

1 Einführung

Einige traditionelle Arzneizubereitungen, wie Tees und Pflanzenextrakte, werden auch heute noch eingesetzt. Viele moderne Arzneiformen ermöglichen jedoch die Optimierung von Therapien, z. B. beim Einsatz empfindlicher Arzneistoffe wie Insulin als Injektionszubereitung, siehe **Abb. 1.1**.

1.1 Bedeutung der Arzneiformenlehre

DEFINITION

Pharmazie oder **Arzneikunde** ist die Wissenschaft von den Arzneistoffen (Pharmaka) und der Technik der Arzneiherstellung.

Die Pharmazie ist eine multidisziplinäre Wissenschaft. Naturwissenschaften wie Physik, Chemie und Biologie sowie medizinische Kenntnisse liefern die Grundlagen für die Forschung nach Vorkommen, Entwicklung, Herstellung, Wirkung, Prüfung und Lagerung von neuen Arzneistoffen.

Um aus einem Arzneistoff ein Arzneimittel oder Medikament zu machen, das der Patient zu dem gewünschten Therapieerfolg anwenden kann, bedarf es einer Arzneiformung unter Zusatz von Hilfsstoffen.

MERKE

Die Arzneiformenlehre befasst sich in erster Linie mit der Verarbeitung und Formung von Arzneistoffen zu einzeldosierten oder nichtdosierten, gebrauchsfertig verpackten Arzneizubereitungen, den sog. Darreichungsformen.

Arzneistoffe werden im Arzneimittelgesetz als **Wirkstoffe** bezeichnet, da sie als biologisch aktive Substanzen die wirksamen Bestandteile der Arzneiform ausmachen. Das Fach Arzneiformenlehre ist auch unter dem Namen **Pharmazeutische Technologie** oder **Galenik** bekannt. Technologie ist ganz allgemein die Lehre von den naturwissenschaftlichen Gesetzmäßigkeiten der Produktionsprozesse. Die Fachbezeichnung Pharmazeutische Technologie wird daher vermehrt für die wissenschaftliche und ökonomische Aufarbeitung von Arznei- und Hilfsstoffen eingesetzt. Galenik ist die traditionelle, auf die Antike zurückgehende Fachbezeichnung, die bevorzugt für die Arzneimittelherstellung als Rezepturen gebraucht wird (Kasten).



○ Abb. 1.1 Arzneiformen im Wandel

Herstellung von Arzneizubereitungen im Wandel der Zeiten

Der Name Galenik geht auf den römischen Arzt Claudius Galenus zurück, der um 130 n. Chr. in Pergamon geboren wurde. C. Galenus sammelte das medizinische Wissen aus der Zeit der antiken Kulturen Griechenlands und Ägyptens, darunter ca. 500 verschiedene Arzneimittel, und gab den Schriften des Griechen Hippokrates (um 400 v. Chr.) ihre führende Stellung zurück, die erst im 16. Jahrhundert durch Paracelsus durchbrochen wurde.

Im christlichen Europa des Mittelalters (500–1500 n. Chr.) wurden arzneikundliche Texte in den Klöstern gesammelt und niedergeschrieben. In Italien entstanden im 11. und 12. Jahrhundert die ersten Arzneimittelabgabestellen (Apotheken). Im 16. Jahrhundert geriet durch Paracelsus die antike Vier-Säfte-Theorie (Krankheit durch Ungleichgewicht der Körpersäfte) ins Wanken, und es wurde die Chemiatrie begründet, die Vorläuferin der pharmazeutischen Chemie. Die erste amtliche deutsche Vorschriftensammlung (Pharmacopoe) von Valerius Cordus erschien ebenfalls im 16. Jahrhundert als Dispensatorium in Nürnberg. Breiten Raum nahmen damals die Arzneiformen Pillen und Sirupe ein.

Den Grundstein für heute noch bestehende chemisch-pharmazeutische Fabriken legten um 1830 die Apotheker Riedel in Berlin und Merck in Darmstadt mit der kommerziellen Herstellung von pflanzlichen Reinsubstanzen. Damit begann im ausgehenden 19. Jahrhundert die Großherstellung von Arzneimitteln in der Pharmaindustrie.

Die weiterhin notwendige Herstellung in der Apotheke ist bis heute stark zurückgegangen, hat sich allerdings auch in völlig neue Richtungen entwickelt. So haben einige Apotheken sich zunehmend als Hersteller für sterile Zytostatikarezepturen etabliert. Einige Apotheken bieten im Rahmen der Belieferung von Heimen zudem das Stellen/Verblistern von Arzneimitteln an. Zudem ist der Herstellungsumfang einer Apotheke auch von ihrem „Einzugsgebiet“ abhängig. Zum Beispiel ist in der Nähe einer Hautarztpraxis die apothekeneigene Herstellung meist recht umfangreich.

Ein Teilgebiet der Arzneiformenlehre ist die **Biopharmazie**. Sie befasst sich mit der Frage, welche Einflüsse die Arzneiform auf Art, Stärke und Dauer der Wirkung eines Arzneistoffs ausübt. Früher sah man die Arzneimittelherstellung vorwiegend unter dem Aspekt der Formgebung, der leichten Einnehmbarkeit und der genauen Dosierung. Biopharmazeutische Erkenntnisse zeigen, dass z. B. wirkstoffgleiche Tabletten oder Kapseln auch bei gleicher Einnahmedosis keinesfalls immer die gleiche therapeutische Wirksamkeit besitzen. Die Grundlagen der Biopharmazie sind in ► Kap. 1.5 beschrieben.

1.2 Begriffe und Definitionen

Einige Begriffe, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln häufig vorkommen, werden im Folgenden kurz erläutert.

■ DEFINITION

Nach § 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) sind **Arzneimittel** Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper Krankheiten zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen. Weitere Funktionen von Arzneimitteln können entsprechend der Gesetzesdefinition die Veränderung körperlicher/seelischer Zustände, die Bekämpfung von Krankheitserregern und der Ersatz von körpereigenen Stoffen sein.

Im medizinischen Sprachgebrauch heißen diese Arzneimittelgruppen, welche für die Arzneiformenlehre von Bedeutung sind:

- Therapeutika (heilen, lindern),
- Prophylaktika (verhüten),
- Diagnostika (erkennen).

Arzneimittel sind oder als solche gelten unter anderem auch Desinfektionsmittel, Körperersatzflüssigkeiten und Blutkonserven.

Herausgenommen aus dem AMG sind die ärztlichen Geräte, Instrumente, sterile Einmalartikel, Implantate, Verbandstoffe und weitere Produkte mit vorwiegend physikalischer Wirkung zur Anwendung am Menschen. Diese Artikel unterliegen als sog. Medizinprodukte seit 1994 dem Medizinproduktegesetz (MPG).

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung sind im Europäischen Arzneibuch aufgeführt. Sie müssen eine geeignete Qualität zur Herstellung aller Darreichungsformen aufweisen, für die sie verwendet werden.

Nach den Grundregeln der WHO (World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation) wurde im pharmazeutisch-technologischen Sprachgebrauch die Definition Ausgangsstoff eingeführt.

Ausgangsstoffe sind Stoffe, die als Wirk- oder Hilfsstoffe in unveränderter oder veränderter Form zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden. Es dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qua-

lilität festgestellt ist. Das AMG versteht unter Stoffen allerdings nicht nur chemische Elemente und Verbindungen, sondern z. B. auch Pflanzenbestandteile.

Wirkstoffe sind therapeutisch wirksame aktive Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden. Synonyme für den Begriff Wirkstoff sind die Bezeichnungen Arzneistoff, arzneilich wirksame Substanz bzw. arzneilich wirksamer Bestandteil.

Hilfsstoffe werden zur Herstellung und Formung von Arzneimitteln oder zur Unterstützung oder Regelung der Arzneimittelwirkung eingesetzt. Meistens handelt es sich um inaktive Stoffe, die in der verwendeten Menge keine unmittelbare pharmakologische Wirkung haben sollen (was aber nicht generell zutrifft). Hilfsstoffe als Träger und Formgebungssubstanzen sind Flüssigkeiten (wie Wasser, Ethanol, Öle) oder Feststoffe (wie Stärke, Talkum, Cellulose, Milchezucker und andere Zuckerarten) sowie plastische, fettähnliche Trägerstoffe (wie Salben- und Suppositoriengrundlagen). Den Träger für die Wirkstoffe bezeichnet man in flüssigen Zubereitungen als Vehikel und in festen sowie halbfesten Darreichungsformen als Grundlage.

HINWEIS

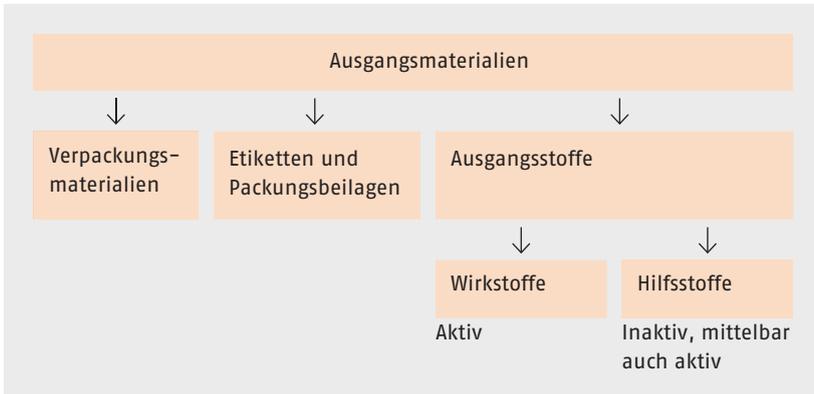
Die Abgrenzung zwischen Wirk- und Hilfsstoffen ist nicht immer eindeutig, da einige Hilfsstoffgruppen eine mittelbare oder indirekte Wirkung auf den therapeutischen Effekt zeigen bzw. Unverträglichkeitsreaktionen oder Allergien auslösen können.

Aus diesem Grund wurde die Angabe aller Bestandteile (auch Hilfsstoffe) für die Kennzeichnung/Formulierung der Gebrauchsinformationen von Fertigarzneimitteln nach AMG sowie für Rezepturarzneimittel nach ApBetrO eingeführt.

Zu der Gruppe von mittelbar aktiven Hilfsstoffen zählen u. a.:

- Konservierungsmittel in Augentropfen, Injektionslösungen, Salben,
- Antioxidanzien zur Verhinderung stabilitätsmindernder Einflüsse von Luft-sauerstoff,
- Hilfsstoffe für Risikopatienten, z. B. Zuckeraustauschstoffe als Süßungsmittel für Diabetiker, Lactose bei Lactoseintoleranz oder Gluten bei Patienten mit Zöliakie/Sprue
- Hilfsstoffe mit galenischer Wirkungsbeeinflussung, z. B. für magensaftunlösliche Überzüge, zur Verzögerung oder Beschleunigung der Löslichkeit von Wirkstoffen,
- Hilfsstoffe, die in kleineren Mengen zur Arzneimittelherstellung verwendet werden wie Netzmittel, Lösungsvermittler, Emulgatoren, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Aromastoffe, zugelassene Süßstoffe und Farbstoffe.

Verpackungsmaterialien oder Verpackungen sind Behältnisse, äußere Umhüllung, Etiketten und Packungsbeilagen. Sie werden wie in  Abb. 1.2 dem übergeordneten Begriff **Ausgangsmaterialien** unterstellt.



○ Abb. 1.2 Definition von Stoffen und Materialien zur Herstellung von Arzneimitteln

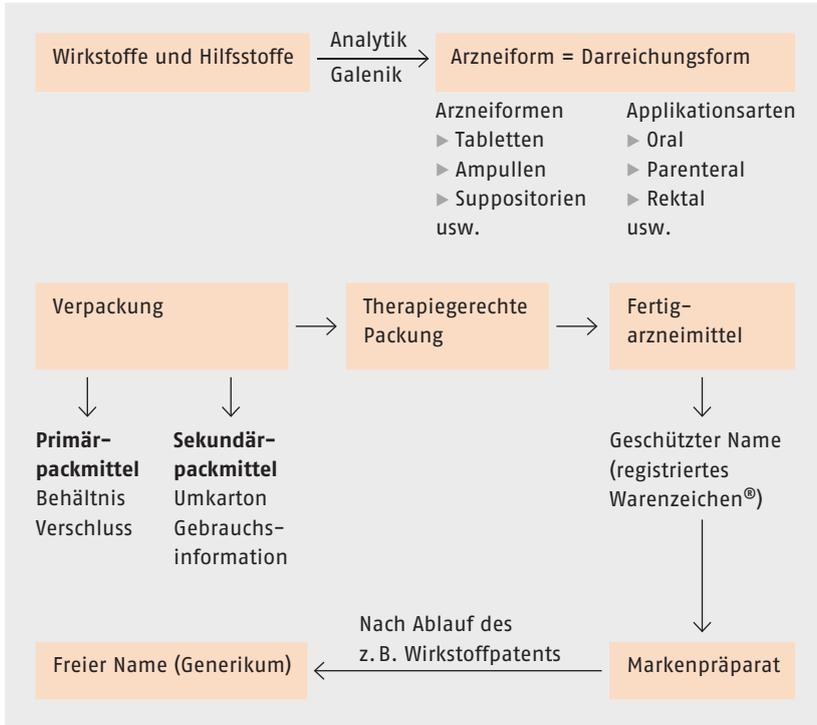
Packmittel werden nach ihrer Bedeutung nochmals unterteilt, und zwar in solche, die als Behältnis mit dem Inhalt in Berührung stehen (**Primärpackmittel**) und solche, die als äußere Umhüllung und der Kennzeichnung dienen (**Sekundärpackmittel**).

Fertigarzneimittel sind auf Vorrat in stets gleich bleibender Qualität gefertigt. Sie werden in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung in den Verkehr gebracht und müssen so beschaffen sein, dass sie weder im Lagerzeitraum noch im Anwendungszeitraum nachteilige Veränderungen erfahren. Weiteres zur Haltbarkeit von Fertigarzneimitteln ▶ Kap. 24

Arzneispezialitäten sind im herkömmlichen Sprachgebrauch Markenpräparate, die einen geschützten Namen tragen. Die Patentlaufzeit beginnt bereits in der Entwicklungsphase und beträgt insgesamt 20 Jahre. Danach kann jeder Hersteller unter Nutzung des Wettbewerbsvorteils (keine Forschungskosten) aus einem geschützten Wirkstoff ein **Generikum** (Nachfolgepräparat) preiswerter herstellen (○ Abb. 1.3). Beispiel: Das Fertigarzneimittel Aspirin[®]-Tabletten (Bayer) enthält als Wirkstoff 500 mg Acetylsalicylsäure. Den gleichen Wirkstoff in gleicher Menge enthält das Fertigarzneimittel einer Nachahmerfirma unter dem Freinamen Acetylsalicylsäure 500 Tabletten.

Qualität ist nach AMG die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die bestimmt wird durch Identität, Gehalt, Reinheit und sonstige chemische, physikalische und biologische Eigenschaften sowie durch das Herstellungsverfahren. Sie wird durch das gültige Arzneibuch und andere Vorschriften festgelegt.

Darüber hinaus muss die Herstellung, Lagerung und Prüfung von Arzneimitteln jeweils dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen.



○ Abb. 1.3 Begriffe und Definitionen zu Arzneimitteln

1.3 Fachliteratur zur Arzneimittelherstellung

Bedeutende Regelwerke zur Arzneimittelherstellung stellen das amtliche Arzneibuch und der Deutsche Arzneimittel-Codex (DAC) dar, die auch in jeder Apotheke in jeweils aktueller Version vorhanden sein müssen (○ Abb. 1.4).

1.3.1 Amtliches Arzneibuch

Das Arzneibuch besteht aus drei Büchern, dem Deutschen Arzneibuch (DAB), dem Europäischen Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) und dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB). Es ist eine nach § 55 AMG vom Bundesministerium für Gesundheit bekannt gemachte Sammlung anerkannter, rechtsverbindlicher pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Das Arzneibuch enthält auch Vorschriften über die Beschaffenheit von Behältnissen und Umhüllungen.

Aufbereitungsarbeiten für eine ständige Angleichung des Arzneibuchs an die jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisse leisten für das DAB die Deutsche Arzneibuch-Kommission und für das HAB die Homöopathische Arzneibuch-Kommission. Die Ph. Eur., die in Straßburg vom Europarat in Englisch



○ Abb. 1.4 Arzneibücher und DAC

und Französisch herausgegeben wird, wird in Zusammenarbeit mit den deutschsprachigen Ländern Österreich und Schweiz von der Redaktionskonferenz ins Deutsche übersetzt und textgleich in den drei Ländern eingesetzt.

Die Ausgaben des jeweils gültigen, amtlichen Arzneibuchs gliedern sich wie folgt in das

- **Deutsche Arzneibuch (DAB)**, ein Ringordner mit jährlichen Überarbeitungen und Fortschreibungen der Jahreszahl (DAB 2012).
- **Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.)**, 5. Ausgabe (Grundwerk von 2011 Ph. Eur. 7.0), zusammen mit den in loser Folge herausgegebenen Nachträgen (z. B. 8. Nachtrag 7.8). Das Europäische Arzneibuch ist mit seinen zwei gebundenen Bänden wesentlich umfangreicher als das nationale Arzneibuch (DAB).

4 Pharmazeutisch-technische Arbeitsvorgänge

Einige Arbeitsschritte und Verfahrenstechniken sind für viele Herstellungen bedeutsam, wie z. B. Wägen, Zerkleinern, Mischen und Trennvorgänge. Für die korrekte Durchführung dieser Techniken gibt es zahlreiche Empfehlungen und entsprechende Gerätschaften (● Abb. 4.1).

4.1 Wägen

DEFINITION

Unter **Wägen** versteht man physikalisch das Bestimmen der Masse oder Gewichtskraft eines Körpers durch Vergleich mit einer bekannten Masse oder Gewichtskraft.

Das Gewicht wird mit der gesetzlichen **Einheit** der Masse (kg) oder Dezimalteilen davon angegeben. Die Einheit der Gewichtskraft (Schwerkraft) ist das Newton (N).

Die Masse ist im Unterschied zur Kraft eine vom geografischen Ort unabhängige Größe.

4.1.1 Charakterisierung verschiedener Waagen

Heutzutage verwendet man in der Rezeptur nahezu ausschließlich **elektronische** Waagen mit Digitalanzeige.

Lediglich für große Lasten, wie sie evtl. im Defekturmaßstab eine Rolle spielen, sind teilweise noch **mechanische** Waagen im Gebrauch.

Zu den nicht selbsteinspielenden, herkömmlichen und nur noch vereinzelt eingesetzten Präzisionswaagen gehören gleicharmige Balkenwaagen (● Abb. 4.3), bei denen die Einspiellage durch Eingreifen mit der Hand ermittelt wird. Hierbei unterscheiden wir **Handwaagen** in verschiedenen Größen mit Wägebereichen von meist 200 mg bis 5 oder 10 g und **Standwaagen** als Rezepturwaagen mit 1–2 kg Höchstlast und 10–20 g Mindestlast.

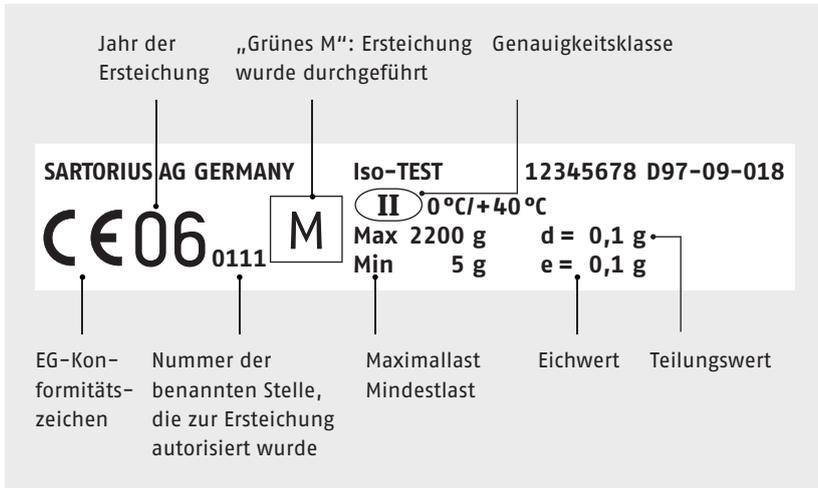
Waagen und Gewichtsstücke zur Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln unterliegen der **Eichpflicht** durch das Eichamt (amtliche Überprüfung alle zwei Jahre).



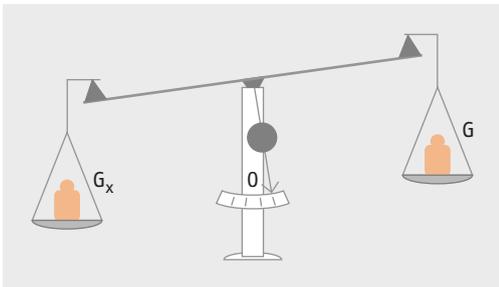
○ Abb. 4.1 Gerätschaften für pharmazeutische Herstellungsschritte. a Rezepturwaage, b Sieb mit Siebeinsätzen, c Glastrichter, d Porzellanreibschale mit Pistill, e Exsikkator

BEACHTEN

Ein Messgerät, dessen Eichgültigkeit erloschen ist (erkennbar am Eichstempel), darf nicht verwendet werden und auch nicht in den Betriebsräumen bereitgehalten werden.



○ **Abb. 4.2** Beispiel für das Kennzeichnungsschild einer geeichten elektronischen Waage. Nach der Betriebsanleitung zu den Analysen- und Präzisionswaagen LA Reference von Sartorius



○ **Abb. 4.3** Balkenwaage

Eine selbst vorgenommene Überprüfung der Wägegenauigkeit durch Prüfgewichte nennt man **Kalibrierung** (►Kap. 3.1). Bei einer elektronischen Waage übernimmt die eingebaute Rechnerfunktion den Kalibrierablauf nach Betätigung der Kalibriertaste.

Die **Charakterisierung einer Waage** erfolgt durch bestimmte Angaben, wie sie auf dem Typenschild oder der Betriebsanweisung zu finden sind (▣Tab. 4.1).

■ MERKE

Oberhalb der angegebenen Höchstlast darf nicht gewogen werden, auch die Mindestlast muss berücksichtigt werden.

Zur Festlegung der Fehlergrenze einer Waage dient der **Eichwert** (e), der auf dem Gehäuse oder Typenschild einer elektronischen, selbsteinspielenden Waage angegeben ist. Typische Eichwerte sind für Analysenwaagen $e = 0,001$ g, für Präzisionswaagen $e = 0,1$ g. Diese Eichwerte ändern sich allerdings in

▣ **Tab. 4.1** Charakterisierung von Digitalwaagen

Angaben	Bedeutung
Genauigkeitsklasse	Klasse 1 für Feinwaagen (Analysenwaagen), Klasse II für Präzisionswaagen (mittelgroße Rezepturansätze, Defekturen)
Eichwert e	Verkehrsfehlergrenze in Gramm im untersten Wägebereich zur Einstufung der Genauigkeit
Teilungswert d	Ablesbarkeit, digitaler Teilungswert der Digitalanzeige
Mindestlast Min	Untergrenze des Wägebereichs
Höchstlast Max	Obergrenze des Wägebereichs

Abhängigkeit von der Belastung der Waage und liegen z. B. 3-fach gestaffelt zwischen $0,5 \cdot e$, $1 \cdot e$ und $1,5 \cdot e$ vor.

Bei einem Eichwert 50 mg beträgt der zulässige **Eichfehler** z. B. für eine 5-kg-Waage: 25 mg (bei 2,5–250 g), 50 mg (bei >250–1000 g) und 75 mg (bei >1000–5000 g).

Der **Teilungswert d** ist der kleinste Ziffernschritt und entspricht der Ablesbarkeit der Dezimalstellen in Gramm ($d = \text{digitaler Teilungswert}$). Bei $d = 0,01$ beträgt die Ablesbarkeit der Waage 10 mg. Der d -Wert ist oft kleiner als der Eichwert, nämlich dann, wenn es eine deutlich abgegrenzte zusätzliche Ablesestelle (Hilfsanzeigeeinrichtung) gibt. Ansonsten ist der Teilungswert gleich dem Eichwert. Der Teilungswert d wird in der Apotheke oft auch genutzt, um die Wägegenauigkeit abzuschätzen. Hierbei wird der d -Wert mit der Richtigkeit der Wägung als gleich angenommen. Diese Praxis ist allerdings auch fehlerbehaftet, weil die Genauigkeit überschätzt wird, zumal die d -Werte unter Umständen nur in Zweier- oder Fünferschritten angezeigt werden. Insofern ist eine gute Wägepraxis unbedingt vonnöten, um trotzdem eine ausreichende Wägegenauigkeit zu erreichen. Des Weiteren muss man sich über die Art der Wägetechnik und die angestrebte Soll-Ist-Abweichung beim Abwägen im Klaren sein.

Die **Einstufung von Waagen nach Genauigkeitsklassen I und II** erfolgt nach der Anzahl der Skalenteile n .

- ▣ Genauigkeitsklasse I = Feinwaagen bzw. Analysenwaagen, Skalenteile (n) > 100 000 (Ablesbarkeit meistens 0,1 mg bis ≤ 1 mg),
- ▣ Genauigkeitsklasse II = Präzisionswaagen, Skalenteile (n) 5000–100 000 (Ablesbarkeit meistens 0,01 g bis ≤ 1 g).

Die Skalenteile n sind zu berechnen aus der Höchstlast dividiert durch den Wägefehler, d. h. den Eichwert e .

Rechenbeispiel für die Einstufung einer Waage (also Berechnung von n): Höchstlast = 2200 g, Eichwert = 0,1 g $\rightarrow n = 2200 : 0,1 = 22\,000 \rightarrow$ Einstufung als Präzisionswaage!

HINWEIS

Feinwaagen (Analysenwaagen) wiegen im Bereich von 160 g bzw. 220 g Höchstlast und vorwiegend 10 mg Mindestlast.

Präzisionswaagen werden als Rezepturwaagen mit unterschiedlichen Wägebereichen bis zu ca. 5 kg Höchstlast eingesetzt

4.1.2 Wägetechniken und gute Wägepraxis

Empfehlungen zum Wägen in der Apotheke bietet das NRF in den „Allgemeinen Hinweisen“. Die **Wägetechnik** richtet sich einerseits nach der Art der Herstellung (Stoffeigenschaften, verwendete Geräte, z.B. Sandwichmethode bei Salbenherstellung in Spenderdosen). Andererseits ist die Wägetechnik hinsichtlich des Umgangs mit der Tara last zu unterscheiden.

DEFINITION

Taragewicht ist das Gewicht, das durch das Ansatzgefäß mit/ohne Rührhilfen, durch Transportvehikel (z. B. Kartenblatt), durch Verpackung oder vorgefertigte Ansätze erreicht wird.

Zur Berücksichtigung der Tara-Belastung gibt es drei Varianten:

- **Zuwaagemodus:** Das Ansatzgefäß wird tariert (Nullstellung trotz Gefäßbelastung der Waage); anschließend wird die Tarataste nicht mehr betätigt → pro Wägeschritt addieren sich die Massen, abschließend wird die Masse der fertigen Rezeptur angezeigt.
- **Differenzmodus:** Nullstellung der Waage im unbelasteten Zustand, Protokollierung der Masse des Ansatzgefäßes (muss vom Anzeigewert subtrahiert werden, um Masse der Zubereitung zu erhalten).
- **Taragewicht:** Tariierung des Ansatzgefäßes (Nullstellung trotz Gefäßbelastung) sowie nach jeder Einwaage → die Einzelmassen werden angezeigt.

Ein Vorteil des Zuwaagemodus ist die sofortige Überprüfung der Endmasse der Rezeptur. Dies ist gerade bei Verdunstungseffekten bzw. der Verarbeitung flüchtiger Stoffe wertvoll. Um jedoch die Einzeleinwaagen der jeweiligen Substanzen nachzuvollziehen und zu dokumentieren ist jeweils ein „Zurückrechnen“ nötig. Der Differenzmodus eignet sich besonders für langwierige Herstellungen wie z.B. der Quellung von Gelen, aber auch wenn der Ansatz auf verschiedenen Waagen bestimmt wird. Außerdem ist hier die Gesamtbelastung der Waage und evtl. ein Erreichen höherer Belastungen mit sinkender Wägenauigkeit bzw. sogar der zulässigen Höchstlast gut nachvollziehbar. Der Taragewicht erlaubt die sofortige Bestimmung der Einzeleinwaagen; zur Überprüfung der Gesamtmasse müssen diese jedoch addiert werden. Für Defekturansätze, bei denen die Höchstlast überschritten wird, müssen die Bestandteile der Defektur einzeln abgewogen werden.

Die notwendige **Wägenauigkeit** muss schon vor der Herstellung bedacht werden. Grundsätzlich ist gerade in Bezug auf die Wirkstoff- und Gesamtmen-

▣ **Tab. 4.2** Empfohlene Obergrenzen der prozentualen Abweichung von der Soll-Einwaage nach NRF I.2.9.4., Tab. I.2.-7

Abzuwiegender Stoff	Maximalab- weichung in %	Minimal- einwaage
Allgemein	1	$\geq 100 \times d$
Stammzubereitungen, Auffüllen zum Endgewicht, Wirkstoffe und Hilfsstoffe (z. B. Konservierungsmittel, pH-Regulatoren, Antioxidanzien), Wägen im Tara-modus oder Differenzmodus	2	$\geq 50 \times d$
Indifferente (die Qualität kaum beeinflussende) Hilfsstoffe	10	$\geq 10 \times d$

d = (digitaler) Teilungswert einer Waage z. B. 0,1

gen höchste Genauigkeit zu fordern und auf eine möglichst große Übereinstimmung zwischen Soll- und Ist-Werten zu achten. Obergrenzen der prozentualen Abweichung in Bezug auf die Wägesituation sowie Minimaleinwaage und Ablesbarkeit der Waage enthält ▣ Tab. 4.2.

▣ MERKE

Wirkstoffe und qualitätsbestimmende Substanzen möglichst nicht unter 0,02 g und keinesfalls unter 0,005 g einwiegen! Hierbei ist eine Ablesegenauigkeit von 0,0001 g zu fordern, und es sollte sich um unproblematisch zu verarbeitende Stoffe handeln.

4

Zur Vermeidung von Wägefehlern ist die Einhaltung einer guten Wägepraxis unbedingte Voraussetzung. Eine gute Möglichkeit zur Erhöhung der Dosiergenauigkeit bei der Verarbeitung von Kleinstmengen (z. B. Glucocorticoiden in Salben) ist der Einsatz von Rezepturkonzentraten, also Vorverreibungen (z. B. 10 %). Eine Liste verfügbarer Konzentrate ist unter den NRF-Rezepturhinweisen zu finden.

Hinweise für eine gute Wägepraxis

- ▣ **Einstufung** der vorhandenen Waagen hinsichtlich Minimaleinwaagen, Höchstlast, Ablesegenauigkeit und Unempfindlichkeit z. B. gegenüber Luftströmung.
- ▣ **Rationelle Anordnung** der Waagen: Analysen- und Präzisionswaage nahe beieinander (oft beide benötigt), bei häufiger Verarbeitung von Gefahrstoffen auch in der Nähe des Abzugs.
- ▣ Gemäß Betriebsanweisung tägliche **Kalibrierung** bzw. Justierung, morgens sofortiges Einschalten der Waage (Einhaltung der Anwärmzeit vor Wägungen).
- ▣ Vor jeder Rezeptur **Nivelliereinrichtung** (Libelle) überprüfen: Luftblase in Kreismitte gefordert.

- **Verminderung äußerer Einflüsse** z. B. durch Einsatz eines stabilen Wägetisches (nicht darauf aufstützen, keine Stahlunterlage verwenden, da magnetische Einflüsse), Verwendung von Windschutz und Vermeidung von Gebläseeinwirkung sowie starker Temperaturschwankung.
- Verwendung einer **Extrawaage** für Drogen/Tees aus Hygienegründen.
- Wägegut **zentral** auf Waagschale positionieren.
- Einfluss von **Magnetrührkernen** durch Abstandshalter (umgestülptes Becherglas) reduzieren.
- Sofortiges Entfernen verschütteten Wägeguts.
- Nutzung des „**Vier-Augen-Prinzips**“ (sehen mehr als zwei Augen). Genaue **Rezepturplanung** und **Dokumentation** (Soll- und Ist-Einwaagen).
- Zu berücksichtigen sind für manche Substanzen **Einwaagekorrekturen**, d. h. Mehreinwaagen in Abhängigkeit von der chargenbezogenen verminderten Wirkaktivität oder wegen des Wassergehalts der Substanz. Empfehlungen liefert dazu das NRF unter 1.2.1.1.
- **Hilfswaage nutzen** (mit besserer Wägegenauigkeit) – gerade bei kleinen Wirkstoffmengen.
- Gefährliche oder niedrig dosierte Stoffe in Form von **Rezepturkonzentrat**/Stammzubereitungen einsetzen.
- Aus dem Wasserbad entnommene Gefäße gründlich abtrocknen vor Wägung.
- Beachten von **Arbeitsschutz** (evtl. im verschlossenen, vorher im Abzug abgefüllten Gefäß wiegen) und **galenischen Problemen**, z. B. Inkompatibilitäten, Lösungsverhalten (Reihenfolge der Zuwaagen).

4.2 Grundoperationen in der Verarbeitung von Feststoffen

In diesem Kapitel wird die Bearbeitung trockener, fein- bis grobdispenser Feststoffe einschließlich deren Mischungen als Ausgangsstoffe für Arzneiformen besprochen.

Für die **Gewinnung von Pulvern** kommen unterschiedliche Methoden in Betracht. Die am häufigsten angewendeten Verfahren sind die Kristallisation, die Sprühtrocknung (► Kap. 4.3.3) zur Gewinnung gröberer Pulver sowie das Mahlen zur Herstellung feiner Pulver. Der gängige Ausgangsstoff Lactose (Milchzucker) wird auf alle drei Arten gewonnen, erhält damit aber jeweils unterschiedliche Produkteigenschaften. Noch feinere Pulver als durch Mahlen lassen sich durch Ausfällen herstellen (z. B. Calciumhydrogenphosphat) und durch Flammenhydrolyse (z. B. hochdisperse Kieselsäure).

HINWEIS

Die Handelswarenbezeichnungen **kristallin** (cris.) oder **pulverisiert** (pulv.) beschreiben nicht den Kristallinitätsgrad, sondern weisen darauf hin, ob die ursprünglich bei der Gewinnung erhaltene Kornform vorliegt oder ob nachträglich zerkleinert wurde.

4.2.1 Zerkleinern

Allgemeines

Pulverförmige Grundstoffe müssen entsprechend der Einarbeitung in die unterschiedlichen Darreichungsformen auf Partikelgrößen zwischen einigen Mikrometern und einigen hundert Mikrometern vermahlen werden. Zu dieser Feinzerkleinerung werden **Mühlen** sehr unterschiedlicher Bauart benutzt, in denen die Beanspruchung der Partikel durch verschiedenartige Zerkleinerungskräfte wie **Druck, Reibung, Scherung, Schlag** oder **Prall** erfolgt. Art und Intensität dieser Beanspruchung und das Verformungsverhalten der Partikel bestimmen das Zerkleinerungsergebnis. Dies zeigt sich an der entstehenden Korngrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche (► Kap. 2.2.2).

Zähe, faserige und plastische Materialien lassen sich nur durch Druck und Scherung bzw. Schneiden zerkleinern, da sie Schlagkräften ausweichen (Drogen, Polymerstoffe).

Vorwiegend **sprödes und kristallines Material**, das nach der Mohs-Härteskala 1–10 in hart, mittelhart und weich eingeteilt wird, zerbricht ohne nennenswerte plastische Verformung durch Schlag, Prall oder Reibung. Für die Grobzerkleinerung spröder Stoffe im Millimeterbereich werden Brecher eingesetzt, welche vorwiegend mit Druck und Reibung arbeiten. ■ Tab. 4.3 gibt eine kurze Übersicht zur Einteilung von Zerkleinerungsarten.

■ MERKE

Für Feststoffe gibt es Mahlgrenzen von ca. 1 μm , da die erzeugten Einzelkörper spontan aggregieren, um einen Zustand geringer Oberflächenenergie zu erreichen.

Durch die Unterstützung mit einer nichtlösenden Flüssigkeit durch **Nassmahlung**, wird die Aggregationstendenz erniedrigt und die Mahlgrenze bis in den Bereich kolloider Feinheit verschoben. Diese Methode ist nur sinnvoll, wenn die Feststoffe zu halbfesten oder flüssigen Arzneiformen weiterverarbeitet werden sollen.

Die **Bedeutung des Zerkleinerns** von Feststoffen liegt letztlich in der Veränderung ihrer physikalischen Eigenschaften infolge Oberflächen- und Energiezunahme. Ein Teil der beim Mahlen zugeführten Energie geht zwar als Wärme verloren, aber ein anderer Teil bleibt als freie Energie in dem Feststoff gespeichert und erhöht somit dessen Reaktionsbereitschaft.

Als **Beispiele für die veränderten Parameter** bei Zerkleinerung von Feststoffen lassen sich anführen:

- höhere Lösungsgeschwindigkeit (beschleunigte Resorption bei schwer löslichen Wirkstoffen),
- veränderte Verarbeitungseigenschaften durch Volumenzunahme (beim Suspensieren, Komprimieren, Fließen, Mischen),
- verminderte chemische Stabilität durch Wärmebelastung beim Zerkleinern und Vergrößern der Oberfläche,
- Veränderung der Kristallstruktur.

▣ Tab. 4.3 Korngrößenbereiche und zugehörige Zerkleinerungsarten

Korngrößenbereich	Zerkleinerungsart	Beispiel
> 5 mm	Grob zerkleinern (brechen)	Teedrogen
0,5–5 mm	Mittelfein mahlen	Grieß
	Schroten	Leinsamenschrot
	Grob pulverisieren	Granulate, Drogen
50–500 µm	Feinmahlen	Einige Lactosequalitäten
5–50 µm	Feinstmahlen	Puder
< 1–5 µm	Mikronisieren oder Kolloidmahlen	Mikronisierte Arzneistoffe wie Metronidazol

Da Mühlen mit unterschiedlichen mechanischen Kräften arbeiten und verschiedene Feinheitsgrade erreichen, führt ein einziger Mahlvorgang nicht immer zum erwünschten Ziel.

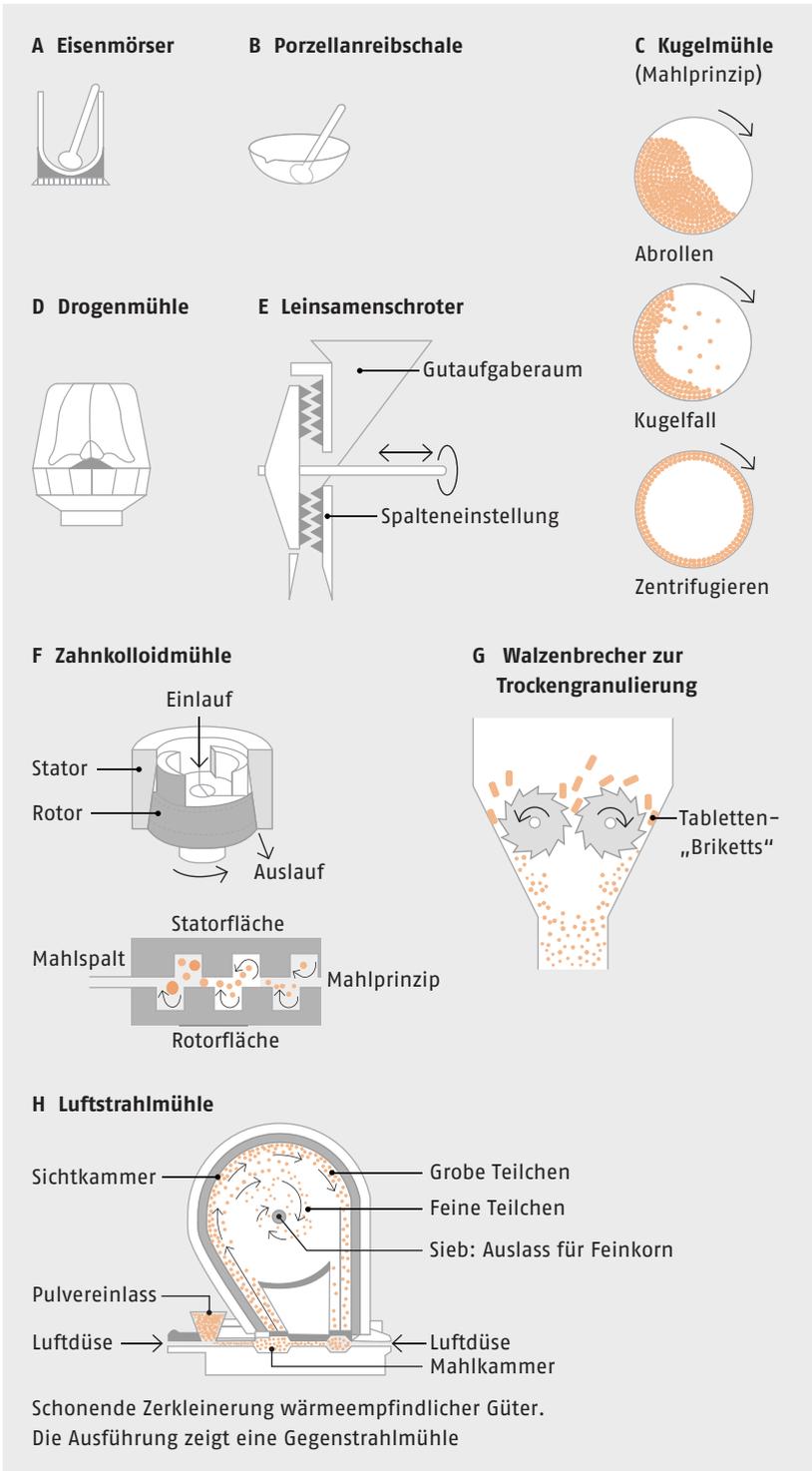
HINWEIS

Vorheriges Trocknen verbessert die Mahlbarkeit. Salze mit Kristallwasser können in der Mühle verbacken und ihren Gehalt verändern, weil sie ihr Kristallwasser verlieren.

Zerkleinerungsgeräte

Zu den Zerkleinerungsgeräten (◉ Abb.4.4) zählen zunächst die traditionellen, hochwandigen **Eisenmörser** (◉ Abb.4.4 a) mit dem stößelförmigen Pistill, die heute kaum noch verwendet werden. Als Pillenmörser zum Anstoßen plastischer Pillenmassen oder zum Zerquetschen von Gewürzdrogen sowie Doldenfrüchten mit ätherischem Öl (Kümmel, Fenchel) für Teemischungen tun sie aber noch gute Dienste.

Das Zerkleinerungsgerät für den Rezepturmaßstab ist eine innen angeraute, starkwandig-flache **Porzellanreibschale** (◉ Abb.4.4 b). (Die ähnlich aussehende Fantaschale aus Melaminharz ist dagegen nicht zum Zerkleinern geeignet, sondern wird vorzugsweise zum Mischen und Emulgieren von salbenförmigen Zubereitungen eingesetzt.) Das zugehörige keulenförmige Pistill aus gleichem Material besitzt eine halbkugelförmige Reibfläche, das bei der Reibschale abgeraut und bei Fantaschale glatt ist. Mit dem Pistill werden gröbere Stücke zunächst zerstampft. Dann drückt man das Pistill gegen den Boden bzw. die Wandung und führt eine nach innen gerichtete Kreisbewegung aus. Durch häufiges Abkratzen mithilfe eines Kartenblattes (Kunststoffschaber) wird nach oben ausgewichenenes Pulver in die Mitte zurückgebracht. Bei nicht ausreichender Größe der Reibschale muss in Teilschritten zerkleinert werden.



○ Abb. 4.4 Zerkleinerungsgeräte für Feststoffe, Erläuterung siehe Textteil

Porzellanreibschalen eignen sich zum:

- trockenen Zerkleinern weicher bis mittelharter Materialien, die gleichzeitig homogen vermischt werden können (► Kap. 4.2.3),
- Dispergieren von Pulvern mit Flüssigkeiten (Nassverreibung) bei der Suspensionsbereitung,
- Pulverisieren harter, grobkristalliner Substanzen nach Anlösen oder Auflösen in einem organischen, leicht flüchtigen Lösungsmittel (wie Ethanol, Aceton, Ether) und Trockenreiben, z. B. bei der Herstellung von Harnstoff- und Campherreibungen,
- Mikronisieren weicher Stoffe (Partikelgröße $< 10 \mu\text{m}$) für Augensalben u. a. nach der vorstehend beschriebenen Technik.

HINWEIS

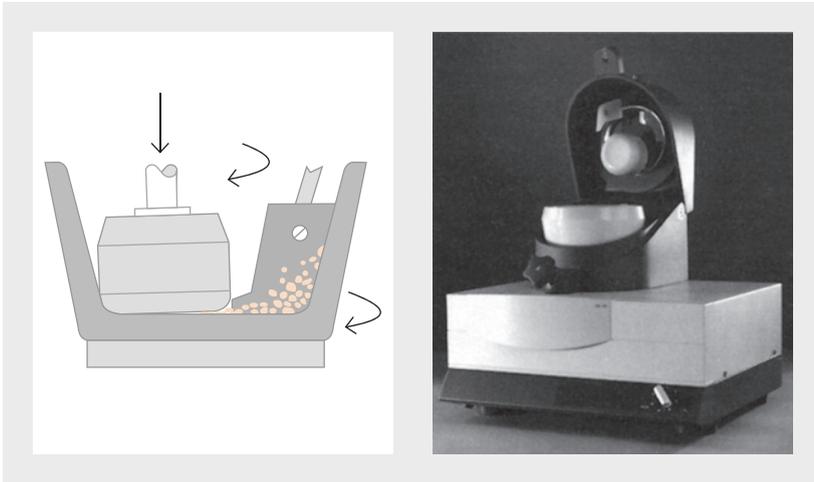
Beim Zerkleinern im offenen Gefäß sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (z. B. Abzug), wenn die Substanzen reizend auf die Atmungsorgane wirken oder andere gefährliche Eigenschaften aufweisen (Gefährdungsbeurteilung der Rezeptur beachten!) oder wenn sie hygroskopisch und/oder luft- bzw. stoßempfindlich sind.

Eine maschinelle Zerkleinerung und Verreibung mittels einer rotierenden Reibschale erreicht man technisch elegant mit einer Mörsermühle (◉ Abb. 4.5). Sie zerkleinert durch Druck und Reibung. Pistill und Abstreifer sind im Deckel der Maschine so installiert, dass durch eine Federvorspannung das Pistill auf den Mörserboden gepresst und drehend mit gerührt wird. In dieser staubdicht verschlossenen Mörsermühle sind bei einem trockenen oder pastösen Nutzvolumen von 10–150 ml Feinheitsgrade bis $< 10 \mu\text{m}$ zu erreichen.

Kugelmühlen (◉ Abb. 4.4 c) sind Walzmühlen mit losen Mahlkörpern, mit denen sich auf nassem und trockenem Wege feinst zerkleinern lässt. Die Kugelmühle ist ein verschließbares, zylindrisches Gefäß aus dickwandigem, innen angerautem Hartporzellan, das mit Kugeln unterschiedlicher Größe und Mahlgut bis zur Hälfte gefüllt werden kann und auf rollenden Hartgummiwalzen in Bewegung gesetzt wird. Die Mahldauer beträgt Stunden bis Tage. Bei einer optimalen Umdrehungsgeschwindigkeit (◉ Abb. 4.4 c, Mitte) überwiegt die Abroll- oder Fallbewegung der Kugeln, damit wird der höchste Zerkleinerungsgrad erreicht. Bei Erhöhung der Drehung über die so genannte kritische Drehzahl hinaus (rechts) rindet keine Zerkleinerung mehr statt, da die Kugeln von Fliehkräften an die Trommelwand gepresst werden. Weiche oder feucht werdende Substanzen verkleben bei zu langer Mahldauer an der Wandung.

Kreuzmessermühlen sind Schlagkreuzmühlen (◉ Abb. 4.4 d). Eine Mühle, die je nach verwendetem Zubehör mit Prall- oder Schneidkräften zerkleinert, ist die IKA-Analysenmühle. Schneidkräfte sind besonders zur Zerkleinerung faseriger Materialien (Drogen) geeignet.

Für das Topitec[®]-System, welches hauptsächlich für die Zubereitung halbfester Systeme eine Rolle spielt (► Kap. 16.2.2), besteht die Möglichkeit, Mahlaufsätze zur Zerkleinerung von kristallinen Feststoffen oder auch von faserigen Drogen zu beziehen (WEPA Apothekenbedarf).



○ Abb. 4.5 Mörsermühle (Retsch). Links: Funktionsskizze mit Pistill, Abstreifer und rotierendem Mörser; rechts: Gerät mit geöffnetem Deckel, an dem Pistill und Abstreifer befestigt sind

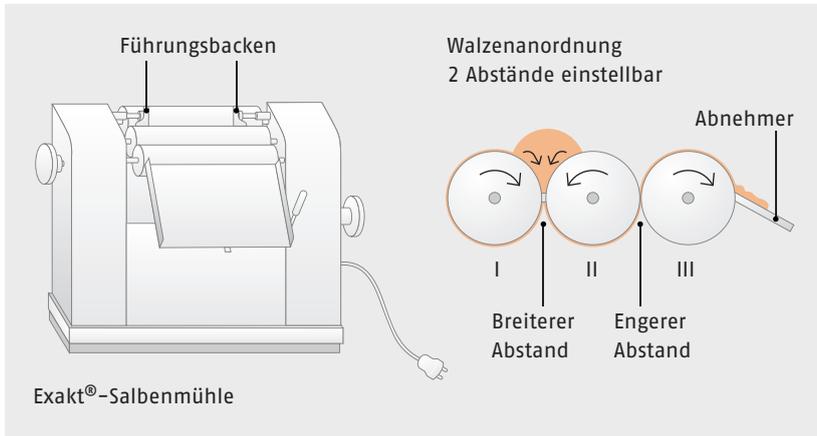
Besondere Vorzüge besitzt eine universell einsetzbare **Labormühle mit Schlagrotoren** und Ringsieb, die FRITSCH-Rotor-Schnellmühle oder RETSCH-Ultra-Zentrifugalmühle (ohne Abbildung). Das Mahlgut verweilt nur so lange im Mahlraum, bis es die gewünschte Feinheit erreicht hat und infolge der Zentrifugalwirkung durch das Sieb in den Auffangbehälter gelangt. Die Einstufung als Universalismühlen besagt, dass mittelharte und spröde sowie faserige Materialien zu einer Endfeinheit von 0,07–3 mm gebracht werden können.

Nach dem Rotor-Stator-Prinzip arbeiten **Scheibmühlen** (○ Abb. 4.4 f), die das Mahlgut zwischen einer feststehenden und einer rotierenden Scheibe zerkleinern. Die Scheiben können mit Rippen, Nuten oder Zähnen besetzt sein. **Korundscheibmühlen** und **Zahnkolloidmühlen** sind für die Nassmahlung und Homogenisierung von pastösen Produkten geeignet, bei einer Mahlfeinheit bis 5 μm mit ca. 3000 Umdrehungen/min. Mit einer **Nutenscheibmühle** werden grobe Pulver, in der Apothekenpraxis Leinsamenschrot, hergestellt (○ Abb. 4.4 e).

Walzenbrecher (○ Abb. 4.4 g) dienen ebenfalls der Grobzerkleinerung, finden aber z. B. Einsatz im Rahmen der Trockengranulierung. Die erhaltenen Granulate können Zwischenprodukte der Tablettenherstellung sein (► Kap. 9.2).

In **Strahlmühlen** (○ Abb. 4.4 h) können sich Teilchen im gelenkten Gasstrom bei hoher Geschwindigkeit gegenseitig zerschlagen, ohne dass sie auf Metallwände prallen. Solche Mühlen eignen sich zur schonenden Mikronisierung von empfindlichen Substanzen, weil relativ wenig Reibungswärme entsteht.

Eine **Walzenmühle** ist der apothekenübliche **Dreiwalzenstuhl** oder die Salbenmühle. Das Walzwerk aus drei Porzellanpräzisionswalzen mit verstellbaren Abständen dient zur Zerkleinerung und Homogenisierung von Feststoffteil-



○ Abb. 4.6 Dreiwalzenstuhl für den Apothekenbetrieb zur Homogenisierung und Zerkleinerung streichbarer Zubereitungen

chen in pastösen Produkten. Diese können anschließend mit einem flüssigen Dispersionsmittel weiterverdünnt werden (Suspensionsbereitung) oder mit Salbengrundlage zu streichfähigen Zubereitungen verarbeitet werden (○Abb. 4.6)

4.2.2 Klassieren

DEFINITION

Klassieren heißt Trennen körnigen Materials in verschiedene Korngrößenklassen.

Beim Zerkleinern fallen Feststoffe in einem mehr oder weniger breiten Korngrößenspektrum an. Daher muss jeder Zerkleinerungsarbeit ein Klassiervorgang folgen, der in der Regel auf einer Trennung durch Sieben beruht.

Mit dem Begriff Korngrößenklasse ist der Pulveranteil zwischen der Maschenweite von ein oder zwei Sieben gemeint, den man als getrennte Fraktion auffängt. Eine Kornklasse hat eine Teilchengrößenober- und -untergrenze.

Sieben

Apothekenübliche Siebe bestehen aus Leichtmetallrahmen mit Schüssel, Deckel und runden Einlegesieben von 13,20 und 31 cm Durchmesser aus den Gewebematerialien Edelstahl, Nylon oder – ältere – aus verzinktem Eisen.

HINWEIS

Eisensiebe dürfen nicht bei phenolischen Substanzen (wie Salicylsäure) benutzt werden und nicht für Substanzen, die in Gegenwart von Schwermetallspuren oxidationsempfindlich sind (z. B. Ascorbinsäure).

Ziel des Siebens ist es, ein in Bezug auf sein Kornspektrum gleichmäßiges Siebgut zu erhalten. Gesiebt wird arbeitstechnisch aus mehreren Gründen:

- als **Klassier-** oder **Trennvorgang**: Grobkorn-Feinkorn-Trennung nach dem Zerkleinern oder Granulieren,
- als **Dispergiervorgang**: Zerteilen von Agglomeraten und Unregelmäßigkeiten nach einem Mischvorgang,
- als Korngrößenmessmethode (Siebanalyse).

Bei manueller Siebung bewegt sich das Gut durch Rütteln oder man streicht es ohne größeren Druck mithilfe von Plastikschabern oder Bürsten durch die Siebmaschen. Rüttelnde Siebmaschinen bewegen das Sieb auf einem Vibrationstisch (Vibrationssieb). Als Siebhilfen zum Desagglomerieren dienen Achat- oder Hartgummikugeln. Allgemein wird bei sehr feinen Pulvern ($\leq 50 \mu\text{m}$) die Agglomeratbildung so weit zunehmen, dass die Grenze der einfachen Siebung erreicht ist und nur noch mit stärkeren Siebhilfen wie Luft (Luftstrahlsiebung) oder Flüssigkeit (Nasssiebung) die interpartikuläre Anziehung vermindert werden kann.

HINWEIS

Schlechte Siebeigenschaften haben Pulver wie Salicylsäure und Schwefel, die sich durch Reibung elektrostatisch aufladen.

Als **Siebgröße** bzw. **Siebnummer** wird die lichte Maschenweite – genauer Seitenlänge des Öffnungsquadrates – in Mikrometer bezeichnet und als nominelle Siebnummer angegeben. Die Siebmaschenweiten und Drahtdurchmesser sind über Toleranzwerte nach ISO-Standards prüfbar. Da die diagonale Weite 1,4-mal größer als die Seitenlänge ist, können auch Körner mit größerem Durchmesser als die Siebnummer in das Gesiebte gelangen.

In ■ Tab. 4.4 sind alle Siebe des DAB aufgelistet und daneben die oft noch vorrätigen und nicht so zahlreichen alten Siebgrößen des DAB 7 (1968) mit den Nummern 0 bis 7. Hilfe beim Vergleich von Sieben verschiedener Arzneibücher leistet die Anlage D des DAC. Der Zerkleinerungsgrad einer Substanz wird in der Arzneibuchmonographie durch die Siebnummer in Klammern angegeben.

Zerkleinerungsgrad von Pulvern nach Ph. Eur. 2.1.4

Für die Beschreibung von Pulvern werden im Arzneibuch folgende Begriffe verwendet (s. ■ Tab. 4.4):

- **Grobkörniges Pulver:** Mindestens 95 % müssen durch Sieb 1400, höchstens 40 % dürfen durch Sieb 355 passierbar sein. Desgleichen gilt:
- **Mittelfeines Pulver:** Sieb 355; Sieb 180
- **Feines Pulver:** Sieb 180; Sieb 125
- **Sehr feines Pulver:** Sieb 125; Sieb 90

▣ Tab. 4.4 Nominelle Siebnummern nach Ph. Eur. 2.1.4 und DAB 7

Siebnr. Ph. Eur.	Maschen- weite [mm]	Zerkleinerungsgrad	Maschen- weite [mm]	Siebnr. DAB 7
Teedrogen				
11 200	11,20	Sehr grob zerschnitten (ca. 8–10 mm)	10,00	0
8000	8,00			
5600	5,60			
4000	4,00	Grob zerschnitten (ca. 4–5 mm)	4,00	1
2800	2,80	Mittelfein zerschnitten (ca. 3 mm)	3,15	2
2000	2,00	Fein zerschnitten (ca. 2 mm)	2,00	3
Pulver				
1400	1,40	Grob gepulvert (1400–355 µm), (Granulate 700–1400 µm)	0,80	4
1000	1,00	–	–	–
710	0,710			
500	0,500			
355	0,355	Mittelfein gepulvert (ca. 355–180 µm)	0,315	5
250	0,250	–	–	–
180	0,180	Fein gepulvert (ca. 180–125 µm)	0,16	6
125	0,125	Sehr fein gepulvert (ca. 125–90 µm) bis mikronisiert	0,10	7
90	0,090			
63	0,063			
45	0,043			
38	0,038			

Durch die drei Siebe mit kleineren Maschenweiten als 90 µm (mikronisierte Pulver) ist eine Trennung durch Trockensiebung in der Regel nicht mehr möglich.

Wenn das Pulver durch eine einzige Siebnummer charakterisiert ist, müssen mindestens 97 % das Sieb mit dieser Nummer passieren, falls nichts anderes angegeben ist.

8 Kapseln

Kapseln sind sowohl als Rezeptur- als auch Fertigarzneimittel von Bedeutung (◉ Abb. 8.1) für die Apothekenpraxis. Durch die verschiedenen Materialien für die Kapselhülle, Beschichtungen und Füllmittel können sie vielen Verwendungs- und Einsatzzwecken angepasst werden (z. B. flüssige oder feste Inhaltsstoffe, Retardformen).

8.1 Arzneibuchvorgaben/Allgemeines

DEFINITION

Kapseln sind zum Einnehmen bestimmte, feste, normalerweise einzeldosierte Arzneiformen mit Hüllen unterschiedlicher Art (hart/weich) und Ausführung (Form/Größe).

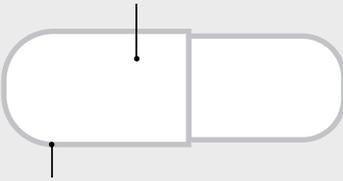
Die Monographie Kapseln des Arzneibuchs enthält die Vorschriften für peroral angewendete Kapseln, während die Vorgaben für Kapseln anderer Applikationsarten (Rektal- oder Vaginalkapseln/Kapseln zur Anwendung in der Mundhöhle) in eigenen Monographien zu finden sind (z. B. „Arzneiformen zur Anwendung in Körperhöhlen“ oder „Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle“).



◉ Abb. 8.1 Kapseln in der Rezeptur und als Fertigarzneimittel

Kapselinhalt:

Wirkstoff(e) mit/ohne Hilfsstoffe wie Lösungs-, Füll-, Gleit-, Sprengmittel

**Kapselhülle:**

Zumeist aus Gelatine, Zusatz von Konsistenzveränderern wie Glycerol/Sorbitol, Farbstoffen, oberflächenaktiven sowie die Lichtdurchlässigkeit beeinflussenden Hilfsstoffen, Konservierungs- und Farbmitteln oder Geschmackskorrigenzien/Süßstoffen möglich.

- **Abb. 8.2** Stoffliche Zusammensetzung von Kapselhüllen und -füllung entsprechend Ph. Eur. (Erläuterung zu diesen Hilfsstoffen siehe ▶Kap. 8.3)

Zur allgemeinen **Zusammensetzung** von **Kapseln** benennt das Arzneibuch erlaubte Inhaltsstoffe bzw. -Stoffgruppen wie in ○Abb. 8.2 dargestellt.

Der **Kapselinhalt** darf fest, flüssig oder pastös sein, jedoch keinesfalls die Kapselwand beeinträchtigen (▶Kap. 8.3.3 Inkompatibilitäten bei Kapseln). Die **Kapselhülle** hat wiederum oft eine Schutzfunktion, z. B. gegenüber Lichteinflüssen. Sie darf bedruckt sein, beispielsweise zur besseren Identifizierbarkeit. Die Kapselwand muss zudem das jeweils gewünschte Freisetzungsverhalten im Verdauungstrakt gewährleisten.

Wie bei anderen einzeldosierten Arzneiformen gehören die **Prüfungen** auf **Gleichförmigkeit** (▶Kap. 5.3.2) zu denjenigen, die für Kapseln gefordert werden, um die Dosiergenauigkeit zu garantieren. Zur Absicherung des gewünschten zeitlichen Wirkprofils sind Untersuchungen der **Wirkstofffreisetzung** bzw. **Zerfallszeit** weitere vorgeschriebene Reinheitsprüfungen dieser Arzneiform.

Die **Lagerung** von Kapseln erfolgt in geeigneten Behältnissen unterhalb von 30 °C, in der **Kennzeichnung** sind Konservierungsmittel zwingend aufzuführen.

Die Monographie Kapseln unterscheidet die folgenden **Kapselarten** (▣Tab. 8.1):

- Hartkapseln, Weichkapseln,
- Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung,
- magensaftresistente Kapseln,
- Oblatenkapseln.

8.2 Herstellung

8.2.1 Hartkapseln

Die Herstellung von Hartkapseln erfolgt in zwei prinzipiellen Arbeitseinheiten—zunächst erfolgt die Herstellung der Hüllen, die im Anschluss befüllt werden.

Die **Hülle** der Hartkapseln besteht aus zwei vorgefertigten, zylindrischen Hohlformen mit einem halbkugelförmigen Boden. Sie wird durch Eintauchen von Metallstiften (Docken) in flüssige Gelatinemasse gewonnen, wobei die Gelierung unter Rotation der Stifte an der Luft eintritt. Die auf 10–12 % Restwasser-

▣ Tab. 8.1 Kapseln laut Arzneibuchmonographie „Capsulae“

Kapselart	Fertigarzneimittel (Beispiel)	Eigenschaften nach Arzneibuch
Hartkapseln	 <p>The image shows a white rectangular box for 'Cetebe' capsules. The text on the box includes 'Cetebe®', 'VITAMIN C Retard 500', 'Wirkstoff: Ascorbinsäure', 'Hochdosiertes Vitamin C mit Langzeitwirkung', and '30 Kapseln zum Einnehmen'. A single white, cylindrical capsule is shown next to the box.</p>	<p>Zweiteilige Hülle. Die Hülle wird mit Pulver oder Granulat befüllt. Die Prüfung auf Zerfall ist vorgeschrieben (▶ Kap. 5.3.1).</p>
Weichkapseln	 <p>The image shows a white rectangular box for 'Optovit' capsules. The text on the box includes 'Optovit®', 'fortissimum 500 I.E.', 'Wirkstoff: RRR-α-Tocopherol', 'Vitamin E pflanzlicher Herkunft', and '100 Weichkapseln'. The logo 'HERMES ARZNEIMITTEL' is at the bottom. A single white, oval-shaped soft capsule is shown next to the box.</p>	<p>Einteilige, dickere Hülle als Hartkapseln, Hülle kann wirkstoffhaltig sein, diverse Formen möglich, Herstellung i. A. in einem Arbeitsgang (Formung, Füllung und Verschluss der Hülle, Füllung flüssig oder pastös, Migration von Bestandteilen der Hülle und Füllung teilweise möglich, Prüfung auf Zerfall ist vorgeschrieben (▶ Kap. 5.3.1)</p>

Tab. 8.1 Kapseln laut Arzneibuchmonographie „Capsulae“ (Fortsetzung)

Kapselart	Fertigarzneimittel (Beispiel)	Eigenschaften nach Arzneibuch
Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		<p>Hart- oder Weichkapseln, deren Inhalt und/oder Hülle durch Hilfsstoffe bzw. besondere Verfahren verändert wurde hinsichtlich Geschwindigkeit, Ort oder Zeitpunkt der Wirkstofffreisetzung. Hierzu gehören auch Kapseln mit verlängerter Wirkstofffreisetzung. Die angemessene Wirkstofffreisetzung muss nachgewiesen werden (►Kap. 5.3.1).</p>
Magensaftresistente Kapseln		<p>Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung erst im Darmsaft; hergestellt durch Füllen von Kapseln mit magensaftresistent überzogenen Partikeln oder durch magensaftresistente Umhüllung von Hart- oder Weichkapseln. Die Bestätigung der angemessenen Wirkstofffreisetzung wird gefordert (►Kap. 5.3.1).</p>
Oblatenkapseln		<p>Feste Zubereitungen mit fester, zweiteiliger Hülle, Hülle aus Reismehl bzw. ungesäuertem Brot hergestellt, enthält eine Einzeldosis. In der Kennzeichnung ist auf die besondere Einnahme hinzuweisen: sekundenlang in Wasser tauchen, auf Zunge legen und schlucken.</p>

Volumen in ml	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13
Kapselgröße	000	00	0	1	2	3	4	5

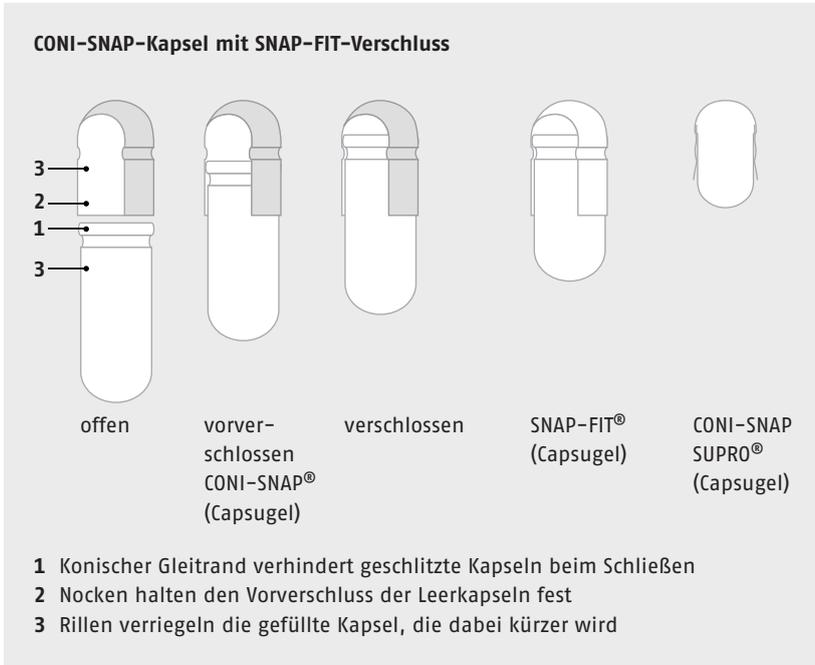
○ Abb. 8.3 Internationale Größen von Gelatine-Kapseln (annähernd natürliche Größe)

gehalt eingestellten Leerkapseln sind gegen zu hohe (Verkleben) und zu niedrige (Verspröden) Luftfeuchtigkeit geschützt zu lagern.

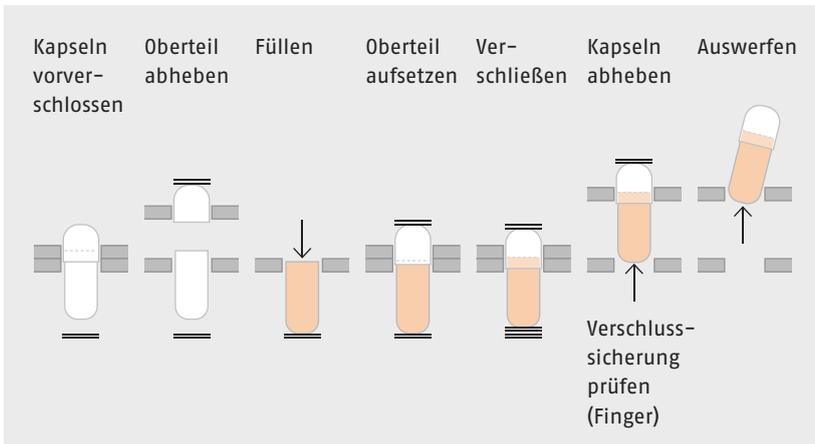
Die Leerkapseln werden in acht **Größen** vorverschlossen geliefert (○Abb.8.3), für die perorale Applikation sind die Größen 0–3 gebräuchlich. Die Füllvolumina der Kapselunterteile nehmen mit steigender Größenangabe von 1,37 ml bis 0,13 ml ab.

Arzneistoffe, die üblicherweise in trockener Zubereitung (Pulver oder Granulate) vorliegen, werden in den unteren der beiden Teile gefüllt und mit dem Oberteil verschlossen. Teilweise werden Kapseln auch mit geschmolzenen Füllmassen angeboten, um z. B. gewisse Vorteile in der Verträglichkeit zu erzielen (Einhüllen aggressiver Pulver). Durch Füllgutkombinationen z. B. Befüllung mit Pulver sowie Pellets lässt sich die Wirkstofffreisetzung und damit das zeitliche Wirkprofil von Kapseln beeinflussen.

Verschlussysteme: Die Zuverlässigkeit des Verschlusses kann durch geeignete Hüllenformen erhöht werden (○Abb.8.4). Die mit dem Warenzeichen SNAP-FIT[®] oder CONI-SNAP[®]-Kapseln (Capsugel) vertriebenen Sorten haben ein patentiertes Verschlussystem. Sie sind auch bedruckt lieferbar. Durch den Rillen-Nocken-Mechanismus wird ein unbeabsichtigtes Öffnen der gefüllten Kapsel verhindert. Über zwei Nocken werden die Kapseln vorverschlossen. Nach Einrasten der Kappe in die rillen-förmige Einkerbung schließt dann die Hauptverriegelung, und die Kapseln erscheinen etwas kürzer. Ein weiterer technischer Kniff ist der leicht konische Gleitrand des Unterteils, wodurch sich ein Schlitzen beim Aufsetzen der Kappe vermeiden lässt und Luft über die Rillen entweichen kann (○Abb.8.4). Als Aponorm[®]-Kapseln für den Apothekenbedarf werden weiß-opak eingefärbte SNAP-FIT[®]-Kapseln angeboten (opak = lichtundurchlässig). Ein Beitrag zur Arzneimittelsicherheit ist die kurze Form SUPRO von Capsugel, denn sie macht ein nachträgliches Öffnen unmöglich. Für Handabfüllgeräte ist sie jedoch nicht verwendbar. Leerkapseln mit anderen patentierten Nocken-Verschlussystemen sind STAR-LOCK[®] und LOK-CAPS[®].



○ Abb. 8.4 Sicherheitsverschlussystem des SNAP-FIT®-Patentes bei Hartgelatinekapseln



○ Abb. 8.5 Füllen von Hartkapseln mit dem Handabfüllgerät der ○ Abb. 8.7

Die **Abfüllung** von Hartkapseln auf vollautomatischen Maschinen oder mithilfe von Handabfüllgeräten lässt sich in folgende Arbeitsschritte unterteilen (○ Abb. 8.5):

- Ordnen der Leerkapseln und Einstecken in die Bohrungen,
- Öffnen der Leerkapseln und Abheben der Oberteile,
- Füllen der Kapselunterteile,

- Aufsetzen der Oberteile und Verschließen,
- Ausstoßen, Entstauben, Kontrolle,
- Verpackung.

Industriemaßstab

Kapselmaschinen für die Abfüllung größerer Chargen von Hartkapseln gibt es mit Stundenleistungen bis zu 200 000 Kapseln in mehreren technischen Varianten von z. B. Spindel-, Scheiben- und Stopfdosiervorrichtungen.

Für die Abfüllung von Pellets oder Mikrotablets eignet sich besonders das Röhrendosiervorverfahren, pastöse und flüssige Zubereitungen werden mit Dosierpumpen in die Unterhälften gebracht.

Hartgelatinekapseln als Rezeptur

Hartgelatine-Steckkapseln stellen für die Apothekenrezeptur neben abgeteilten Pulvern die wichtigste Form einzeldosierter, fester Arzneizubereitungen dar.

Besondere Bedeutung haben sie für die **pädiatrische Verordnung** erlangt, weil es hier auf eine abgestimmte niedrige Wirkstoffdosierung ankommt. Die Kapselhülle dient in diesen Fällen meist als „Primärpackmittel“ und wird nicht geschluckt, sondern es wird lediglich der Pulverinhalt durch Entleeren der Kapsel entnommen und unter die Nahrung gemischt oder in Wasser aufgelöst eingenommen.

Auch werden häufig industriell hergestellte Tabletten in der Apotheke in niedriger dosierte Kapseln für Kinder „umgewandelt“. Häufig verordnet dann der Arzt, dass industriell gefertigte „Erwachsenentabletten“ (z. B. Esidrix® mit 25 mg Hydrochlorothiazid je Tablette) in Kinderkapseln mit geringerem Arzneistoffgehalt umformuliert werden (im Beispiel aus ◊ Abb. 8.6 beträgt die Einzeldosis 6 mg). Bei Verwendung eines Fertigarzneimittels ist dies auch auf dem Etikett anzugeben. Im Fall der ◊ Abb. 8.6 könnte der Wirkstoff auch als Reinstoff eingesetzt und die Rezeptur analog der NRF-Vorschrift (■ Tab. 8.2) hergestellt werden.

Steckkapseln können im Apothekenbetrieb nach der ausführlichen Anleitung des NRF (I. 9) und des DAC (Anlage G) in der Regel problemlos hergestellt werden. ■ Tab. 8.2 zeigt die im NRF 2007 enthaltenen Kapselrezepturen.

Im NRF werden vier unterschiedliche **Konzepte** für die **rezepturmäßige Kapselherstellung** vorgestellt:

- Kapseln mit pulverförmigem Inhalt zum Schlucken,
- Kapseln mit pulverförmigem Inhalt zur Einnahme nach Ausfüllen,
- Kapseln mit Pellets als Füllung (Saccharosepellets mit Wirkstofflösung imprägniert),
- Kapseln mit erstarrter Fett oder Macrogolschmelze als Füllung (meist veränderte Freisetzung der Wirkstoffe).

Zumeist erfolgt die **Befüllung** mit pulverigen Gütern. Eher selten beinhalten Kapseln der Apothekenrezeptur Zuckerstreukügelchen (als Pellets) oder Fettschmelzen.

Krankenkasse bzw. Kostenträger		Hilfs- mittel	Impr- stoff	Spr.-St. Bedarf	Begr.- Pflicht	Apotheken-Nummer / IK		
<input type="checkbox"/> Gebühr frei	Name, Vorname des Versicherten		6	7	8	9		
<input type="checkbox"/> Geb. pfl.	geb. am		Zuzahlung		Gesamt-Brutto			
<input type="checkbox"/> noctu								
<input type="checkbox"/> Sonstige	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.			
<input type="checkbox"/> Unfall	Vertragsarzt-Nr.		VK gültig bis		Datum		Factor	
<input type="checkbox"/> Arbeitsunfall							Taxe	
							1. Verordnung	
							2. Verordnung	
							3. Verordnung	
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)							Vertragsarztstempel	
<input type="checkbox"/> auf idem	Esidrix 6mg							
<input type="checkbox"/> auf idem	M.f.caps., d.tal.dos. Nr. L.pro inf. D.S.: morgens							
<input type="checkbox"/> auf idem	bbb r							
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		Abgabedatum in der Apotheke		Unterschrift des Arztes Muster 16 (4.2004)				
Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer		18910734					

○ **Abb. 8.6** Beispielrezeptur für die Umformulierung eines Arzneimittels für Erwachsene in eine Kapselrezeptur für Kinder

Für das standardisierte Abfüllen mit Wirkstofflösung getränkten Pellets fehlen noch ausreichend Erfahrungen, jedoch könnte dieses Verfahren künftig Bedeutung in der Herstellung niedrigstdosierter, z. B. hormonhaltiger, Kapseln erlangen.

Schmelzen mit Hartfett werden in Einzelfällen in der Apotheke in Kapseln abgefüllt. Das Verfahren kommt infrage für sehr lipophile Arzneistoffe (vgl. NRF-Vorschrift 22.7 Dronabinol-Kapseln.) oder hydrophile Wirkstoffe, wie z. B. Folsäure-Kapseln mit Macrogolschmelze.

Bei der **Abfüllung fester Füllgüter** gilt es drei **Kriterien** zu berücksichtigen und ggf. aufeinander abzustimmen:

- Abfüllmethode (Kapselmaschine, Dosierungsverfahren),
- Eigenschaften des Füllguts (Wirkstoffe, Füllstoffe, Rieselfähigkeit),
- Eignung der Kapselhülle (Größe, Farbe, Material u. a.).

Im **Apothekenbetrieb** verwendet man zur Befüllung der Kapseln häufig eine Aponorm-Kapselmaschine. Das **Kapselfüllgerät Aponorm®** ist ein Handabfüllgerät für 60 Kapseln, bestehend aus einem Metallrahmen und auswechselbaren Lochplatten aus Kunststoff für die Kapselgrößen 00, 0, 1 und 2, wobei die Größen 0 (0,68 ml) und 1 (0,5 ml) vorrangig benutzt werden. Bei Abfüllung von weniger als 60 Kapseln werden die freien Löcher mit Klebestreifen oder mitgelieferten Abteilschienen verschlossen. Der Umgang mit dieser Kapselfüllmaschine ist in ○ **Abb. 8.7** beschrieben.

▣ Tab. 8.2 Kapselvorschriften des NRF

NRF-Rezeptur	Arzneimittelgruppe
Amfetaminsulfat-Kapseln (5/10 mg)	Psychopharmaka/Neurologika
Cysteamin-Kapseln (30/75/120/150 mg)	Mittel bei Stoffwechselstörungen
3,4-Diaminopyridin-Kapseln (5/10 mg)	Psychopharmaka/Neurologika
Dronabinol-Kapseln (2,5/5/10 mg)	Psychopharmaka/Neurologika
Hydrochlorothiazid-Kapseln (0,5/1/2/5 mg)	Diuretika
Thalidomid-Kapseln (50/100/150/200 mg)	Immunmodulatoren

HINWEIS

Während der gesamten Kapselherstellung sind Einmalhandschuhe zu tragen, um eine Kontamination, z. B. beim Berühren der Kapselhüllen, zu vermeiden!

Dosiervorgänge für feste, einzeln abgeteilte Arzneiformen werden für die Wirkstoffe gewichtsmäßig und für die Hilfsstoff- bzw. die Gesamtmischung volumenmäßig vorgenommen. Zur Erfüllung der Qualitätsanforderung Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, sind die grundlegenden Regeln der Pulvertechnologie zu beachten (► Kap. 4.2).

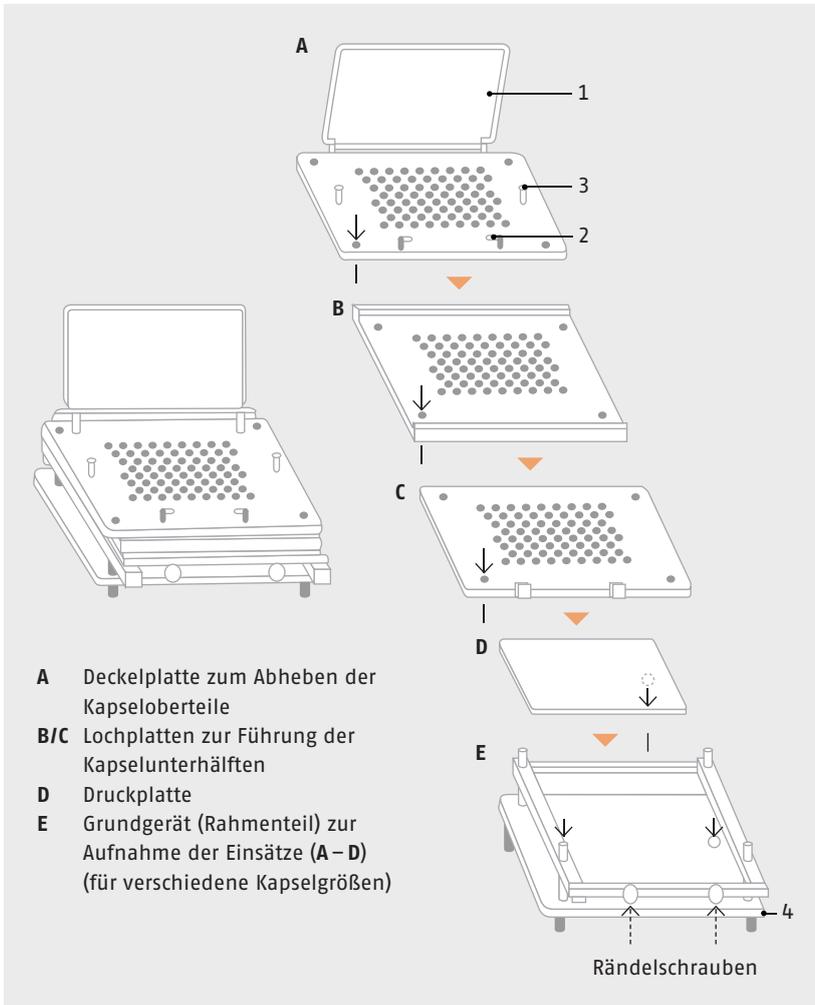
Voraussetzungen für gute Dosiergenauigkeit

Wichtig sind für die Dosiergenauigkeit in der Kapselbefüllung die Gewährleistung der Homogenität der Füllgutmischung, gute Fließeigenschaften sowie die Vermeidung von Volumenveränderungen.

Mit der Wahl der Kapselgröße ist das Gesamtvolumen vorgegeben, das es mit Zumischen von Fließregulierungsmittel und Füllstoff zu erreichen gilt. Das Gesamtvolumen lässt sich einerseits rechnerisch aus dem Nennvolumen der jeweiligen Kapselgröße ermitteln, exakter jedoch durch experimentelle **Bestimmung des Eichvolumens**: Nach Befüllen der entsprechenden Anzahl Kapselunterhälften mit zuvor gesiebttem Füllmittelgemisch, werden die Hälften entleert und ihre Gesamtmenge als Schüttvolumen im Messzylinder markiert. Der Messzylinder sollte eine Graduierung von 0,5 ml und kein größeres Fassungsvermögen als das 2,5-fache des Eichvolumens besitzen.

HINWEIS

Zur Vermeidung von Volumenverfälschungen muss bei der Bestimmung des Eichvolumens erschütterungsfrei gearbeitet werden!



○ **Abb. 8.7** Schematischer Aufbau des Aponorm®-Kapselüllgeräts. Zur Inbetriebnahme werden die Einzelteile a–d übereinander auf das Grundgerät (e) gesteckt, der Deckel (1) von a geöffnet und die Leerkapseln eingesteckt. Nach Festziehen der vorderen Rändelschrauben klemmen die Unterteile fest, weil die untere Lochplatte (c) mit ihren größeren Randbohrungen gegen die obere Platte (b) verschoben wird. Die Deckelklammern (2) müssen verschlossen sein. Die Oberteile lassen sich mit der Deckelplatte (a) abheben, bei gleichzeitigem Daumendruck auf die Stifte (3). Nach Lösen der Rändelschraube fallen die Unterhälften auf die Druckplatte und sollen mit der Oberfläche von Platte b bündig abschließen. Gegebenenfalls muss die Höhe an den Stellfüßen nachjustiert werden. Die übrigen Arbeitsschritte sind unter ○ Abb. 8.9 aufgeführt. Zum Verschließen wird nach Aufsetzen der Platte a die bewegliche Platte (4) des Rahmenteils (e) hochgezogen. Das korrekte Einrasten des Verschlusssystems lässt sich anhand der Kapsellänge überprüfen (○ Abb. 8.4).

Herstellungsmethoden

Der DAC schlägt in der Anlage G „Angaben zur Herstellung von Hartgelatine-Steckkapseln“ die **Messzylindermethode** nach zwei Varianten vor (A und B). Bei hohem Wirkstoffanteil kann direkt ohne Zwischenverreibung (lediglich mit Aerosil®-Zusatz 0,5 %) mit Füllstoff ergänzt werden (**Methode A**). Die Methode B ist insbesondere bei geringem Wirkstoffanteil anzuwenden.

MERKE

Beträgt das Volumen des verriebenen Arzneistoffs über etwa 75 % des Eichvolumens der Kapselhüllen, ist DAC-Methode A zu wählen, ansonsten auf Methode B zurückzugreifen.

Methode B eignet sich für niedrig dosierte Kapseln, da das ungünstige Mischungsverhältnis (wenig Wirkstoff und viel Füllmittel) durch einen zusätzlichen Mischungsschritt ausgeglichen wird. Der Arzneistoff wird hierbei im Gegensatz zu Methode A zunächst mit Füllmittel auf etwa 80 % des Eichvolumens ergänzt. Diese Vormischung wird anschließend im Messzylinder mit weiterem Füllmittel auf das Eichvolumen eingestellt. Dies ist auch in  dargestellt. Bei äußerst niedrigen Dosierungen, die allerdings mit der Feinwaage noch wägbare sind, sollte ein allererstes gründliches Verreiben des Wirkstoffs mit wenig Füllmittel dem „normalen Verfahren“ nach Methode B (Auffüllen auf 80 % des Eichvolumens) vorausgehen. Ist die Arzneistoffmenge so gering, dass sie als nicht wägbare gilt, sollte von einer Stammverreibung (z. B. in einem Arzneistoff-Hilfsstoff-Verhältnis 1 + 9) ausgegangen werden und von einem solchen Ansatz aus – mit besonders sorgfältiger Verreibungstechnik – wie gewohnt weiterverfahren.

MERKE

Nach dem Auffüllen auf das Eichvolumen darf keine weitere Korngrößenzerkleinerung und damit Volumenänderung einsetzen.

Nach Entleeren des nun eingestellten Füllvolumens aus dem Messzylinder, darf nur noch locker vermischt werden. Ein zerkleinerndes Bearbeiten/Verreiben der Mischung könnte das Volumen und damit die Dosiergenauigkeit beeinträchtigen.

HINWEIS

Das abschließende Befüllen der Kapselhälften mit der Füllmischung soll durch leichtes Einstreichen mittels senkrecht geführtem Kartenblatt vorstättgehen. Sowohl Druckausübung als auch Erschütterungen sind hierbei zu vermeiden!

Durch Druckenwendungen bzw. Erschütterungen könnten – besonders bei ungünstigem Fließverhalten – Veränderungen der Pulverdichte und damit des Volumens entstehen, die wiederum zu Dosierfehlern führen könnten. Unterbleiben sollte auch ein Auftürmen der Füllmischung auf der Kapselmaschine.

Angestrebt wird ein „streifenweises“ Auftragen zwischen den Lochreihen und anschließendes gleichmäßiges Verteilen auf alle Bohrungen.

In Anlehnung an die DAC-Methode B gibt es noch die **Lösemethode** zur Herstellung niedrig dosierter Kapseln (Arzneistoff etwa 5 % Anteil am Füllgut). Im NRF ist die Herstellung von Hydrochlorothiazid-Kapseln nach dieser Variante beschrieben. Hierbei wird der Wirkstoff in ein flüchtiges, toxikologisch unbedenkliches Lösungsmittel (z. B. Aceton) eingebracht und der Füllstoff damit gleichmäßig imprägniert. Die Flüssigkeit darf jedoch den Füllstoff selbst nicht auflösen. Es muss zügig gearbeitet und bis zum Verschwinden des Acetongeruchs verrieben werden

Eine weitere Volumendosiermethode für den Rezepturmaßstab ist die **Ergänzungsmethode** nach  Abb. 8.8. Dabei wird der Wirkstoff oder die Wirkstoff-Hilfsstoff-Verreibung von ca. 80 % des Nennvolumens nicht in einen Messzylinder gefüllt, sondern in die Kapselunterteile, welche randvoll mit Füllstoff ergänzt werden. Nach Entleeren verfährt man weiter nach der DAC-Methode.

Füllstoffe

DEFINITION

Füllstoffe sind nichtaktive Hilfsstoffe zur Volumenergänzung.

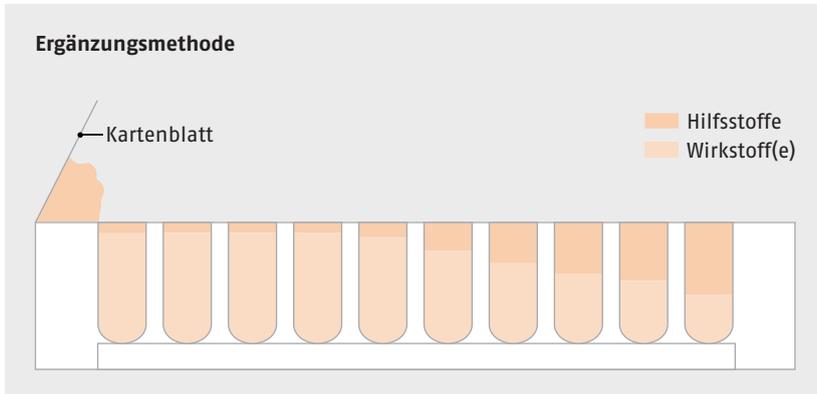
Für die rezepturmäßige Herstellung von Kapseln wird im NRF auf das bewährte **Füllmittelgemisch** aus DAB 1996 verwiesen (**Mannitol mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid**). Bei Herstellungsschwierigkeiten oder aus therapeutischen Gründen sind andere Füllstoffe möglich, z. B. granuliertes Mannitol oder Cellulosepulversorten mit besserer Rieselfähigkeit oder Lactose für die Anwendung in der Pädiatrie. Zu berücksichtigen ist bei der Auswahl der Füllmittel unbedingt, dass diese die Kapselhülle nicht beeinträchtigen dürfen. Hygroskopische Füllgüter könnten der Hülle beispielsweise Feuchtigkeit entziehen und somit zu einem Elastizitätsverlust führen.

Weitere Hilfsstoffe

Zur Beeinflussung des Rieselverhaltens oder der Wirkstofffreisetzung können Hilfsstoffe wie **Fließregulierungsmittel** oder **Benetzungsmittel** zugesetzt werden.

Die Methoden zur Prüfung der **Fließeigenschaften** von Pulvern werden im  Kap. 2.2.2 beschrieben. Ein guter Anhaltspunkt ist neben dem Böschungswinkel auch die Pulververdichtung beim Stampfen. Wenn diese über 30 % beträgt, kann von einer schlechten Fließ- und Rieselfähigkeit ausgegangen werden.

Nach DAC/NRF wird eine Schüttdichte von 0,5 g/ml für das Standardfüllmittel (Mannitol mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid) angestrebt.



○ Abb. 8.8 Volumendosierverfahren nach der Ergänzungsmethode zur Abfüllung von Hartgelatinekapselformen im Rezepturmaßstab

Auswahl der Hartkapselhüllen

Es gibt zwar inzwischen auch das Angebot von Kapselhüllen aus Cellulosederivaten, jedoch sind nach wie vor Hartgelatinesteckkapseln diejenigen mit tatsächlicher Bedeutung für die Apothekenpraxis. **Zur Überprüfung der Eignung** gibt es für die Kapselhüllen eine **Monographie im DAC** sowie mit der DAC-Probe 13 eine Vorprüfung auf die geeigneten Zerfallseigenschaften.

Als **Richtlinie für die Größenauswahl** kann gelten, dass bei Einzeldosen der Wirkstoffe bis zu etwa 200 mg Kapseln der Größe 1 (0,5 ml) genügen. Dem liegt zugrunde, dass viele Stoffe bei Verreibung mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid ein Schüttvolumen von ca. 2 ml/g haben.

HINWEIS

In der Rezeptur werden die Kapselgrößen 0 und 1 eingesetzt. Hinsichtlich der Farbgebung orientiert sich das NRF nach wie vor an der Empfehlung des DAB 1996 in Form von „weiß-opak eingefärbten Kapseln“. Zur Herstellung homöopathischer Kapseln schreibt das HAB farblose Hüllen vor.

Einen zusammenfassenden Überblick zur rezepturmäßigen Kapselherstellung liefert ○ Abb. 8.9.

8.2.2 Weichkapseln

Weichkapseln werden im Allgemeinen großtechnisch und in einem Arbeitsgang hergestellt. Das so genannte **Scherer-Verfahren** (○ Abb. 8.11) ist die bedeutsamste Produktionsmethode, da hierbei unter Einsatz vollautomatischer Hochleistungsmaschinen bis zu 100 000 Kapseln pro Stunde hergestellt werden. Verschiedenste Formen und Volumina (○ Abb. 8.10) sind realisierbar.

Weitere vollautomatische Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapselformen (allerdings mit geringerer Stückleistung pro Zeiteinheit) sind das Accogel[®]- und Globex[®]-Verfahren. Das letztere wird auch als Tropfverfahren

Vorüberlegungen:

- ▶ Verordnung überprüfen auf Plausibilität, Dosis, Unbedenklichkeit, Kompatibilität; Apotheker erstellt Herstellungsanweisung
- ▶ Kapselgröße, Berechnung Wirkstoff, Auswahl Füllmittel, Methode und Geräte

Hygiene:

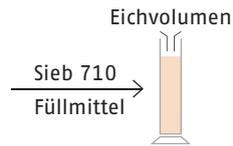
Arbeitsplatz + Hände desinfizieren, Kittel + Einmalhandschuhe

Ausgangsstoffe:

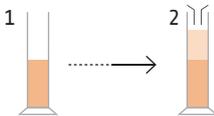
Füllmittel herstellen und sieben, Wirkstoff(e) abwiegen

Geräte:

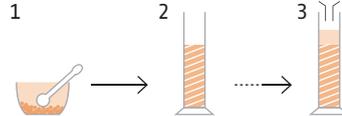
Kapselmaschine vorbereiten, Poren des Mörsers mit Füllmittel verschließen

Eichvolumen bestimmen und markieren**Methode A:**

Arzneistoff mit 0,5 % Aerosil® verreiben, in Messzylinder überführen, mit Füllmittel bis zur Marke auffüllen

**Methode B:**

Arzneistoff mit Füllmittel versetzen, dass ca. 80 % des Eichvolumens erreicht werden, in Reibschale gründlich vermischen, in Messzylinder überführen, mit Füllmittel bis zur Marke auffüllen

**Sorgfältiges Mischen des Pulvers**

in Reibschale, ohne Zerkleinerung/Volumenänderung

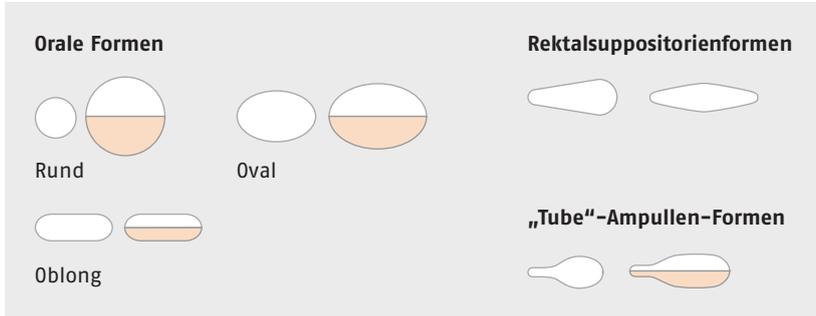
**Füllen und Verschließen**

Gleichmäßige Befüllung der Kapselhälften, Verschließen mit Oberteilen, Einrasten des Rillen-Nocken-Verschlusses prüfen, Kapseln entnehmen, Pulverreste abwischen



Verpackung der Kapseln in Kapselflakon, **Kennzeichnung** nach ApBetrO, mit Aufbrauchsfrist 1 Jahr bei chemisch stabilen Wirkstoffen, Lagerhinweis $T < 30\text{ }^{\circ}\text{C}$, vor Feuchtigkeit geschützt

○ Abb. 8.9 Schema zur Durchführung der rezepturmäßigen Kapselherstellung. Nach NRF



○ Abb. 8.10 Formen und Größenauswahl von Weichkapseln mit zweiteiliger Einfärbung und Längsnaht der Gelatinehülle

bezeichnet. Durch Erstarren von („tropfender“) Gelatinelösung bildet sich die Kapselhülle. Beim Accogel[®]-Verfahren werden die Kapselhüllen durch Ausstanzen aus Gelatine gewonnen. Bei dieser Methode ist außerdem die Abfüllung von festem Füllgut möglich.

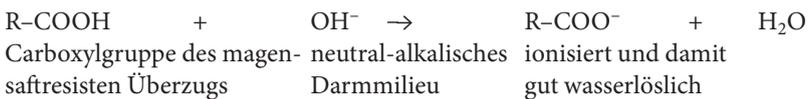
8.2.3 Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und/oder Magensaftresistenz

Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung bzw. Magensaftresistenz können entweder durch Behandlung der Kapselhülle oder des Füllguts erzeugt werden.

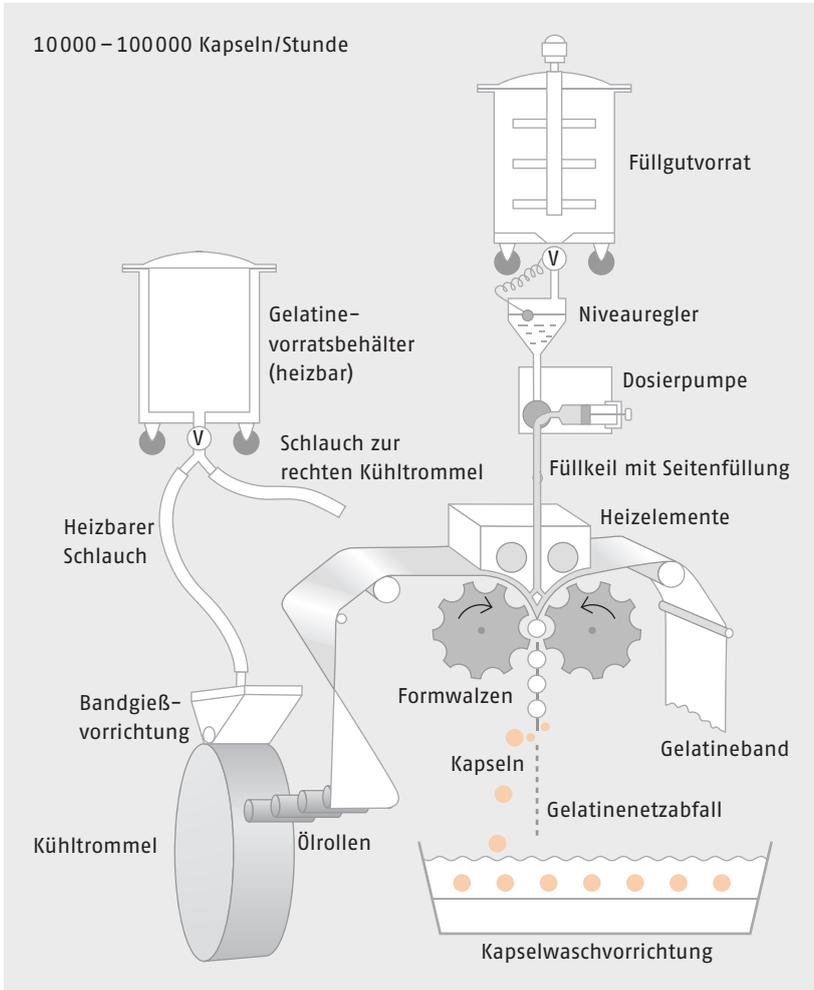
Behandlung der Kapselhülle

Das Überziehen von Kapselhüllen erweist sich allerdings oftmals schwerer umsetzbar als die Modifizierung des Füllguts. Gründe sind die Forderung nach einem sehr elastischen Überzugsmaterial für die Hülle und bei Hartkapseln der schwierige Übergang zwischen Ober- und Unterteil.

Als **Überzugsmaterialien** kommen filmbildende Polymere in organischen Lösungsmitteln oder als wässrige Latexdispersion infrage. Großtechnische Bedeutung erlangt haben **Methacrylsäurepolymere** unter der Handelsbezeichnung Eudragit[®] neben **Celluloseestern** wie Celluloseacetatphthalat. Das Prinzip der **Säurestabilität** beruht auf dem Einbau anionischer **COOH-Gruppen** in die Polymerketten des Filmbildners, die bei niedrigem pH-Wert unlöslich sind. Beim Übergang in den Darm führt die Ionisation der Carboxylgruppen zur schnellen Auflösung der Filmhüllungen (► Kap. 9.2.2). Das Grundprinzip hierzu zeigt folgende schematische Reaktionsgleichung:



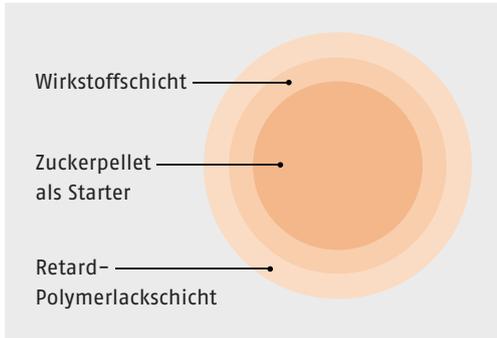
Beispiele für Kapseln mit **magensaftresistenten** Überzügen sind: Fermento duodenal[®], Mutaflor[®], Typhoral[®] L (säureinstabile Wirkstoffe in den Präparaten).



● **Abb. 8.11** Schematische Darstellung des Verkapselungsverfahrens mit den rotierenden Formwalzen (Rotary-Die), bekannt als Scherer-Verfahren). Die Verfahrensstationen sind: Füllgutzufuhr, Gelatinemassenzufuhr mit Bandgießvorrichtung, Dosiereinrichtung mit Pumpe und Füllkeil Formwalzen („dies“) aus Metall mit Stanzfächern, Kapselwaschvorrichtung (organische Lösungsmittel,) Infrarottrockner. Nach Fahrig/Hofer 1983

Behandlung des Füllguts

Hier bietet sich die Einbettung der Wirkstoffe in unlösliche oder quellfähige Polymerstoffe oder enzymatisch abbaubare Fette an. Bei Hartgelatinekapseln sind es Mikrogranula und Mikrotabletten mit Zerfalls- oder Diffusionsbarrieren (●Abb.5.12), Fettpellets, Resinatpellets, Diffusionspellets oder auch umhüllte Pellets. Bei unterschiedlich starken Filmhüllen stellen diese Pellets kleine Einzeldepotformen dar. Sie verteilen sich in geteilter Dosis besser über eine größere Resorptionsfläche als ein einziger Formung, d. h. bei geeigneter



○ **Abb. 8.12** Kleine Retardpellets mit Zuckerkern als Füllgut für Hartgelatinekapseln am Beispiel des Fertigarzneimittels Budenofalk® zur Behandlung entzündlicher Dickdarmerkrankungen. Die Wirkstoffschicht aus Budenonid ist mit einer dicken Schicht aus Polyacrylharz umgeben, die eine späte Freisetzung im Kolon (Dickdarm) bewirkt.

Kombination ergibt sich ein über viele Stunden anhaltendes Wirkstoffreservoir (engl: **multiple unit dosage form**, ○ Abb. 8.12).

Das therapeutisch günstige Prinzip der Aufteilung einer einzelnen Dosis in viele kleine Einheiten (units) in Form von Granula lässt sich besonders gut bei Hartkapseln ausführen. Teilchen bis zu 2 mm Größe können ungehindert mit dem Speisebrei den engen Magenausgang passieren, während nicht zerfallende Kapseln oder Tabletten teilweise über viele Stunden im Magen verweilen und sich dort ansammeln können. **Beispiele** für Kapseln mit **verlängerter Wirkstofffreisetzung** sind:

- **Retardkapseln mit Diffusionspellets:** Budenofalk®, Dociton® retard, Bronchoretard®.
- **Retardkapseln mit Matrix-Granulat:** Vascal-UNO® mit 24-h-Wirkung (Matrix: unlösliches Gerüst). MST Continus®-Kapseln setzen den Wirkstoff Morphinsulfat ebenfalls über 24 h hinweg aus unlöslichen Matrixpartikeln frei. Bei Schluckbeschwerden können diese Kapseln geöffnet und der Inhalt mit Joghurt eingenommen werden.

Eine verlängerte Verweildauer im Magen wird bei einer sog. **Schwimmkapsel** erreicht, als die Madopar® Depot im Handel ist. Die Schwimmkapsel enthält Quellstoffe und Lipide, wodurch sie eine niedrige Dichte erreicht und auf dem Magensaft schwimmt, bis der Wirkstoff herausgelöst ist.

8.2.4 Oblatenkapseln

Zur Herstellung von **Stärke-kapseln** werden die festen Füllgüter (Pulver, Granulate) in die Unterteile (Schüsseln) eingefüllt und mit den Oberteilen (Deckeln) verschlossen. Von Vorteil ist, dass besondere Geräte für Abfüllung bzw. Verschluss nicht zwingend nötig sind. Da diese Kapseln gegenüber Einflüssen wie Feuchtigkeit oder mechanischer Beanspruchung nicht besonders stabil sind und ihre Zerfallseigenschaften ungünstig sind, haben sie in der Praxis nur eine sehr geringe Bedeutung.

8.3 Hilfsstoffe

8.3.1 Kapselhüllen

Für die meisten Kapselhüllen stellt Gelatine die **stoffliche Basis** dar. Gelatine wird als Hydrokolloid bezeichnet, das aus rund 1000 schraubenförmig miteinander verknüpften Aminosäuren zu Polypeptidketten zusammengesetzt ist und sich oberhalb von 40–50 °C in Wasser löst (▣ Tab. 25.3).

Gelatine wird in der Arzneimittelherstellung als vielseitiger Hilfsstoff eingesetzt. Zu beachten sind einige Unverträglichkeiten, z. B. mit Alkoholen, Aldehyden, Tanninen, Metallsalzen und verschiedenen Tensiden. Als Ausgangsmaterial mit hoher mikrobiologischer Anfälligkeit muss Gelatine auf ihren Keimgehalt geprüft und als Lösung oder Gel konserviert werden.

In Zusammenhang mit einem möglichen BSE-Risiko erscheinen alternative Wandmaterialien wie Hydroxypropylmethylcellulose (Vcaps™) für Hartkapseln oder Kartoffelstärke (VegaGels™) für Weichkapseln zwar interessant, haben jedoch noch keine größere Bedeutung erlangt.

Konsistenzveränderer beeinflussen besonders die Elastizität der Kapselhüllen. Feuchthaltemittel bzw. Weichmacher wie Glycerol oder Sorbitol sind unerlässlich, um Wasser im Hüllmaterial zu binden und somit Austrocknung und Sprödigkeit der Hüllen vorzubeugen. Weichmacher aus der Gruppe der Phthalate sind aus toxikologischer Sicht wegen möglicher Risiken zu diskutieren und möglichst nur noch begrenzt einzusetzen.

Zum Zwecke des Lichtschutzes sind **Opakisierungsmittel** bzw. **Pigmente** wichtig. Als Opakisierungsmittel kommt häufig Titandioxid zum Einsatz, als Farbpigmente sind Eisenoxide möglich, die durch die Farbgebung die Identifizierbarkeit der Kapseln verbessern.

Überzugsmaterialien sind filmbildende Polymere – oft auf Basis von Poly(meth)acrylaten oder Cellulosederivaten. Die nötige Flexibilität der Überzüge kann durch Weichmacherzusatz optimiert werden. Allerdings sollte dann auf mögliche Negativbeeinflussungen überprüft werden, z. B. hinsichtlich der gewünschten Magensaftresistenz.

Der Zusatz **weiterer Hilfsstoffe** wie oberflächenaktiver Substanzen, Konservierungsmittel oder Geschmackskorrigenzien ist je nach Anwendungszweck und sonstiger stofflicher Zusammensetzung möglich oder auch nötig.

8.3.2 Kapselfüllung

Grundbestandteil der beinhaltenen Kapselhilfsstoffe sind die jeweiligen **Füllstoffe**. Trägermaterialien für die Befüllung von Weichkapseln sind oft lipophile Flüssigkeiten wie pflanzliche Öle, aber auch mittelkettige Triglyceride sind möglich.

Hartkapseln der Größen 1, 2 und 3 lassen sich nur mit frei fließenden Pulvern gleichmäßig befüllen. Kohäsive Wirkstoffe verlangen in diesen Fällen die Verwendung von Füllstoffen mit besserer Rieselfähigkeit als Mannitolpulver.

▣ Tab. 8.3 Kapselfüllstoffe in der Apothekenherstellung

Füllstoff	Galenische Eigenschaften	Therapeutische Aspekte
Mannitol	Nicht hygroskopisch, wenig reaktiv, Apothekenqualität feinkristallin	Gastrointestinale Beschwerden – besonders bei Kindern – möglich, da osmotisch aktiv (isoosmotische Konzentration etwa 5%) und unvollständig resorbiert; bei Neugeborenen Hyperosmolarität vermeiden!
Lactosemonohydrat	Inkompatibilitäten besonders mit stickstoffhaltigen Substanzen möglich (Maillard-Reaktion), verschiedene Handelsqualitäten (Partikelform/-größe)	Isoosmotisch bei etwa 40%iger Konzentration
Cellulosepulver bzw. Mikrokristalline Cellulose	Nicht reaktiv, faserige Qualitäten lassen sich nicht mit allen Substanzen gut verarbeiten	Nicht für Frühgeborene verwenden, da evtl. Teilchen durch Darmschleimhaut wandern
Glucose	Inkompatibilitäten möglich, da reduzierender Zucker; Verreibbarkeit/Fließverhalten kann ungünstig sein, evtl. wasserfreie Glucose bevorzugen	(Selten) pädiatrischer Einsatz, (isoosmotische Konzentration etwa 5%)

Zu beachten sind bei der Auswahl der Füllstoffe auch therapeutische Aspekte sowie die Vermeidung von Inkompatibilitäten. ▣ Tab. 8.3 gibt analog der NRF-Empfehlungen einen Überblick zu Kapselfüllstoffen der Apothekenherstellung.

Als **Fließregulierungsmittel** kommen neben den grobkörnigen Füllstoffen und dem Feuchtigkeitsbinder Aerosil® 200 (hochdisperses Siliciumdioxid SiO₂) in standardisierten Vorschriften auch Stoffe wie z. B. Magnesiumstearat 0,5–1,0% zum Einsatz.

Hydrophilisierungsmittel, auf hydrophobe Wirkstoffe aufgezogen, verbessern deren Benetzung im Verdauungssaft, eine wesentliche Voraussetzung für gleichbleibend gute Wirkstofffreisetzung.

8.3.3 Inkompatibilitäten

BEACHTEN

- Hygroskopische Füllungen bewirken Sprödigkeit der Gelatinehüllen. Dies ist beispielsweise bei Stoffen wie getrocknetem FeSO₄ zu beachten.
- Gelatine ist unverträglich mit Gerbstoffen wie Tanninen, Aldehyden, Alkoholen, einigen Tensiden und Metallsalzen.
- Lactose sollte nicht mit stickstoffhaltigen Substanzen verarbeitet werden.
- Glucose kann diverse Stoffe reduzieren.

8.4 Verpackung und Anwendung

Verpackung

Kapseln sind dicht verschlossen, vor Licht und Feuchtigkeit (aber auch extremer Trockenheit) geschützt zu verpacken. Lichtschutz wird bereits durch die Pigmentfarbstoffe erreicht. Kapselhüllen sind hygroskopisch, besonders die von Weichgelatinekapseln aufgrund ihres Anteils an Weichmachern. Bei Letzteren kommt vielfach nur die Einzeldosisversiegelung in absolut dichten Alufolien infrage.

Als Abgabefäße in der Apotheke werden Weithalserschraubgläser oder Aponorm-Kapsel­flakons mit dicht schließendem Schnappdeckel verwendet. Industriell findet neben der Dosenverpackung überwiegend die Durchdrückpackung (so genannte Blister) Verwendung. Oblatenkapseln werden in Schachteln abgegeben. Bei der Kennzeichnung von Kapseln ist zusätzlich die Wirkstoff­einzeldosis anzugeben sowie Anwendungs- und Lagerhinweise.

■ MERKE

Kapseln sind unterhalb von 30 °C und vor Feuchtigkeit geschützt zu lagern. Die Aufbrauchsfrist für rezepturmäßig hergestellte Kapseln beträgt laut NRF 1 Jahr.

Anwendung

Gelatinekapseln können an der Schleimhaut der Speiseröhre festkleben und dort bei Austritt aggressiver Substanzen örtliche Läsionen verursachen.

HINWEIS

Kapseln sollen in **aufrechter** Haltung und stets mit möglichst viel Flüssigkeit geschluckt (250 ml) werden.

Das Vorbeugen des Kopfes beim Schlucken erleichtert die Anwendung größerer Hartkapseln (○Abb. 8.13).

Leichte Hartkapseln sind bei nach vorn gebeugtem Kopf (und Rumpf) besser zu schlucken, weil sie dabei in den hinteren Rachenraum schwimmen, während Tabletten bei leicht nach hinten gebeugtem Kopf eingenommen werden sollten.



○ Abb. 8.13 Kapseln, die auf der Flüssigkeit aufschwimmen, lassen sich bei vorgebeugtem Kopf besser schlucken.

MERKE

Das **Entleeren** industriell hergestellter Kapseln zur besseren Anwendung für Kinder oder Applikation per Sonde darf nur bei ausdrücklicher **Erlaubnis des Herstellers** erfolgen.

Oblatenkapseln werden vor der Einnahme einige Sekunden lang in Wasser getaucht, auf die Zunge gelegt und mit etwas Wasser geschluckt.

Auf die **Anwendung von anderer Kapselarten** (wie Rektal/Vaginalkapseln, Kapseln zur Anwendung in der Mundhöhle durch Lutschen bzw. Zerbeißen oder Pulverkapseln für Inhalatoren) wird in den entsprechenden Kapiteln eingegangen. Mikrokapseln, bei denen es sich nicht um eine eigenständige Arzneiform handelt, sind unter Mikropartikeln beschrieben (►Kap. 22).

Zusammenfassung

- Kapseln gehören zu den festen einzeldosierten peroral anzuwendenden Arzneiformen; sie bestehen aus Hülle und Füllung.
- Das Arzneibuch beschreibt Hartkapseln, Weichkapseln, Kapseln veränderter Wirkstofffreisetzung bzw. mit Magensaftresistenz.
- Kapseln werden unterhalb 30 °C gelagert, die Reinheitsprüfungen dienen dem Nachweis der Dosiergenauigkeit (Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen bzw. von Masse/Gehalt) bzw. der geforderten Wirkstofffreisetzung (Prüfung auf Zerfall/angemessene Wirkstofffreisetzung).
- Für Hartkapseln werden zunächst die zweiteiligen Hüllen vorproduziert und diese anschließend befüllt. Die Füllgüter sind im Allgemeinen fest, z. B. pulvrig oder granuliert.
- Für die Apothekenrezeptur sind die Vorgaben des NRF bzw. die Methoden A und B der Anlage G des DAC bedeutsam.
- Weichkapseln können in einem Arbeitsgang hergestellt werden. Die Hülle wird geformt und unmittelbar mit üblicherweise flüssig-pastösem Gut befüllt.
- Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung bzw. Magensaftresistenz können durch Veränderung der Hülle oder des Kapselfüllguts hergestellt werden.
- Wichtige Hilfsstoffe der Kapselherstellung sind grundlegende Hüllenbestandteile als Basismaterial (z. B. Gelatine) sowie Zusatzstoffe (Weichmacher, Wasser, Pigmente, Konservierungsmittel, Überzugsmaterialien u. a.) und als Füllmittel Öle (für Weichkapseln) oder Mannitol, Lactose, Cellulose, ggf. mit Fließregulierungsmittelzusatz (für Hartkapseln).
- Kapseln sind vor Feuchtigkeit, aber auch vor extremer Trockenheit zu schützen, dies trifft besonders auf Weichkapseln zu.
- Die Kennzeichnung beinhaltet u. a. die Angabe der Wirkstoffeinzeldosis sowie Anwendungs- und Lagerhinweise.

Wiederholungsfragen

1. Vergleichen Sie Hart- und Weichkapseln hinsichtlich folgender Aspekte: Stoffliche Zusammensetzung und Aufbau der Hüllen, Herstellungsprinzip, mögliche Füllgüter, Produktionsstätte (Apotheke oder Industrie)!
2. Beschreiben Sie Ihr Vorgehen bei der Herstellung folgender Kapselrezeptur und schreiben Sie ein Etikett!

Rp.:	Amfetaminsulfat	0,01
M. f. caps.d. tal. dos.		Nr. XXX
D. s.:	morgens 2	mittags 1
3. Welche Anwendungshinweise sind in Zusammenhang mit Gelatinekapseln für die Beratung wichtig?
4. ☹ Warum sollten die magensaftresistenten Gelomyrto[®] Kapseln ca. 30 min vor und nicht zu oder nach der Mahlzeit angewendet werden?
5. ☹ Warum ist Sorbitol ungünstig als Füllstoff einer Kapsel?