ergebnisse

- durchschnittliche Zeit bis zur Homogenität:
  - ca. 4 Minuten
- maximale Abweichung vom Mittelwert:
  - zwischen -2,30 und +2,22%
- rel. Standardabweichung:
  - zwischen 0,80 und 1,28%
- gemessener Gehalt im Vergleich zum theoretischen Gehalt:
  - durchschnittlich nur 83,45%



# Fazit des Versuchs

- **Farbstoffzusatz wurde als Standard bei jeder Kapselherstellung eingefügt**
  - Deklaration auf dem Etikett
  - Infoschreiben an alle betroffenen Stationen
- offene Frage:
  - sind die Ergebnisse auf alle Wirkstoff zu übertragen?
- große Wirkstoffverluste während des Versuchs
  - wie groß sind die Verluste bei der Kapselherstellung insgesamt?
  - wie groß muss ein Wirkstoffzuschlag sein?

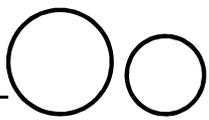


# Verluste während der verschiedenen Herstellungsschritte

- Abwiegen des Wirkstoffs
- Vorverreibung
- Abmessen des Pulvervolumens im Messzylinder
- Mischen in Mörser/Fantaschale
- Einstreichen auf dem Kapselbrett

## I.9.2.2. Herstellungstechnik

Durch Verluste an Pulvermischung bei der Herstellung tritt zwangsläufig eine Gehaltsminderung des Wirkstoffes auf, die größer sein kann als nach dem Masseverlust des Ansatzes zu erwarten. Experimentell gut begründete Empfehlungen für Produktionszuschläge gibt es bisher aber nicht.



# Verluste an den verschiedenen Geräten

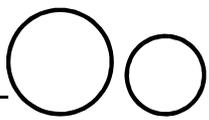
- Kartenblatt / Wägeschiffchen zum Abwiegen
- Messzylinder mit Trichter
- Mörser / Fantaschale mit Pistill
- Kartenblatt
- Kapselbrett
- am Arbeitsplatz





# Versuchsdurchführung

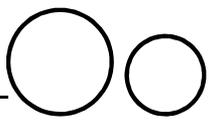
- Herstellung: 10 x 30 ASS-Kps. à 10mg:
  - Vergleich verschiedener Wägemethoden für den Wirkstoff
  - Wiegen aller Geräte vor und nach der Herstellung
    - Fantaschale, Pistill, Messzylinder, Trichter, Kartenblatt, Kapselbrett, Arbeitsunterlage
  - Gehaltsbestimmung mittels UV/Vis



# Abwiegen des Hilfsstoffs

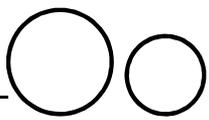
- meist Analysenwaage erforderlich
- Fantaschale oder Messzylinder zur Direkteinwaage meist ungeeignet (zu schwer)  
→ geknicktes Kartenblatt oder Wägeschiffchen
- Verluste beim Abwiegen von 300mg ASS:
  - Papierkartenblatt → 0,83%
  - Hornschiffchen → 0,78%
  - Kartenblatt aus Kunststoff → 1,2%
  - Kunststoffwägeschiffchen → 1,5%





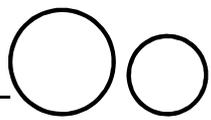
# Fazit

- Verluste der Pulvermischung: 4 - 5%
  - Verluste reiner Wirkstoff beim Abwiegen: ~0,8%
  - zusätzlich Verluste des reinen Wirkstoffs aus der Pulvermischung während der Herstellung
    - vorheriges Auskleiden mit Füllstoff mindert diese zusätzlichen Verluste deutlich
- genereller 5%-Zuschlag auf die Wirkstoffeinwaage bei allen Kapselherstellungen**
- offene Fragen:
    - Übertragbarkeit auf andere Wirkstoffe?
    - Übertragbarkeit auf die Herstellung auf Fertigarzneimitteln?



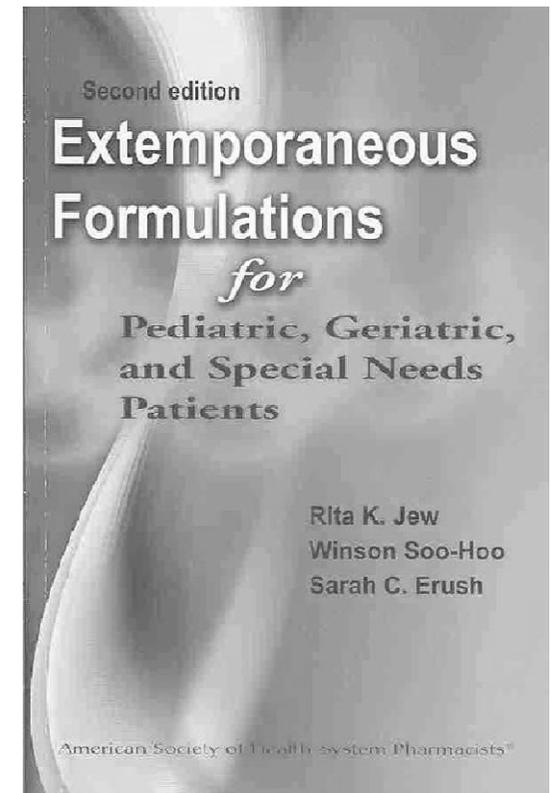
# Kapselherstellung aus FAM

- Probleme:
  - relativ große Schwankungen der FAM sind erlaubt (85-115%)
  - d.h. bei der Verwendung von nur wenigen Tabletten überträgt sich die Abweichung direkt auf die hergestellten Kapseln
- Empfehlung:
  - eher niedrig dosierte FAM verwenden und möglichst viele Tabletten zermörsern
  - dadurch Ausgleich von eventuellen Wirkstoffschwankungen im FAM
- NRF:
  - mind. 20 Tabletten bzw. eine ganze Packung
  - Vorverreibung herstellen und daraus die benötigte Menge abwiegen
- Aufschlag auf den berechneten Wirkstoff
  - wie hoch?



# Ziel: orale Suspensionen/Lösungen

- direkt flüssige Zubereitungen
- Erleichterung bei der Applikation
- einfachere Dosierung
- flexiblere Dosierung auf Station
- Standardisierung auf definierte Konzentrationen
- 2009: 560 → 2011: 870
- standardisierte Susp. und Lsg.:
  - Captopril, Sildenafil, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Propranolol, Spironolacton, Flecainid, Lisinopril, Metoprolol, Metolazon, Melatonin, Hydrocortison etc.

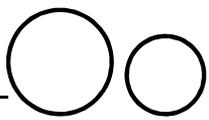


# Prüfung von Kapseln nach neuer ApBetrO

- **Rezeptur:**
  - Inprozesskontrollen (nicht zwingend)
  - Endkontrolle und Freigabe durch den Apotheker
  - wie soll die Endkontrolle aussehen?
    - Gleichförmigkeit der Masse? Organoleptisch?
  - In-Prozess-Kontrollen als Ersatz?
    - homogene Pulvermischung durch Farbstoff erkennbar
    - einheitliche Befüllung der Kapseln beim Einstreichen

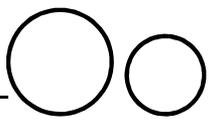
## *Prüfung auf Masseneinheitlichkeit*

und Leerkapseln) für eine Inprozessprüfung relativ aufwändig. Sie wird deshalb vorläufig nur empfohlen. Zudem ist die Datenbasis für Grenzwerte noch wenig belastbar. Die relative Standardabweichung soll aber grundsätzlich den Wert



# Prüfung von Defektur-Kapseln

- Monografie „Kapseln“ im EuAB
- EuAB 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen → bietet 2 Möglichkeiten:
  - **Gleichförmigkeit des Gehalts**
    - kann immer angewendet werden
  - **Gleichförmigkeit der Masse**
    - nur für Kapseln zulässig, deren Wirkstoff 25% der Füllmasse ausmacht / mind. 25mg WS
    - bei WS < 25mg / 25%: wenn die RSD der Wirkstoffkonzentration kleiner 2%
      - Wirkstoffkonzentration = WS-Gehalt / Füll-Masse
      - durch Prozessvalidierungsdaten zu ermitteln



# Gleichförmigkeit der Masse

- Wirkstoffgehalt eines repräsentativen Musters der Charge bestimmen
  - Wert „A“ (als % des deklarierten Gehalts)
    - z.B. 10 Kps. zusammen vermessen => Mittelwert
- anschließend Inhalt von 10 Kps. wiegen
- Berechnung des theoretischen Gehalts der Einzelkapseln

$$\text{Einzelgehalt} = \text{Einzelmasse} \times (A / m_{\emptyset})$$



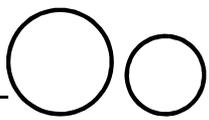
# Gleichförmigkeit des Gehalts

- der WS-Gehalt (in %) von 10 Kps. liegt vor
- daraus wird berechnet:
  - der mittlere Gehalt „ $\dot{X}$ “ (in %)
  - die Standardabweichung „s“
  - aus dem Mittelwert wird ein Referenzwert „M“ abgeleitet (Tabelle im EuAB)
  - Berechnung des Akzeptanzwerts:

$$AV = | M - \dot{X} | + ks$$

$$k = 2,4 \text{ (10 Kps.)}$$

$$k = 2,0 \text{ (30Kps.)}$$



# Kriterien

- nach 10 Kps. liegt  $AV \leq 15 \rightarrow$  okay!

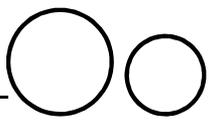
**nicht erfüllt?**  $\rightarrow$  20 weitere Kapseln testen

- nach 30 Kps. liegt  $AV \leq 15$

UND alle Werte im Bereich 75-125%  $\rightarrow$  okay!

## **Akzeptanzwert – Vorteil:**

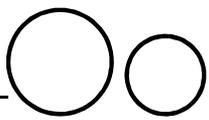
- Bezug auf Soll-Gehalt und nicht auf Mittelwert
- Mindergehalt UND Schwankungen werden berücksichtigt



# NRF-Vorschlag

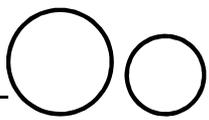
- EuAB 2.9.40 kaum durchführbar in der Apotheke
- NRF erwähnt eine einfachere Methode in Anlehnung ans EuAB
  - nicht zerstörende Prüfung
  - Wiegen von 10 Kapseln
  - Berechnung des Kapselinhalts durch Abziehen der durchschnittlichen Leergewichts
  - RSD darf nicht mehr als 5% betragen

**Nachteil:**  
bezieht sich nur auf  
einen Mittelwert



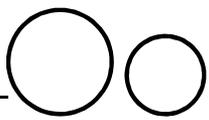
## **EuAB 2.9.40 ohne Gehaltsbestimmung möglich?**

- Gesamtmasse der Füllstoffmischung bestimmen
  - die Mischung wird als homogen angesehen
- Bestimmung der WS-Konzentration:  
WS / g Mischung
- Berechnung des Gehalts der einzelnen Kapseln aus den Massen
- weiteres Vorgehen wie bei Gleichförmigkeit des Gehalts beschrieben → AV-Wert bestimmen



# Beispiel – Vancomycin 125mg

- WS für 300 Kps. = 39,38g (105%)
- Füllstoff = 31,00 g
- **Gesamtmasse = 70,38 g**
  
- **Konzentration = 0,560 g Vancomycin  
pro 1 g Mischung**



# Beispiel – Vancomycin 125mg

Kapsel	Gewicht gesamt	Gewicht leere Kapselhülle	Gewicht Kapsel- inhalt	Gehalt [mg]	prozent. "Gehalt"
1	0,2936	0,0779	0,2157	120,7	<b>96,56%</b>
2	0,3145		0,2366	132,4	<b>105,91%</b>
3	0,3079		0,2300	128,7	<b>102,96%</b>
4	0,3090		0,2311	129,3	<b>103,45%</b>
5	0,3154		0,2375	132,9	<b>106,32%</b>
6	0,3087		0,2308	129,1	<b>103,32%</b>
7	0,3041		0,2262	126,6	<b>101,26%</b>
8	0,3110		0,2331	130,4	<b>104,35%</b>
9	0,3030		0,2251	126,0	<b>100,77%</b>
10	0,3176		0,2397	134,1	<b>107,30%</b>
$\bar{X}$					<b>103,22</b>
SD					<b>3,15</b>

$$AV = |M - \bar{X}| + 2,4 \times SD = 7,55$$

hier:  $M = \bar{X}$