



# Kapselrezepturen

## Ein vollständiger Leitfaden



Pharmaceutical  
Compounding



---

# Inhalt

---

<b>1. Einleitung: Kapseln als Darreichungsform</b>	4
<b>2. Arten von Kapseln</b>	5
2.1. Weichkapseln	5
2.2. Hartkapseln	6
2.2.1. Zusammensetzung der Hartkapsel	7
2.2.1.1. Kapselhüllen aus Gelatine	8
2.2.1.2. Kapselhüllen aus Hypromellose (HPMC)	8
2.2.1.3. Kapselhüllen aus Pullulan/Tapioka	8
2.2.2. Verabreichungssysteme für Hartkapseln	8
2.2.2.1. Kapseln mit veränderter Freisetzung	8
2.2.2.2. Sprinkle-Kapseln	9
2.2.2.3. Orodispensible Kapseln	9
<b>3. Fagron Kapseln</b>	9
3.1. Kapselarten basierend auf ihren Inhaltsstoffen	10
3.1.1. Gelatine	10
3.1.2. HPMC	10
3.1.3. Verzögerte Freisetzung	11
3.1.4. Tsafe	12
3.1.5. Cleanlabel	13
3.1.6. Tapioka/Pullulan	13
3.1.7. Sprinkle	13
3.2. Fagron Kapsel Farben und Größen	14
<b>4. Herstellung von Kapseln</b>	17
4.1. Berechnungen und Wiegeprozess für Wirkstoffe	17
4.2. Kapselhüllen wählen	19
4.2.1. Kapseltyp (Material)	19
4.2.2. Kapselgröße	20
4.3. Hilfsstoffe: Zusammensetzung, Berechnungen und Wiegeverfahren	21
4.4. Pulver mischen	24
4.5. Kapselherstellung	26
4.6. Verpackung	27
4.7. Fagron Komplettlösung für die Herstellung von Hartkapseln	29
4.8. Stabilität	30
<b>5. Qualitätskontrolle</b>	30
5.1. Qualitätsspezifikationen für Hartgelatinekapseln	31
<b>6. Referenzen</b>	32

# 1. Einleitung: Kapseln als Darreichungsform

Das Wort „Kapsel“ wird von dem lateinischen Wort *capsula* abgeleitet, das „kleiner Behälter“ bedeutet. Die Grundidee einer Kapsel besteht darin, den pharmazeutischen Wirkstoff (API) zu umschließen, so dass der Apotheker individuelle Rezepturen herstellen oder sogar mehrere Wirkstoffe in einer Darreichungsform mit einer geruchlosen, geschmacksneutralen, leicht zu schluckenden und leicht zu befüllenden Hülle kombinieren kann.

## Offizielle Definitionen

Nach der United States Pharmacopeia (USP) sind „Kapseln feste Darreichungsformen, bei denen der Arzneistoff und/oder Hilfsstoffe in einem löslichen Behälter oder einer Hülle eingeschlossen oder auf die Kapselhülle aufgetragen sind. Die Hüllen können aus zwei Teilen bestehen (Körper und Kappe) oder aus einem einzigen Stück gefertigt sein. Zweiteilige Kapseln werden gemeinhin als Hartkapseln bezeichnet, einteilige Kapseln werden oft als Weichkapseln bezeichnet. Diese Unterscheidung zwischen zweiteiligen und einteiligen Kapseln ist zwar ungenau, spiegelt aber den unterschiedlichen Gehalt an Weichmachern in den beiden Zusammensetzungen und die Tatsache wider, dass einteilige Kapseln in der Regel biegsamer sind als zweiteilige Kapseln.“<sup>14</sup>

Nach dem Europäischen Arzneibuch (EP) und dem Britischen Arzneibuch (BP) (harmonisiertes Konzept) sind „Kapseln feste Zubereitungen mit harter oder weicher Schale in verschiedenen Formen und mit unterschiedlichem Fassungsvermögen, die eine Einzeldosis des oder der Wirkstoffe enthalten. Sie sind in der Regel für die orale Verabreichung bestimmt.“<sup>2,34</sup>

Die Kapseln eignen sich auch für Apotheken, die Rezepturen herstellen, um für die individuellen Bedürfnisse der Patienten abzudecken. Darüber hinaus kann die Wirksamkeit des Präparats durch die Verwendung von Hilfsstoffen verbessert werden, die speziell entwickelt wurden, um die Bioverfügbarkeit der Formulierungen zu erhöhen und die ortsspezifische Freisetzung zu gewährleisten, was folglich die vom Arzt vorgeschlagene Behandlung verbessert.

Wenn wir die Darreichungsform der Tablette mit der Kapsel vergleichen, kann die Wahl einer Tablette auf handelsübliche Produkte beschränkt sein. Eine Kapsel kann jedoch spontan zubereitet werden, so dass der Apotheker bei der Dosierung flexibel ist. Diese Darreichungsform kann so zubereitet werden, dass sie praktisch und leicht zu erkennen ist; sie ist in vielen verschiedenen Größen, Formen und Farben erhältlich.<sup>3</sup>

Auch aus der Sicht des Patienten haben Kapseln Vorteile. Die meisten Patienten halten Kapselhüllen für glatter, weicher und leichter zu schlucken als Tabletten. Darüber hinaus sind Kapseln eine geschmacks- und geruchsneutrale Option (die meisten Arzneimittel haben einen bitteren Geschmack mit einem unangenehmen Nachgeschmack), da sie den Kontakt zwischen dem Arzneimittel und dem Mund verhindern.<sup>3</sup> Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Kapseln geöffnet und der Inhalt über die Nahrung oder Flüssigkeiten gestreut werden, was

die Adhärenz des Patienten verbessert (wenn dies angesichts des in der Kapsel enthaltenen Wirkstoffs eine praktikable Option ist).

Außerdem sind Kapseln vielfältig einsetzbar, da sie die Verabreichung von Pulvermischungen, wasserfreien Flüssigkeiten, halbfesten Massen und sogar anderen pharmazeutischen Formen mit geringerem Volumen ermöglichen. Es ist möglich, Kapseln mit veränderter Freisetzung herzustellen, z. B. mit magensaftresistenter und langsamer Freisetzung.<sup>3</sup> Darüber hinaus können Kapseln die Stabilität von Wirkstoffen verbessern, da die Hilfsstoffe so ausgewählt und kombiniert werden können, dass sie den einzelnen Inhaltsstoffen und ihren Eigenschaften entsprechen, z. B. hygroskopische Produkte.<sup>5</sup>

### Vorteile von Kapseln

- Leichte Verabreichung: Sie haben eine glatte Oberfläche und sind daher leicht mit Wasser zu schlucken
- Physiologisch inerte Hüllen, die eine einfache und schnelle Verdauung ermöglichen
- Ermöglicht verschiedene Kombinationen von Wirkstoffen in derselben Kapsel, um den Bedürfnissen des Patienten gerecht zu werden
- Möglichkeit einer magensaftresistenten Darreichungsform oder einer Darreichungsform mit verlängerter Freisetzung
- Gute Bioverfügbarkeit (die Hülle, die ihren Inhalt in etwa 10 – 20 Minuten freisetzt, löst sich in der Regel schnell im Magen auf)
- Maskierung des Geschmacks und Geruchs von Arzneimitteln
- Kapseln werden - im Vergleich zu Tabletten - in einem effizienten Verfahren und zu geringeren Kosten und mit weniger Bruchschäden hergestellt
- Im Vergleich zu Tabletten sind weniger Hilfsstoffe erforderlich
- Sie sind stabiler und haben eine längere Haltbarkeit als flüssige Darreichungsformen
- Leicht zu handhaben

## 2. Arten von Kapseln

### Es gibt zwei Hauptgruppen von Kapseltypen:

- Einteilige Kapseln oder Weichkapseln
- Zweiteilige Kapseln oder Hartkapseln

Die beiden Arten von Kapseln können je nach den Merkmalen der Wirkstofffreisetzung in verschiedene Unterkategorien unterteilt werden:

#### Sofortige Freisetzung:

Formulierungen, die entwickelt wurden, um sich aufzulösen, ohne die Auflösung oder Absorption des Arzneimittels zu verzögern oder zu verlängern. Sie werden eingesetzt, wenn ein schneller Wirkungseintritt eines Arzneimittels erforderlich ist.

#### Veränderte Freisetzung:

**Verzögerte Freisetzung (magensaftresistente Freisetzung im Darm):** Kapseln können so hergestellt werden, dass sie magensaftresistentes Granulat enthalten, um säurelabile Substanzen vor der Magen Umgebung zu schützen oder um unerwünschte Ereignisse wie Reizungen zu verhindern. Magensaftresistente Kapseln mit mehreren Partikeln können die Variabilität der Bioverfügbarkeit verringern, die mit den Magenentleerungszeiten größerer Partikel (z. B. Tabletten) zusammenhängt, und die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens minimieren, wenn bei der Herstellung Beschichtungsfehler auftreten. Alternativ kann auch eine Beschichtung auf die Kapselhülle aufgebracht werden, um eine verzögerte Freisetzung des Inhalts zu erreichen (gebrauchsfertige Kapselhüllen).

**Verlängerte Freisetzung:** Kapseln, die so hergestellt sind, dass die enthaltene Substanz über einen längeren Zeitraum nach der Einnahme verfügbar ist. Die Anforderungen an die Auflösung sind in der Regel in der individuellen Monographie des Wirkstoffs festgelegt. Es sind auch gebrauchsfertige Kapselhüllen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung erhältlich<sup>2</sup>

### 2.1. Weichkapseln

Die Weichkapseln (Abbildung 1) bestehen aus einteiligen, hermetisch verschlossenen weichen Hüllen. Sie sind dicker und elastischer als Hartkapseln. Die dickere Hüllenwand verlängert die Abbauphase in der gastrointestinalen Flüssigkeit. Sie verdanken ihre Elastizität ihrem Weichmacher, in der Regel Polyole mit hohem Siedepunkt wie Glycerin oder Sorbitol in Verbindung mit Wasser. Die Standardform einer Weichkapsel für orale pharmazeutische Produkte ist oval, länglich oder rund, obwohl Weichkapseln in vielen Formen und Größen hergestellt werden können.<sup>6</sup> Diese Kapseln eignen sich im Allgemeinen für die Aufnahme einer Vielzahl von flüssigen und halbfesten Arzneimitteln in unterschiedlichen Mengen, die üblicherweise zwischen 0,2 und 5,0 g liegen.

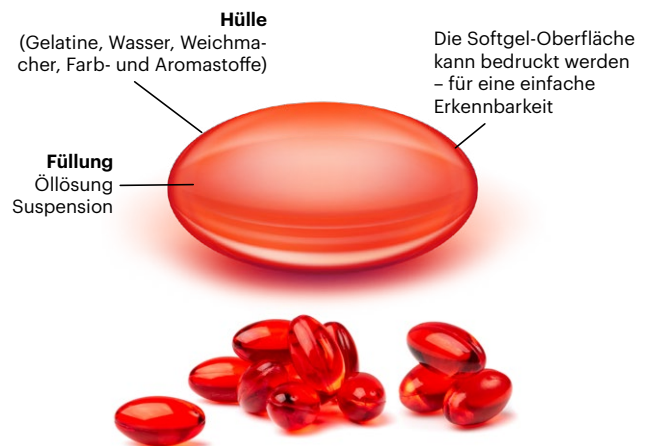


Abbildung 1: Aufbau der Softgel-Kapseln (oben) und Abbildung (unten).

### Vorteile

- Hohe Dosiergenauigkeit/Präzision
- Hermetisch versiegelt, ideal für hydrolyse- oder oxidationsanfällige Arzneimittel
- Geringere Staubentwicklung im Herstellungsprozess
- Verminderte Magenreizung
- Leicht zu schlucken
- Höhere Bioverfügbarkeit (flüssiger Wirkstoff oder gelöst in einer flüssigen Grundlage)
- Ermöglicht die Aufnahme von Arzneimitteln mit hoher Dosierung und niedriger Kompressionskapazität.

### Nachteile

- Es handelt sich um eine komplexe Herstellung, für die eine spezielle Ausrüstung erforderlich ist.
- Ungeeignet für die Aufnahme von flüssigen Stoffen mit einem Wassergehalt von mehr als 5 %, wasserlösliche geringe Molekulargewicht Stoffe und flüchtige organische Verbindungen (z. B. Alkohole, Ketone, Säuren), Amine und Ester).

## 2.2. Hartkapseln

Die am häufigsten erhältlichen Kapselhüllen sind aus Hartgelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC oder Hypromellose), sie können aber auch aus Pullulan, modifizierter Stärke oder Polyvinylalkohol (PVA) bestehen. Die Hülle besteht aus zwei Teilen: dem Körper (dem längeren Teil) und der Kappe (dem kürzeren Teil) (Abbildung 2), mit Zylinderform und an einem Ende geschlossen.

Der Körper enthält den Wirkstoff, und die Kappe bedeckt den Körperteil der Kapsel. Sie können zur Befüllung mit Inhaltsstoffen wie Pulvern, wasserfreien Flüssigkeiten und halb-festen Massen verwendet werden.<sup>6</sup> Diese Art von Kapseln wird aufgrund ihrer praktischen Verarbeitbarkeit und ihrer großen Verfügbarkeit auf dem Markt am häufigsten in Apotheken, die Rezepturen herstellen, verwendet.

Typische Zusammensetzung einer Hartkapsel:

- Gelatine oder andere Hüllmittel (z.B. Stärke, HPMC, Pullulan)
- Tenside
- Weichmacher (Wasser)
- Trübungsmittel (z. B. Titandioxid)
- Konservierungsmittel
- Antioxidationsmittel
- Zertifizierte Farbstoffe und Aromastoffe.

Hartkapseln können auch aus pflanzlichen Materialien hergestellt werden, um vegetarische/vegane Anforderungen zu erfüllen. Außerdem kann die Kapselhülle das aufgedruckte Herstellerzeichen enthalten. In Tabelle 1 sind die mögliche Zusammensetzung, die Füllung, das Freisetzungsprofil und der Verabreichungsweg von Hartkapseln aufgeführt.



Abbildung 2. Abbildung der Hartkapseln.

**Tabelle 1:** Mögliche Zusammensetzung, Füllung, Freisetzungsprofil und Verabreichungsweg bei Hartkapseln.

<b>Zusammensetzung, Farbe und Größe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelatine</li> <li>• HPMC (verschiedene Arten)</li> <li>• Pullulan</li> <li>• Modifizierte Stärke</li> <li>• Sonstige: PVA, Kapseln frei von TiO<sub>2</sub> und Zusatzstoffen, u.a.</li> <li>• Erhältlich einfarbig, zweifarbig, farblos und undurchsichtig</li> <li>• Erhältlich in verschiedenen Größen für den human- und veterinärmedizinischen Gebrauch</li> </ul>
<b>Füllung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulver</li> <li>• Granulat</li> <li>• Pellets</li> <li>• Kügelchen</li> <li>• Flüssigkeiten (wasserfrei)</li> <li>• Halbfeste Zubereitungen</li> <li>• Tabletten</li> <li>• Kapseln (Kapsel-in-Kapsel)</li> </ul>
<b>Freisetzung Profil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unmittelbar</li> <li>• Verzögerte Freisetzung</li> <li>• Freisetzung im Darm</li> <li>• Langsame oder verlängerte Freisetzung</li> <li>• Kontrollierte Freisetzung</li> <li>• zeitgleiche Freisetzung verschiedener Wirkstoffe</li> <li>• Sprinkle-Kapseln</li> <li>• Orodispersible Kapsel</li> </ul>
<b>Verabreichungsweg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral</li> <li>• Sublingual</li> <li>• Vaginal</li> <li>• Rektal</li> <li>• Inhalation (DPI)</li> <li>• Topisch (kosmetische Anwendung)</li> </ul>

### Vorteile

- Ermöglicht unterschiedliche Wirkstofffreisetzungprofile
- Eine kürzere Entwicklungszeit mit weniger Fertigungsschritten ermöglicht eine schnellere Produktentwicklung
- Leicht zu verarbeiten und für eine Vielzahl von Füllungen geeignet
- Kostengünstige Herstellung von Rezepturen
- Bietet eine geeignete Barriere für Luftsauerstoff und schützt die Komponenten vor weiteren äußeren Einflüssen
- Die Kapseln können durch Färben der Kapselhüllen mit einer Vielzahl von Farben unterscheidbar gemacht werden, was dem Patienten bei der Einnahme der Behandlung hilft.

### Nachteile

- Empfindlich gegenüber Feuchtigkeit aus dem Inhalt und der Umgebung
- Vernetzung zwischen bestimmten Wirkstoffen und der Gelatine möglich

## 2.2.1. Zusammensetzung der Hartkapsel

### 2.2.1.1. Kapselhüllen aus Gelatine

Auch wenn zweiteilige Kapseln aus verschiedenen Materialien entwickelt werden können, werden die meisten aus hochwertiger Gelatine hergestellt, die aus Kollagen gewonnen wird. Kollagen ist ein fibrilläres Protein, das 18 verschiedene Aminosäuren enthält.

Das Kollagen aus den Knochen und der Haut von Tieren wird einem Mazerations- und Reinigungsprozess unterzogen, bei dem Säuren und Laugen zum Einsatz kommen, die das Kollagen hydrolytisch in eine fast unverzweigte Aminosäurekette unterschiedlicher Länge aufspalten. Dieses Endprodukt ist

als Gelatine bekannt. Die bei der Herstellung von Hartkapseln verwendete Gelatine muss die Anforderungen aller relevanten internationalen Arzneibücher erfüllen<sup>7</sup> Gelatine ist aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaft, sich von einer flüssigen Lösung in einen festen Zustand nur knapp über Raumtemperatur zu verfestigen, der Rohstoff der Wahl. Diese Eigenschaft ermöglicht die Herstellung eines dauerhaften, anpassungsfähigen und gleichmäßigen Films auf einem Formstift. Gelatinekapseln weisen relevante Eigenschaften für eine orale Darreichungsform auf. Sie sind nicht giftig und in der Lebensmittelindustrie weit verbreitet. Sie finden weltweite Akzeptanz und sind in biologischen Flüssigkeiten bei Körpertemperatur leicht löslich<sup>8</sup>



### Kompatibilität

Es ist bekannt, dass einige Inkompatibilitäten mit Gelatine auftreten, z. B. mit bestimmten Substanzen, die reaktive Aldehyde enthalten, wie Formaldehyd, Acetaldehyd und Propionaldehyd. Die Aldehyde können mit der Gelatine reagieren und Vernetzungen bilden. Die wichtigsten Faktoren sind Lagerungsstress wie hohe Temperaturen, hohe Luftfeuchtigkeit und eine übermäßige Lichteinwirkung.

Der Wassergehalt der Gelatinehülle, der in der Regel zwischen 13 % und 16 % liegt, kann bei stark hygroskopischen Stoffen zu weiteren Inkompatibilitäten führen. Die Wasserbindung des Wirkstoffes kann zu einer Sprödigkeit der Hülle führen, die unter der mechanischen Spannung brechen kann, was wiederum den Schutz des Kapselinhalts beeinträchtigt und zur Zersetzung des Wirkstoffes führen<sup>9</sup>

Die Vernetzung von Gelatine, ihre Inkompatibilitäten mit bestimmten Wirkstoffen und die strengen Vorschriften für Gelatine tierischen Ursprungs (die das Nichtvorhandensein von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) und transmissibler spongiformer Enzephalopathie (TSE) vorschreiben) sind einige der Faktoren, die zu Bedenken hinsichtlich ihrer Verwendung geführt haben. Aufgrund dieser Probleme wurde die Suche nach einem Gelatineersatz beschleunigt.<sup>10</sup>

#### 2.2.1.2. Kapselhüllen aus Hypromellose (HPMC)

Hartkapseln können auch durch nicht-gelatinöse Polymere wie HPMC hergestellt werden, die durch synthetische Modifikation des natürlich vorkommenden Polymers Cellulose gewonnen werden. Es ist eine attraktive Alternative zu Gelatinekapseln, da es auf pflanzlicher Basis hergestellt wird, und als sicher für den regelmäßigen menschlichen Verzehr gilt, da es von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (FDA) als GRAS (generell als sicher angesehen) eingestuft wird und in allen wichtigen Arzneibüchern aufgeführt ist.<sup>10</sup>

HPMC hat einen geringeren Wassergehalt (4 % - 7 %) als Gelatine (13 % - 16 %), wodurch Probleme wie Sprödigkeit aufgrund von Wasserverlusten verringert werden. Da Wasser diese Art von Kapseln nicht weich macht, eignen sie sich im Allgemeinen gut für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe. Die HPMC-Zusammensetzung ermöglicht die Herstellung von Kapselhüllen, die selbst unter trockenen Bedingungen weniger leicht zerbrechen und so die physikalische Stabilität des Produkts fördern.<sup>12</sup>

Die HPMC-Kapsel wird in zwei Typen unterteilt, je nach Herstellungsverfahren und Komponenten.

**GS-HPMC (Geliersystem-HPMC):** wird mit einem traditionellen Tauchverfahren hergestellt, bei dem die Stifte in eine heiße Polymerlösung getaucht werden, die zur Verfestigung die Zugabe eines Geliersystems erfordert. Geliersysteme können aus Carrageen oder Gellangummi und Gelierrörderern wie Kaliumchlorid bestehen. Diese Kapseln weisen ein Auflösungsverhalten auf, welches vom pH-Wert und der Ionenkonzentration des Mediums abhängig sind.

**TG-HPMC (Thermogelierung HPMC):** wird verwendet, um aus reinen HPMC-Lösungen Kapselhüllen auf den Tauchstiften zu bilden (Thermogelierung) und nutzt die thermischen Geliereigenschaften von HPMC zur Herstellung der Kapseln. Diese Kapseln lösen sich schnell und gleichmäßig in allen Auflösungsmedien innerhalb von 5-10 Minuten auf.

### Kompatibilität

HPMC-Kapselhüllen werden am wenigsten von Feuchtigkeit beeinträchtigt. Selbst in Umgebungen mit hoher Luftfeuchtigkeit behalten sie ihre Elastizität und Form. Sie sind für Formulierungen mit feuchtigkeitsempfindlichen oder hygroskopischen Wirkstoffen geeignet, einschließlich Formulierungen für die Trockenpulverinhalation. Im Gegensatz zu Gelatine ist HPMC ein nicht-ionisches Polymer, das im Vergleich zu vielen anderen verkapselten Materialien weniger Kompatibilitätsprobleme aufweist. Außerdem ist es weniger anfällig für Aldehyd-Verunreinigungen.

#### 2.2.1.3. Pullulan/Tapioka-Kapselhüllen

Pullulan ist ein Glucan-Polysaccharid, das farblos, geruchlos, ungiftig, in hohem Maße biokompatibel, essbar und in der Natur biologisch abbaubar ist und durch natürliche Tapioka-Fermentation gewonnen wird.<sup>13</sup> Es ist geschmacksneutral und glutenfrei, stärkefrei und zuckerfrei. Kapseln aus Pullulan haben eine sehr kurze Zerfallszeit, kürzer als HPMC- und Gelatinekapseln, was ideal für die sofortige Freigabe von Medikamenten ist. Ihre Kapselhülle ist äußerst stabil und nicht reaktiv und weist gute Eigenschaften als Sauerstoffbarriere zum Schutz der Inhaltsstoffe auf.<sup>14</sup>

### Kompatibilität

Pullulan-Kapselhüllen sind äußerst stabil und nicht reaktiv und weisen eine geringe Sauerstoffdurchlässigkeit auf, was für die Verarbeitung von pharmazeutischen Wirkstoffen, die stark oxidierbar sind, von wesentlicher Bedeutung ist.<sup>14</sup> So kann die Hülle beispielsweise dazu beitragen, das „Spotting“ zu vermeiden, das bei der Verkapselung von Vitamin C in Gelatinekapseln auftritt. Darüber hinaus können sie den Geschmack und Geruch einiger Inhaltsstoffe maskieren oder reduzieren, z. B. den schwefelartigen Geruch von Methionin, Cystein, Cystin und Knoblauchextrakt.

## 2.2.2. Verabreichungssysteme für Hartkapseln

#### 2.2.2.1. Kapseln mit veränderter Freisetzung

Darreichungsformen mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind so konzipiert, dass sie die Freisetzung des Wirkstoffes und damit die Aufnahme des Arzneimittels aus dem Magen-Darm-Trakt steuern. Dadurch werden unerwünschte Wirkungen, die mit einer Spitzen-Plasmakonzentration verbunden sind, die über das für die therapeutische Wirksamkeit erforderliche Maß hinausgeht, effizient reduziert, während der Plasmaspiegel über einen längeren Zeitraum über oder



auf dem für die therapeutische Wirkung erforderlichen Niveau gehalten wird<sup>15</sup> Kapseln können beschichtet werden, doch müssen ihre Stabilität und Kompatibilität während des Prozesses berücksichtigt werden. Gelatinekapseln eignen sich weniger gut für die Beschichtung: Die Hüllen können während des Beschichtungsvorgangs durch die Auflösung der Gelatine weich und klebrig, beim Trocknen spröde werden und bei leichtem Druck brechen. HPMC-Kapseln hingegen eignen sich viel besser für die Beschichtung mit organischen enterischen Polymerlösungen<sup>16</sup>

Diclofenac-Natrium und Aspirin, die nach der Einnahme Magenbeschwerden verursachen. Darüber hinaus können Arzneimittel, die durch den sauren pH-Wert des Magens abgebaut werden, durch eine magensaftresistente Beschichtung geschützt werden, wodurch die Freisetzung des Wirkstoffs über den Magen hinaus verlängert und teilweise sogar erst ermöglicht wird<sup>17</sup>

**Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (magensaftresistente Kapseln):** Sie sind so konzipiert, dass sie bei niedrigem pH-Wert im Magen intakt bleiben und den Wirkstoff erst im oberen Teil des Darms freisetzen, wenn der pH-Wert wieder steigt.

**Kapseln mit verlängerter Wirkstofffreisetzung:** Sie sind so konzipiert, dass sich die Kapsel nach der Einnahme langsamer öffnet. Sie enthält ein Geliertsystem und bleibt bei einem niedrigem pH-Wert zwischen 30 Minuten und 2 Stunden intakt.

### 2.2.2.2. Sprinkle-Kapseln

Sprinkle-Kapseln sind so konzipiert, dass Patienten die Kapseln leicht öffnen können und der Inhalt gleichmäßig dosiert werden kann. Es handelt sich um eine innovative Methode, Medikamente auf Lebensmittel oder Getränke zu streuen, ohne die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Medikaments zu beeinträchtigen.<sup>18</sup> Diese Anwendung bietet eine verbesserte Option für Patienten mit Schluckbeschwerden, was wiederum die Therapietreue für ein breites Spektrum von Indikationen erhöhen kann<sup>19</sup>

### 2.2.2.3. Orodispersible Kapseln

Orodispersible Kapseln (ODC) sind veränderte herkömmliche Hartgelatinekapseln mit einerurchlässigeren Hülle, die in der Mundhöhle schnell zerfallen und dadurch ihren Inhalt schnell freisetzen.<sup>20</sup> Sie werden im Allgemeinen bei Patienten verwendet, die schnell zerfallende Darreichungsformen bevorzugen. ODC können beispielsweise bei Kindern und älteren Menschen, aber auch bei psychisch kranken, entwicklungsgestörten und unter Übelkeit leidenden Patienten, die alle von Schluckbeschwerden betroffen sein können, von Nutzen sein.<sup>21</sup>

## 3. Fagron Kapseln

Die erfolgreiche Herstellung eines robusten Produkts erfordert die Verwendung genau definierter Hilfsstoffe und Herstellungsverfahren, die durchgängig ein Qualitätsprodukt ergeben, und die in Arzneimitteln verwendeten Hilfsstoffe werden in der Regel in Übereinstimmung mit den Kompendien-Standards hergestellt und geliefert<sup>22</sup>

Als wichtiger Hilfsstoff für pharmazeutische Produkte dürfen die Qualitätseigenschaften von (leeren) Hartkapseln (insbesondere Gelatine- und HPMC-Kapseln) eine wichtige Rolle für die Qualität und die Leistung des Endprodukts spielen. Daher sind Qualitätskontrolltests erforderlich, um zu gewährleisten, dass die hergestellten Kapseln den erforderlichen Qualitätsstandards entsprechen und gemäß den offiziellen Richtlinien und den festgelegten Anforderungen hergestellt werden.

Die an leeren Hartkapseln durchgeführte Qualitätsprüfung umfasst Größe, Form, Wandstärke, Gewichtsschwankungen, Zerfallszeit und Feuchtigkeitsgehalt. Die Größe und Form der Kapseln sind wichtig, da sie sich auf die Schluckbarkeit und den Füllvorgang auswirken können. Die Wandstärke der Kapsel ist entscheidend für ihre Festigkeit, Integrität und Barriereigenschaften. Auch Gewichtsschwankungen sind ein wesentliches Qualitätsmerkmal, das die Dosiergenauigkeit des Produkts beeinträchtigen kann.

Fagron bietet Kapseln, die in Zusammenarbeit mit den weltweit führenden Herstellern entwickelt wurden, um alle Anforderungen für die Apotheken zu erfüllen. Die Produktionsanlagen arbeiten unter der Lizenz und Aufsicht der FDA, und alle Produkte entsprechen den geltenden Qualitätskontrollstandards. Das Umpacken der Kapseln erfolgt in Übereinstimmung mit internationalen Richtlinien in einer vollständig GMP-konformen Umgebung für pharmazeutische Hilfsstoffe. Darüber hinaus wurden Kompatibilitätsstudien für über 4.000 Produkte durchgeführt, um eine hohe Qualität der Endprodukte in der Apotheke zu gewährleisten und Stabilitätsprobleme zu vermeiden.

#### Die Anlagen, in denen Kapseln hergestellt werden, sind:

- WHO-GMP-zertifiziert
- ISO 9001:2000 und ISO 14001:2015 zertifiziert
- EXCiPACT (Zertifizierungsstandards für Lieferanten von pharmazeutischen Hilfsstoffen) zertifiziert
- Zugewiesen mit DMF-Registrierungsnummer von der US FDA und Health Canada.

## 3.1. Kapselarten basierend auf ihren Inhaltsstoffen

### 3.1.1. Gelatine

Die Gelatinekapsel ist die üblichste und am weitesten verbreitete Hartkapseltyp auf dem Markt. Sie ist kostengünstig und bietet der Apotheke eine große Vielseitigkeit.

Die Gelatinekapseln von Fagron bestehen aus zwei zylindrischen Komponenten: der Kappe und dem Körper. Beide Enden der Kappe und des Körpers sind offen, während die gegenüberliegenden Enden eine halbkugelförmige Form aufweisen. Die Kapselhülle hat ein glattes, glänzendes und makelloses Aussehen, wobei die Kappe beim Verschließen den Körper sauber überlappt.

Um die Qualitäten und Parameter der Gelatinehülle der Kapsel gemäß den vorgegebenen Richtlinien zu validieren, wurde sie Zerfallstests unterzogen. Mit diesem Test sollte überprüft werden, ob die Kapseln innerhalb von 15 Minuten zerfallen, wenn sie unter den vorgegebenen Versuchsbedingungen in Wasser getaucht werden. Dabei wurde festgestellt, dass die Kapseln innerhalb des vorgeschriebenen Zeitrahmens von 15 Minuten zerfielen, wenn sie Wasser mit einer Temperatur zwischen 35 °C und 39 °C ausgesetzt wurden.

#### **BSE-Informationen:**

Die in den Kapseln enthaltenen Inhaltsstoffe wurden als pharmazeutische Gelatinemischungen auf der Grundlage der Anforderungen an die Produktqualität und der Einhaltung von Vorschriften ausgewählt. Die gesamte verwendete Gelatine entspricht den geltenden Pharmakopöen und Lebensmittelvorschriften und stellt kein BSE-Risiko dar.

#### **Gelatinehülle**

- Sehr gute Leistung und Zuverlässigkeit bei der Förderung einer sofortigen Freisetzung des Wirkstoffes
- Große Auswahl und Flexibilität
- Gesicherte Verriegelung nach der Verkapselung
- Konform mit den Vorschriften, einschließlich regulierter Märkte mit strengen Qualitätsanforderungen
- Kompatibilität mit halbautomatischen und automatischen Kapselfüllmaschinen mit hervorragende Verarbeitungseigenschaften
- Globale Lieferkette mit mehreren Produktionsstätten weltweit.

### 3.1.2. HPMC

Die pflanzlichen HPMC-Kapseln sind die beste Alternative für Formulierungen mit hygroskopischen oder feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen. Die HPMC-Hülle besteht aus zwei zylindrischen Komponenten: der Kappe und dem Körper. Sowohl die Kappe als auch der Körper haben ein offenes Ende, während das gegenüberliegende Ende jeweils halbkugelförmig ist. Die Kapselhülle hat ein glattes, glänzendes und sauberes Aussehen. Im geschlossenen Zustand überlappt die Kappe den Körper.

Die HPMC Kapsel wurde ebenfalls einem Zerfallstest unterzogen, um festzustellen, ob die Kapseln innerhalb von 15 Minuten zerfallen, wenn sie unter den vorgeschriebenen Versuchsbedingungen in Wasser gelegt werden. Infolgedessen zerfielen die Kapseln in Wasser bei 35 °C - 39 °C innerhalb von 15 Minuten.

#### **HPMC-Hülle**

- Vielseitige Kapseln geeignet bei unterschiedlichen Funktions- und Lebensstilpräferenzen
- Geeignet für vegetarische und vegane Ernährung. Hergestellt aus natürlicher pflanzlicher Cellulose. Für die Herstellung werden keine Materialien tierischen Ursprungs verwendet.
- Kompatibel mit einer breiten Palette
- Hervorragende Hitzestabilität.
- Keine Vernetzung mit Wirkstoffen oder Hilfsstoffen
- Geringe Eigenfeuchtigkeit. Geeignet für feuchtigkeitsempfindliche Formulierungen
- Konform mit den gängigsten internationalen pharmazeutischen Vorschriften
- Hervorragende Bearbeitungseigenschaften
- Entspricht den Standards der Vegetarischen Gesellschaft des Vereinigten Königreichs, Vegan zertifiziert, Non-GMO, Star 'K' Kosher und Halal.

### 3.1.3. Verzögerte Freisetzung

Die Kapseln sind so konzipiert, dass sie die Freisetzung des Wirkstoffes und damit die Aufnahme des Arzneimittels aus dem Magen-Darm-Trakt steuern. Kapsel mit verzögerter Freisetzung besteht aus zwei zylindrischen Teilen: der Kappe und dem Körper. Beide sind an einem Ende offen, während das andere Ende halbkugelförmig ist. Die Kapselhülle ist glatt, glänzend und sauber. Die Kappe überlappt in geschlossenem Zustand den Körper.

Es wurde ein Zerfallstest mit der Kapsel mit verzögerter Freisetzung durchgeführt, um zu gewährleisten, dass die Kapsel nicht innerhalb von 30 Minuten zerfällt, wenn sie unter den Versuchsbedingungen in ein flüssiges Medium gelegt wird. Dieser Test wird in der pharmazeutischen Industrie häufig zur Bewertung der Zerfalleigenschaften von Formulierungen und zur Qualitätskontrolle verschiedener Darreichungsformen verwendet.

Die Kapsel mit verzögerter Freisetzung wurde getestet, um ihr Verhalten in verschiedenen Umgebungen zu prüfen. Es wurde bestätigt, dass sich die Kapsel innerhalb der ersten 30 Minuten nicht auflöst, wenn sie einer 0,1N HCl-Lösung ausgesetzt wird. In einem sauren Medium wurden innerhalb von 120 Minuten nur etwa 10 % des Arzneimittels freigesetzt. In einem Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 wurden jedoch nach 45 Minuten etwa 70 % des Wirkstoffs freigesetzt. Im Vergleich dazu zerfällt die Gelatinehülle in einer 0,1N HCl-Lösung sofort und setzt etwa 90 % des Arzneimittels innerhalb der ersten 45 Minuten frei (Abbildung 3).

### Kapsel mit verzögerte Freisetzung

- Ausweitung der Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen
- Verhindert die Zersetzung der Formulierung durch Magensäuren
- Verzögert die Freisetzung der Formulierung um bis zu 30 Minuten
- Ein vorteilhafter Weg zur Entwicklung einer veränderten freisetzenen Formulierung
- Behebt die Notwendigkeit für zusätzliche Schutzmaßnahmen Beschichtung der Formulierung oder Kapsel
- Hergestellt aus natürlicher pflanzlicher Cellulose. Bei der Herstellung werden keine Materialien tierischen Ursprungs verwendet. Geeignet für vegetarische und vegane Ernährung.
- Eine ideale Wahl für Produkte wie Probiotika und Enzyme
- Geeignet für empfindliche Formulierungen
- Konform mit den gängigsten internationalen pharmazeutischen Vorschriften
- Erfüllt die Standards der Vegetarian Society U.K., Zertifiziert Vegan, Nicht-GMO, Star 'K' Kosher und Halal
- Hervorragende Bearbeitungseigenschaften

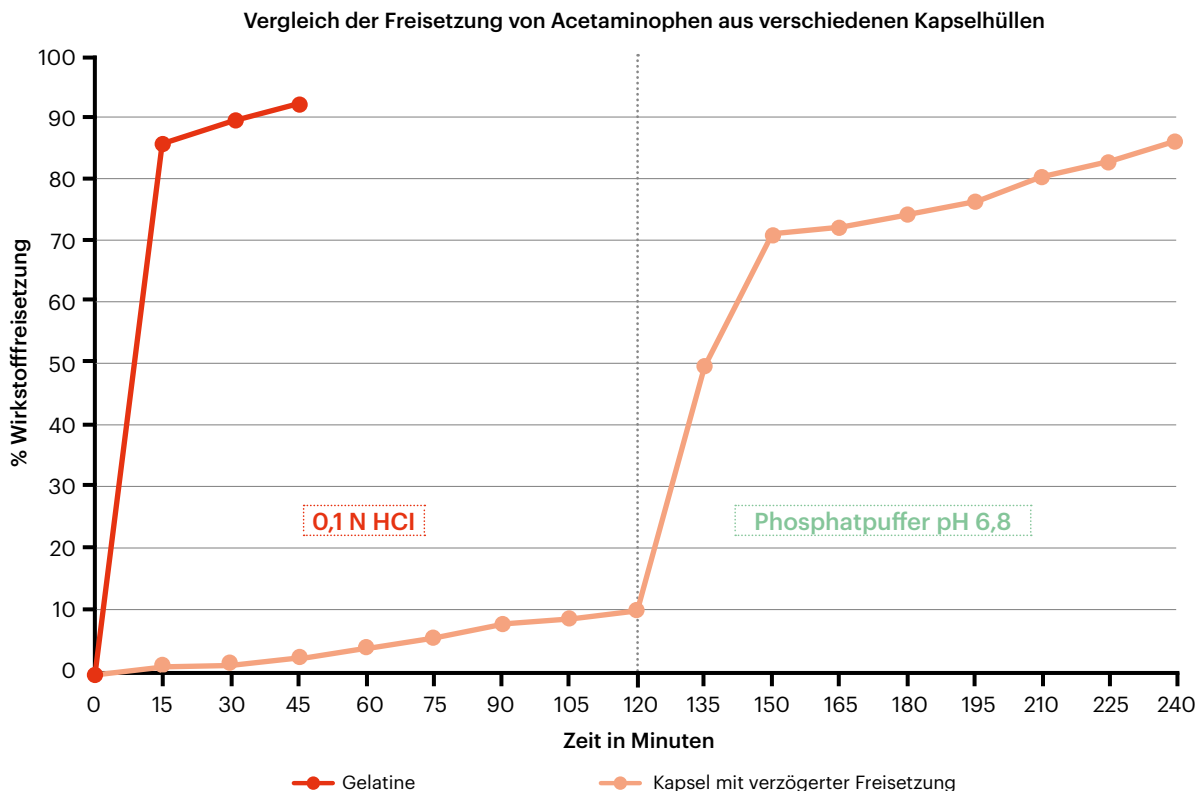


Abbildung 3. Zerfall zwischen der Kapsel mit verzögerter Freisetzung und der Gelatinekapsel.

### 3.1.4. Tsafe

Titandioxid ( $\text{TiO}_2$ ) ist eines der am häufigsten verwendeten Nanopartikel. Es handelt sich um einen weiß pigmentierten Zusatzstoff mit hoher Lichtundurchlässigkeit und Beschichtungseigenschaften, der in der Pharma- und Nahrungsergänzungsmittelindustrie häufig als Farbstoff und Trübungsmittel für Hartkapseln verwendet wird.

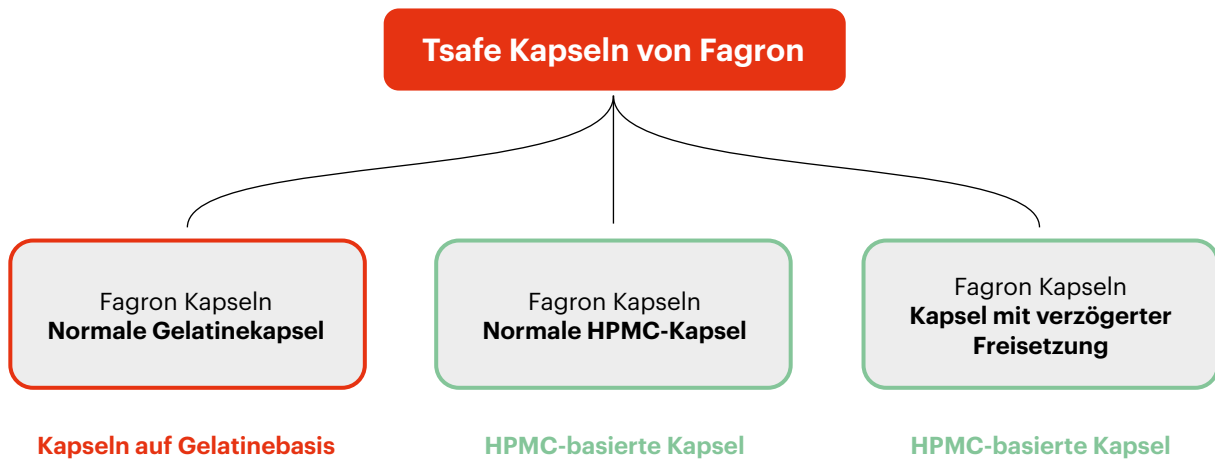
Die orale und topische Aufnahme von Titandioxid, insbesondere wenn es in Form von Nanopartikeln vorliegt, kann gesundheitsschädlich sein. Aufgrund der Partikelgröße, der kristallinen Struktur, der Agglomeration, der Sedimentation und der Beschichtung, die sich auf die Oberflächenladung auswirkt, gilt  $\text{TiO}_2$  als toxisch für menschliche Zellen.<sup>23</sup> Studien haben gezeigt, dass  $\text{TiO}_2$ -Partikel Entzündungen hervorrufen, Leberschäden durch Veränderung der biochemischen Parameter im Serum in Abhängigkeit von der Größe dieser Partikel verursachen und nach Akkumulation im Körper immunologische und pathologische Veränderungen hervorrufen können.<sup>24,25</sup>

Daher sind neue Alternativen erforderlich, um die orale Aufnahme von  $\text{TiO}_2$  zu vermeiden und die Nebenwirkungen und die Gefahr der Akkumulation zu verringern. Die Verwendung von  $\text{TiO}_2$ -freien Kapseln ist eine Möglichkeit, diese Exposition zu verringern, insbesondere bei Patienten, die täglich orale pharmazeutische Formulierungen einnehmen müssen.

Fagron bietet ein komplettes Sortiment an  $\text{TiO}_2$ -freien Tsafe Kapseln an:

Außerdem weisen die Tsafe HPMC und die Kapseln mit verzögerter Freisetzung die folgenden Eigenschaften auf:

- Vegan: hergestellt mit Cellulose natürlichen pflanzlichen Ursprungs
- Geringe Eigenfeuchtigkeit: Ideal für feuchtigkeitsempfindliche und hygroskopische Formulierungen
- Chemisch stabiles und inertes Polymer, kompatibel mit einer breiten Palette von Formulierungen.



### 3.1.5. CleanLabel

CleanLabel ist eine Option für Hartkapseln, die frei von umstrittenen Inhaltsstoffen wie künstlichen Farbstoffen und TiO<sub>2</sub> sind. Sie werden mit Cellulose aus natürlichen Pflanzen und Technologien hergestellt, die den Einsatz von Geliermitteln überflüssig machen. Sie sind chemisch stabil und inert, mit einer breiten Palette von Wirkstoffen kompatibel, weisen eine maximale thermische Stabilität auf, ohne dass es zu Vernetzungsproblemen mit der Formulierung kommt, und haben einen inhärenten niedrigen Feuchtigkeitsgehalt, der ideal für hygroskopische Substanzen ist.

### 3.1.6. Tapioka/Pullulan

Dieser besondere Kapseltyp eignet sich gut für Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung, da er im Mund schnell abgebaut wird. Darüber hinaus weist er eine geringe Sauerstoffdurchlässigkeit auf, was ihn besonders vorteilhaft für die Herstellung von stark oxidationsempfindlichen Wirkstoffen macht.

Pullulan ist eine natürliche Alternative zu herkömmlichen Kapseln und besteht aus einem wasserlöslichen Polysaccharid aus der Tapiokapflanze, das durch einen natür-

lichen Fermentationsprozess gewonnen wird. Für Verbraucher, Wert auf natürliche Qualitäten legen, stellt Pullulan eine echte Alternative dar. Diese Kapseln bieten eine hervorragende Mischung aus Leistung und Reinheit.

### 3.1.7. Sprinkle

Das Design der Sprinkle-Kapseln zielt darauf ab, Pflegekräften und Patienten eine leicht zu öffnende Lösung zu bieten und gleichzeitig eine gleichmäßige Dosierung des Inhalts zu gewährleisten.

Die Sprinkle-Kapsel verfügt über einen innovativen Verschluss, der keine große Griffkraft und Fingerfertigkeit erfordert, um die Kapsel wieder zu öffnen, was das Öffnen erleichtert. Die Sprinkle-Kapsel kann an vorhandenen Maschinen für Kapseln abgefüllt werden. Obwohl die Kapseln leichter zu öffnen sind, wird ihr Verschluss nicht beeinträchtigt, so dass sie bequem verpackt und transportiert werden können.

Auf der Abbildung 4 sind alle Eigenschaften der Fagron Kapseln nach ihrer Zusammensetzung, ihrem Nutzen und ihren Auflösungseigenschaften aufgeführt.

Vergleichende Tabelle

	Gelatine	HPMC / Pflanzlich	Gelatine TSafe	HPMC / Pflanzlich TSafe	Verzögerte Freisetzung	CleanLabel	Tapioka / Pullulan	Sprinkle
Nutzen und Indikationen	Standard-Kapseln	Herkunft der Pflanze. Besonders geeignet für	Ohne TiO <sub>2</sub>	Ohne TiO <sub>2</sub> und pflanzlichen Ursprungs. Besonders geeignet für hygroskopische Wirkstoffe	Verzögerte Freisetzung und Säureschutz. Aktive pharmazeutische Wirkstoffe, die empfindlich auf den sauren pH-Wert reagieren, verringern die Magenbeschwerden	Hohes Reinheitsmuster und homogenes Auflösungsprofil. Hygroskopische, schwer lösliche und pflanzliche Extrakte, Allergiker.	Herkunft der Pflanze. Oxidierbare Wirkstoffe	Kapseln sind leicht zu öffnen
Polymer / Zusammensetzung	Gelatine	HPMC	Gelatine	HPMC	HPMC	HPMC	Tapiokasstärke	unterschiedlich
Geliersystem	keins	Carragenin + Zusatzstoffe	keins	Carragenin + Zusatzstoffe	Verändertes Trennmittel	Thermogelierung (ohne Zusätze)	Carragenin + Zusatzstoffe	Anhängig von Material
Farbstoffe	TiO <sub>2</sub> , künstlich Farbstoff	TiO <sub>2</sub>	Trübend TSafe	Trübend TSafe	TiO <sub>2</sub> , künstlicher Farbstoff	Trübungsmittel TSafe, natürlicher Farbstoff, Clean Label	TiO <sub>2</sub>	Anhängig von Material
Ursprung	Tierisch	Pflanzlich	Tierisch	Pflanzlich	Pflanzlich	Pflanzlich	Pflanzlich	Anhängig von Material
Auflösung	Schnell konsequent	PH und Ionenkraft abhängig	Schnell gleichmäßig	abhängig von PH und Ionenkraft	säurestabil mit verzögerter Freisetzung	Schnell und gleichmäßig	abhängig von PH und Ionenkraft	Schnell gleichmäßig
Feuchtigkeitsgehalt	13 – 16%	3 – 8%	13 – 16%	3 – 8%	5 – 10%	3 – 8%	8 – 11%	Anhängig von Material
Sauerstoffdurchlässigkeit	niedrig	Durchlässig	niedrig	Durchlässig	Durchlässig	Durchlässig	niedrig	Anhängig von Material
Vernetzungsgefahr	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mechanische Struktur	Abhängig vom Wassergehalt	Gut	Abhängig vom Wassergehalt	Robust	Gut	Robust	Abhängig vom Wassergehalt	Anhängig von Material

Abbildung 4. Vergleichende Tabelle für die Fagron Kapseln und ihre Eigenschaften.


### 3.2. Farben und Größen der Fagron Kapsel

Farbige Kapseln sehen nicht nur schön aus, sondern können auch aktiv die Therapie des Patienten unterstützen. Sie erhöhen die Sicherheit, da gerade bei Polymedikationen die Verwechslungsgefahr reduziert wird. Auch die Therapie-treue (Compliance) kann verbessert werden, da verschiedene Farben unterschiedliche Assoziationen beim Patienten erwecken können. Wenn sie effektiv eingesetzt werden, können farbige Kapseln dazu beitragen, die Therapie der Patienten zu fördern und die korrekte Verabreichung der Medikamente zu gewährleisten.


Fagron bieten eine große Auswahl an Größen und Farben an, so dass die Apotheke bei der Auswahl und Planung der endgültigen Rezepturen ungehindert arbeiten kann.

Die folgenden Abbildungen zeigen eine Auflistung der verschiedenen Kapseltypen und sowie der verfügbaren Farben und Größen. **Bitte beachten Sie, dass nicht alle Varianten automatisch in Ihrer Fagron-Niederlassung erhältlich sind! Bei Anfragen wenden Sie sich an Ihren Kundenservice.**


Fagron Kapsel Gelatine Größen und Farben



Größe	Klar	Weiß	Weiß/ Klar	Blau	Blau/ Klar	Blau/ Rosa Trans-parent	Blau/ Pastell-blau	Blau/ Weiß	Dunkel-blau	Dunkel-grün	Grün	Grün/ Klar	Grün/ Gelb	Grün/ Orange	Grün/ Weiß	Grau/ Rosa	Grau/ Gelb
#000	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#00	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#0	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•



Größe	Hell-blau	Hell-blau/ Weiß	Braun Trans-parent/ Blau	Braun Trans-parent/ Klar	Mint-grün	Orange	Orange klar	Orange/ Weiß	Orange/ Gelb	Rosa	Rosa/ Klar	Rosa/ Pastell-blau	Rosa/ Weiß	Rosa/ Gelb	Violett	Rot	Rot/ Blau
#000	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#00	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#0	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
#4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•



Größe	Rot/ Klar	Rot/ Weiß	Gelb	Gelb/ Klar	Orange/ Gelb
#000	•	•	•	•	•
#00	•	•	•	•	•
#0	•	•	•	•	•
#1	•	•	•	•	•
#2	•	•	•	•	•
#3	•	•	•	•	•
#4	•	•	•	•	•
#5	•	•	•	•	•

**\*Erkundigen Sie sich bei Ihrem örtlichen Vertreter, welche Optionen in Ihrem Land verfügbar sind.**

Abbildung 5. Größen und Farben für Gelatinekapseln.



### Fagron Kapsel HPMC Größen und Farben

Größe	Klar	Weiß	Weiß/ Klar	Blau	Blau/ Klar	Blau/ Rosa Trans- parent	Blau/ Pastell- blau	Blau/ Weiß	Dunkel- blau	Dunkel- grün	Grün	Grün/ Klar	Grün/ Gelb	Grün/ Orange	Grün/ Weiß	Grau/ Rosa	Grau/ Gelb
#000	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#00	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Größe	Hell- blau	Hell- blau/ Weiß	Braun Trans- parent/ Blau	Braun Trans- parent/ Klar	Mint- grün	Orange	Orange klar	Orange/ Weiß	Orange/ Gelb	Rosa	Rosa/ Klar	Rosa/ Pastell- blau	Rosa/ Weiß	Rosa/ Gelb	Violett	Rot	Rot/ Blau
#000	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#00	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
#5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Größe	Rot/ Klar	Rot/ Weiß	Gelb	Gelb/ Klar	Orange/ Gelb
#000	●	●	●	●	●
#00	●	●	●	●	●
#0	●	●	●	●	●
#1	●	●	●	●	●
#2	●	●	●	●	●
#3	●	●	●	●	●
#4	●	●	●	●	●
#5	●	●	●	●	●

\*Erkundigen Sie sich bei Ihrem örtlichen Vertreter, welche Optionen in Ihrem Land verfügbar sind.

Abbildung 6. Größen und Farben für HPMC-Kapseln.

Fagron Kapsel TiO <sub>2</sub> Frei Größen und Farben													Fagron Kapsel mit verzögert Freisetzung Größen und Farben	
Größe	Weiß	Klar	Creme	Blau	Grün	Gelb	Weiß/ Blau	Grün/ Weiß	Grün/ Rot	Rot	Gelb/ Weiß	Orange/ Weiß	Größe	Weiß
#000		•											#000	
#00	•	•	•		•	•				•			#00	•
#0	•	•	•	•		•	•	•	•	•			#0	•
#1	•	•	•		•					•			#1	•
#2	•	•	•		•	•				•	•	•	#2	•
#3	•	•	•										#3	•
#4	•	•	•			•				•			#4	•
#5													#5	

**\*Erkundigen Sie sich bei Ihrem örtlichen Vertreter, welche Optionen in Ihrem Land verfügbar sind.**

**Abbildung 7.** Größen und Farben für CleanLabel-Kapseln (TiO<sub>2</sub>-frei) und Kapseln mit verzögerter Freisetzung.

Es ist wichtig, daran zu erinnern, dass Kapselhüllen abhängig von den Lagerungsbedingungen mit der Umgebung reagieren können. Das Eindringen von Feuchtigkeit und/oder Sauerstoff in die Verpackung und durch die Kapselhülle kann die Haltbarkeit des Endprodukts beeinträchtigen. Das Verpackungsmaterial und die Lagerungsbedingungen sollten sorgfältig ausgewählt werden, um nachteilige Auswirkungen auf die Qualität der Kapseln zu vermeiden.

Fagron Kapseln erfüllen alle erforderlichen Verpackungs- und Lagerungsanforderungen. Unsere Kapseln werden in 3 Chargen pro Jahr einer Stabilitätsstudie unterzogen, die den Richtlinien des ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) entspricht. Das ICH bietet einen standardisierten Ansatz für die Durchführung von Stabilitätsstudien, und die Einhaltung dieser Leitlinien gewährleistet, dass die Untersuchungen vergleichbare und sichere Ergebnisse liefern können. Durch die Durchführung solcher standardisierter Stabilitätsstudien mit Fagron Kapseln können die angemessene Haltbarkeit des Produkts und die Lagerbedingungen festgelegt werden, welche die Qualität und Wirksamkeit des verkapselten Endproduktes über einen längeren Zeitraum gewährleisten.

Fagron Kapseln sind von hochwertigen Hartkapseln, die alle notwendigen Anforderungen der internationalen Standards den Qualitätskontrollen entsprechen. Unser Sortiment bietet Hartkapseln aus den gängigsten Materialien (Gelatine und Cellulose), einschließlich der CleanLabel-Kapseln ohne den Zusatz von TiO<sub>2</sub> und alles in einer breiten Palette an Größen und Farben. Mit der großen Vielfalt an Hartkapseln von Fagron wird es für Apotheken möglich, einzigartige Formulierungen zu erstellen, die den spezifischen Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen ihrer Patienten entsprechen.

## 4. Herstellung von Kapseln

Das Herstellen einer Kapsel ist ein Prozess, bei dem die vorgemischten Wirk- und Hilfsstoffe in Kapseln von angemessener Größe verpackt werden. Als Ausgangsmaterial für die Wirkstoffe sind APIs, zugelassene Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten geeignet. Pulver sind in der Regel am einfachsten zu verarbeiten; Tabletten müssen vor dem Herstellen zerkleinert werden. Normalerweise müssen die Pulver gemahlen (außer in besonderen Fällen, wie (Mikro-)Granulat oder Pellets), gesiebt (60 - 100 Mesh, je nach Pulver) und mit dem ausgewählten Hilfsstoff gemischt werden, um eine homogene Mischung für die Herstellung der endgültigen Formulierung zu erhalten.

Das allgemeine Verfahren zur Herstellung einer oralen Formulierung mit Hartkapseln besteht aus folgenden Schritten:

- Wählen Sie einen Kapseltyp, der den Anforderungen der Formulierung entspricht
- Auswahl der geeigneten Hilfsstoffe
- Berechnen und Wiegen der Komponenten
- Mischen und verkapseln Sie die Komponenten.

Dieser vollständige Prozess ist auf Abbildung 8 dargestellt und kann entsprechend der in Ihrem Land gängigen und anerkannten Herstellungspraxis angepasst werden.

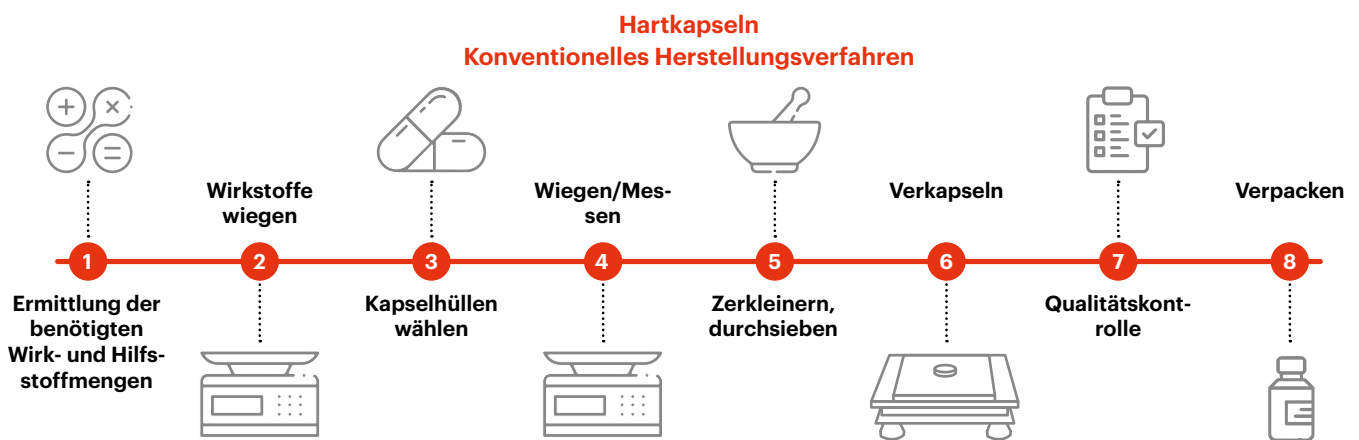


Abbildung 8. Allgemeines Herstellungsverfahren für Hartkapseln.

### 4.1. Berechnungs- und Wiege-Prozess für Wirkstoffe

Der erste Schritt dieses Prozesses besteht darin, die erforderliche Menge jedes Bestandteils der Rezeptur zu berechnen und zu wiegen. Um die vorgeschriebene Dosierung für jede Komponente zu erreichen, muss diese mit der Anzahl der Kapseln multipliziert werden, die hergestellt werden sollen. Der Verdünnungs- und/oder Äquivalenzfaktor für die zu verwendende chemische Wirkstoffform (Salz, Hydrat, Base etc.) muss (falls erforderlich) angewendet werden. Es ist auch wichtig, auf die für jeden Inhaltsstoff angegebene Maßeinheit zu achten (z. B. mg, µg, IU).

Im nächsten Schritt werden die Bestandteile der Rezeptur gewogen. Die Sicherheit eines pharmazeutischen Präparats hängt vor allem von der genauen Dosierung ab, die durch genaues Abwiegen der Substanzen gewährleistet wird. Achten Sie auch auf einen evtl. notwendigen Rezepturzuschlag.

Erforderliche Ausrüstung/Materialien:

- Analytische Waage mit ausreichender Empfindlichkeit (im Allgemeinen 1 mg)
- Spatel (aus rostfreiem Stahl oder Kunststoff)
- Uhrglas, faserfreies Papier (z. B. Pergament) oder geeignetes Wägeschälchen

Nach dem Berechnen und Wiegen ist das Mischen der Komponenten der Rezeptur ein wichtiger Prozess, der gründlich ausgeführt werden muss, um die sichere und effiziente therapeutische Wirkung der Rezeptur zu gewährleisten.

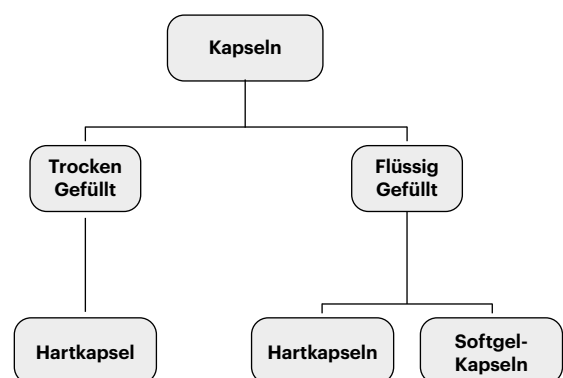


Abbildung 9. Arten von Kapseln, die zur Verkapselung von Feststoffen, Flüssigkeiten und halbfesten Massen verwendet werden.

## 4.2. Kapselhüllen wählen

### 4.2.1. Kapselart (Material)

Bei der Auswahl eines Kapseltyps sollten Faktoren wie die Wasser- und Sauerstoffbarriere der Hülle, Reaktivität, Unverträglichkeiten etc. des Materials der Hülle berücksichtigt werden.

Die erste Wahl, die Sie treffen müssen, ist die zwischen Weich- und Hartkapseln. Für diese Auswahl ist es unerlässlich, die in der Zubereitung verwendete Füllung zu kennen: Handelt es sich um eine Trocken- oder Flüssigfüllung für die Kapsel? Welches sind die physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe, Wechselwirkungen und möglichen Ursachen für eine mögliche Instabilität? Es wird empfohlen, die Vor- und Nachteile jeder verfügbaren Option abzuwägen. Abbildung 9 (S. 17) enthält eine Anleitung für die Auswahl der Kapseln.

Der zweite Schritt ist die Bewertung der Zusammensetzung der Hülle und des Verabreichungssystems. Bei der Zusammensetzung müssen Aspekte wie die füllungs-spezifischen Merkmale, die Eigenschaften des Wirkstoffs, die Anwendungen oder rezepturspezifische Angaben berücksichtigt werden. Auch die Bedürfnisse des Patienten müssen bei der Entwicklung einer Kapselarrreichungsform berücksichtigt werden, wie z.B. der Einsatz von Streukapseln.

Die Abbildung 10 zeigt eine Infografik, die bei der Auswahl der Hartkapseln hilfreich ist.

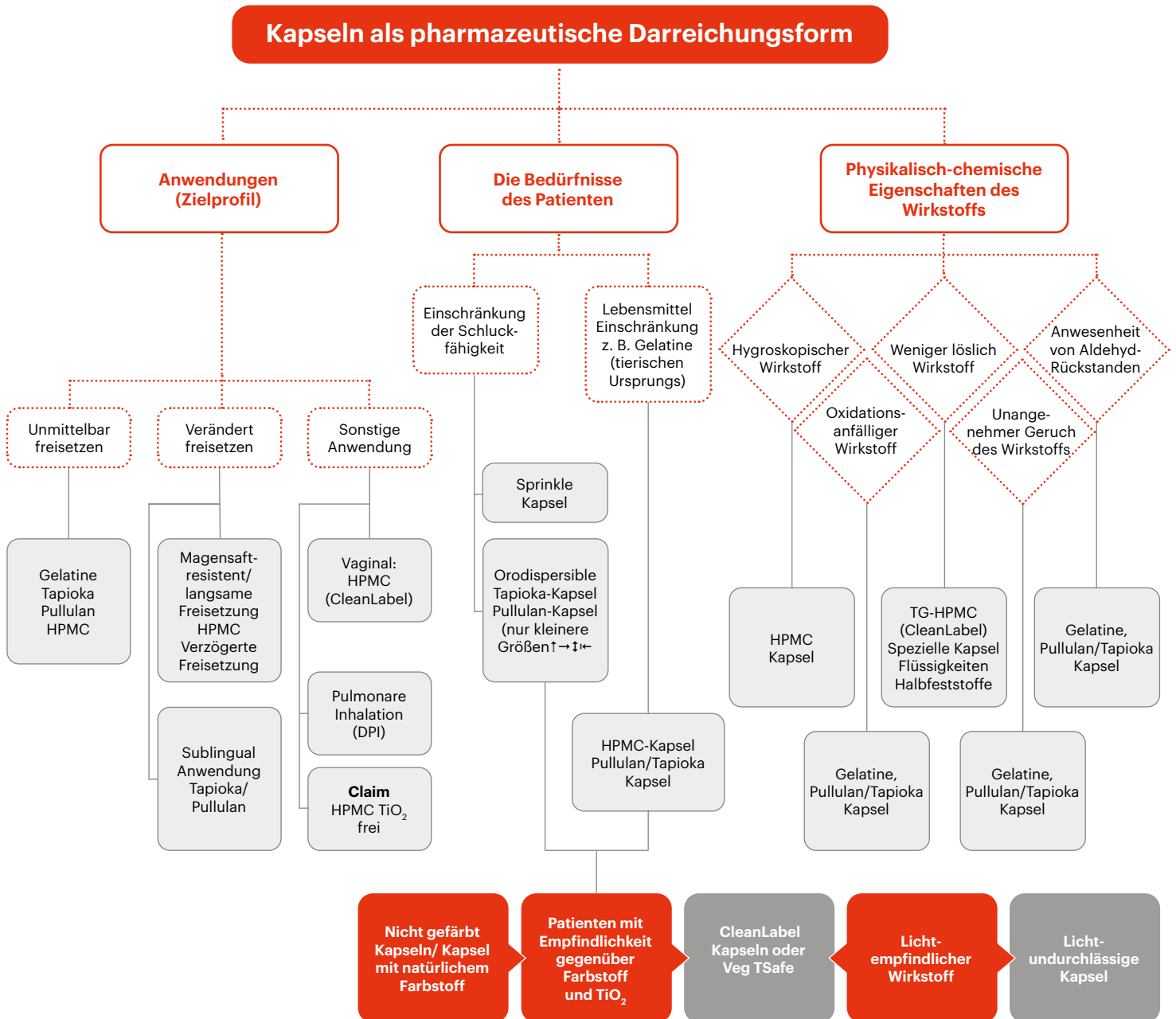


Abbildung 10. Auswahl von Hartkapseln bei der Herstellung von Rezepturen.

## 4.2.2. Größe der Kapsel

Einer der wichtigsten Schritte bei der Herstellung von Hartkapseln ist die richtige Wahl der Kapselgröße für die Formulierung. Dieser Schritt kann sich direkt auf die Qualität der Behandlung auswirken, da er die Therapietreue der Patienten beeinträchtigen kann. Im Allgemeinen enthalten die Kapseln zwischen 65 und 1000 mg Pulver. Diese Menge kann je nach Wahl des Hilfsstoffs und des Wirkstoffs, dem Grad der Kompression und der Dichte der Materialien variieren. Die Größen der Fagron Kapseln werden numerisch mit

den Größen 000 bis 5 bezeichnet, wobei 000 für die Kapseln mit dem größten Volumen verwendet wird und 5 für die mit der geringsten dem geringsten Volumen (Abbildung 11). Mit anderen Worten, je höher die bezeichnende Ziffer ist, umso geringer ist das Fassungsvermögen der Kapsel. In der Regel wird die kleinste Kapselgröße gewählt, in welche die Menge des zu verkapselnden Pulvers passt. In Tabelle 2 sind die gebräuchlichen Kapselgrößen und ihr jeweiliges Füllvermögen auf der Grundlage der Stampfdichte aufgeführt.

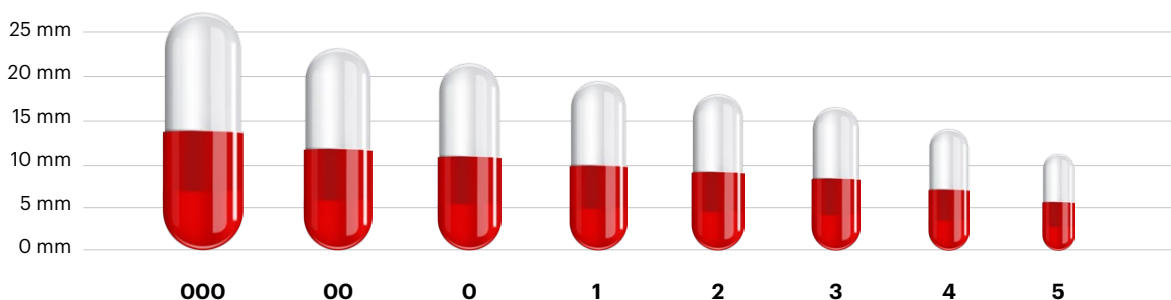


Abbildung 11. Größen von Hartkapseln bei der Herstellung von Rezepturen.

Die Schätzung des Füllgewichts der Kapsel ist von entscheidender Bedeutung bei der Herstellung einer Kapselrezeptur. Im Optimalfall wird das gesamte Kapselvolumen ausgefüllt. Wenn die Wirkstoffmenge des Wirkstoffs zu gering ist, muss ein Kapselfüllstoff als Hilfsstoff hinzugefügt werden. Wenn die Menge jedoch zu groß ist, kann es notwendig sein, die Menge auf zwei oder mehr Kapseln zu verteilen.<sup>26</sup>

einschließlich der Porosität (intragranuläre Poren). Durch sie kann ein ungefähres Füllvolumen und -gewicht abgeschätzt werden, das durch Ausprobieren angepasst werden kann. Die geeignete Kapselgröße kann dann anhand der gemessenen Dichte der Formulierung berechnet werden, um das Gewicht der Füllung und das Kapselvolumen zu ermitteln.<sup>27,28</sup> In Tabelle 2 ist das Füllgewicht der Fagron Kapsel für jede Kapselgröße im Verhältnis zu ihrer Dichte aufgeführt.

Die Schüttdichte ist das von einer bestimmten Masse eines Feststoffs (Pulver oder Granulat) eingenommene Volumen,

Tabelle 2. Hartkapselfüllungen Gewichtstabelle und Pulverdichte.

Hartkapseln füllen die Gewichtstabelle								
Größe	000	00	0	1	2	3	4	5
Volumen (ml)	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,10

Dichte (g/ml)	Gewicht des Pulvers in mg *							
0,3	411	285	204	150	111	90	63	30
0,4	548	380	272	200	148	120	84	40
0,5	685	475	340	250	185	150	105	50
0,6	822	570	408	300	222	180	126	60
0,7	959	665	476	350	259	210	147	70
0,8	1096	760	544	400	296	240	168	80
0,9	1233	855	612	450	333	270	189	90
1,0	1370	950	680	500	370	300	210	100
1,1	1507	1045	748	550	407	330	231	110
1,2	1644	1140	816	600	444	360	252	120
1,3	1781	1235	884	650	481	390	273	130
1,4	1918	1330	952	700	518	420	294	140
1,5	2055	1425	1020	750	555	450	315	150

\*Dieser Wert kann variieren. Überprüfen Sie immer die Spezifikationen für die aktuelle Charge von Kapseln, die Sie verwenden.

Es wurden einige Methoden zur Berechnung der Kapselgröße entwickelt, die sich an der einzusetzenden Menge an Kapselinhalt orientieren. Nachfolgend sind die gängigsten Methoden aufgeführt.

### Volumetrische Methode

Um das Gesamtvolumen der Rezeptur zu ermitteln, wiegen Sie alle Bestandteile und überführen Sie die Menge in einen Messzylinder. Vergleichen Sie anhand des erhaltenen Volumens die Volumenkapazität der einzelnen Kapselgrößen und berechnen Sie die benötigte Menge des Hilfsstoffs.

Obwohl diese Methoden von Apotheken, die Rezepturen herstellen, ausgiebig angewandt werden, beruhen sie auf Schätzungen und erfordern viele Berechnungen und erfahrene professionelle Handhabung, um erfolgreiche Ergebnisse zu erzielen. Außerdem können diese Methoden immer noch zu Nacharbeiten führen, da sich viele Inhaltsstoffe in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden.

### Optimierte volumetrische Methode:

#### FagronLab™ MedCaps

Die optimale Methode zur Vermeidung von Berechnungsproblemen und zur Auswahl der Kapselgröße ist die Verwendung von **FagronLab™ MedCaps** (Patent Nr. BR 202020014032-4) (Abbildung 2). Es handelt sich um einen Glaszylinder mit einer einzigartigen und validierten Graduierung, der für den Herstellungsprozess von Hartkapseln entwickelt wurde. Dieser ermöglicht auf praktische und schnelle Weise die geeignete Wahl der Kapselgröße sowie die genaue Definition der für die vollständige volumetrische Füllung der Kapsel erforderlichen Menge des Hilfsstoffs auf praktische und schnelle Weise. Die Graduierung ist für alle Kapselgrößen (von #5 bis #000) geeignet, entsprechend den gängigsten Mengen (30, 50, 60, 80, 100, 120 und 180 Kapseln). Ein weiterer Faktor, der die Volumenfüllung der Kapseln beeinflusst, ist neben der Dichte der Grad der Verdichtung der Pulver, und es ist schwierig, diesen Faktor bei den Berechnungen wiederzugeben. Zu diesem Zweck bieten wir den **FagronLab™ MedCaps Stopfer** (Abbildung 12) an, ein Werkzeug, das explizit entwickelt wurde, um das Pulver im Inneren des Zylinders zu verdichten und so den Stopfvorgang während des Verkapselungsprozesses reproduzierbar nachzubilden. Mit dem **FagronLab™ MedCaps** kann die Wahl der Kapselgröße und die Gesamtmenge des benötigten Hilfsstoffs schnell und effizient entschieden werden.



**Abbildung 12.**  
FagronLab™ MedCaps  
zusammen mit FagronLab™  
MedCaps Stopfer.



## 4.3. Hilfsstoffe: Zusammensetzung, Berechnungen und Wiegeverfahren

Hilfsstoffe sind pharmakologisch inerte Substanzen, die dazu dienen, die Handhabung von Pulvern zu optimieren, den Wirkstoff zu schützen oder den Transport zu erleichtern. Zusätzlich zu ihren traditionellen Funktionen sind Hilfsstoffe dazu in der Lage, den Wirkstoff bei der Förderung seiner Aktivität zu unterstützen, indem sie seine Freisetzung aus der pharmazeutischen Darreichungsform beeinflussen. Die Einteilung der Hilfsstoffe, gefolgt von ihrer Funktion und einigen Beispielen, ist in Tabelle 3 enthalten.

Für die beste Endformulierung sind einige Eigenschaften eines Hilfsstoffs erforderlich:

- Hohe Verträglichkeit
- Breite Kompatibilität
- Gute Fließeigenschaften (Feststoffe)
- Komprimierbar
- Angemessene Kosten und Versorgung
- Leicht zu lagern
- Reproduzierbar.

**Tabelle 3.** Klassifizierung der für die Herstellung von Hartkapseln verwendeten Hilfsstoffe.

Hilfsstoff-Kategorie	Funktion in der Formulierung	Beispiele
<b>Verdünnungsmittel</b>	Füllen	Laktose, Stärke, vorverkleisterte Stärke, Dextrose, Sorbitol, mikrokristalline Cellulose, Calciumphosphat-Dihydrat und Maltodextrin.
<b>Bindemittel</b>	Verleiht pulverförmigem Material kohäsive Eigenschaften	Gummi arabicum, Gelatine, Stärkepaste, Povidone, Glucose, CMC
<b>Zerfallmittel/Super-Zerfallmittel</b>	Erleichtert den Zerfall nach der Verabreichung	Stärke, modifizierte Stärke (z. B. Natriumstärkeglykolat), Copolymere (Croscarmellose, Crospovidon).
<b>Schmierstoffe und Gleitstoffe</b>	Reduziert die Reibung zwischen den Partikeln, verringert die Adhäsion und verbessert den Fluss	Schmiermittel: Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, PEG, hydriertes Pflanzenöl. Gleitmittel: kolloidales Siliziumdioxid, Kalziumsilikat, kolloidales Talkum.
<b>Sorptionsmittel (Adsorptionsmittel, Absorptionsmittel)</b>	Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit	Kieselgel, Aktivkohle, Kaolin usw.
<b>Stabilisatoren: Chelatbildner und Antioxidantien</b>	verhindern oder blockieren oxidative Reaktionen	EDTA-Na <sub>2</sub> , BHT, BHA, Cystein Hydrochlorid, Ascorbinsäure, Tocopherole, Ascorbylpalmitat usw.
<b>Süßstoffe</b>	Süßstoff. Begrenzt auf Kautabletten und oral lösliche Tabletten, Pulver zur Herstellung einer Suspension	Mannitol, Saccharose, Natriumsaccharin, Aspartam, Acesulfam-Kalium, Neohesperidin, Thaumatin, Steviaglykoside usw.
<b>Geschmacksstoffe</b>	Maskieren von Bitterkeit oder unangenehmen Geruch der Wirkstoffe. Begrenzt auf Kautabletten und oral lösliche Tabletten, Pulver zur Herstellung einer Suspension	Verschiedene Aromapulver.
<b>Benetzungsmittel/Tenside/Dispergiermittel</b>	Verringerung der Oberflächenspannung erhöhte Dispersion und Solubilisierung	Natrium-Lauryl-Sulfat, Docusat-Natrium, Sorbitan-Ester (Tweens), Poloxamer.
<b>Stabilisatoren: Chelatbildner und Antioxidantien</b>	Verhindern oder blockieren oxidative Reaktionen	EDTA-Na <sub>2</sub> , BHT, BHA, Cysteinhydrochlorid, Ascorbinsäure, Tocopherole, usw.

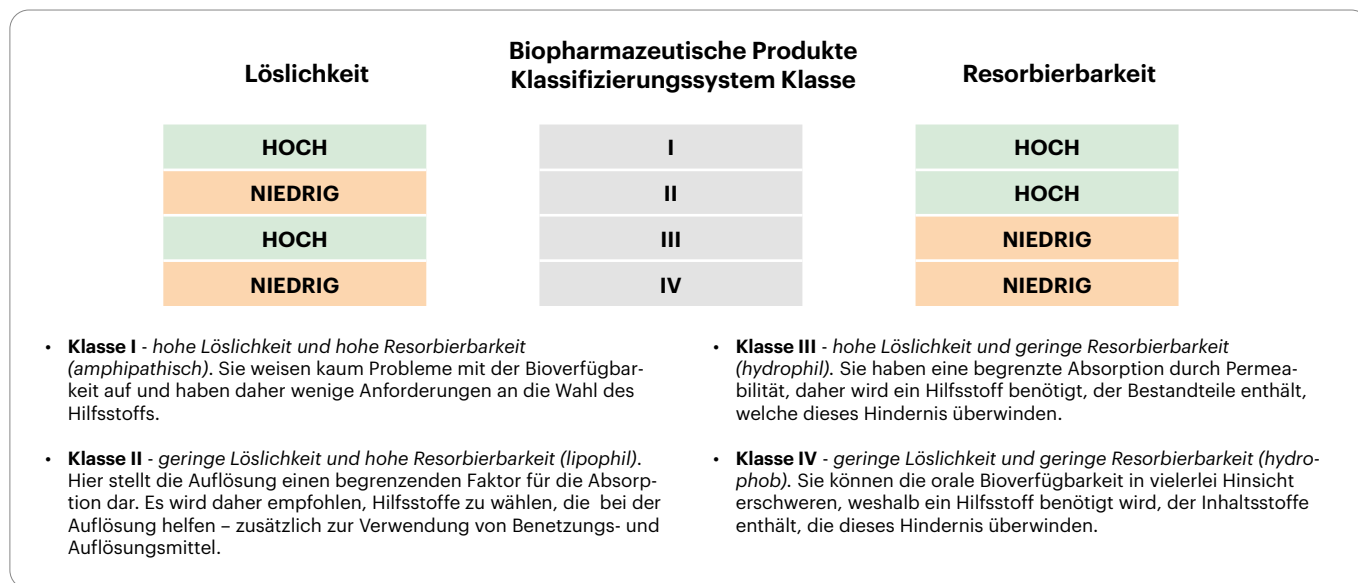
**Andere:** Farbstoffe und Pigmente, Puffer (Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Aluminiumglycinat, Aluminiumhydroxid, Magnesiumoxid), Beschichtungsmittel oder Filmbildner (HPMC, Ethylcellulose, synthetische Polymere).

Die Wahl des richtigen Hilfsstoffs ist von entscheidender Bedeutung für eine angemessene klinische Leistung und eine robuste Darreichungsform. Diese Wahl muss auf den technischen Parametern sowohl des Wirkstoffs als auch der Funktionalität der Darreichungsform selbst beruhen. Die Wissenschaft muss das Rückgrat dieses Prozesses sein.

Zu den Parametern, die bei der Auswahl des Hilfsstoffs berücksichtigt werden müssen, gehören das Stabilitätsprofil des Wirkstoffs, die Kompatibilität zwischen Wirkstoff und Hilfsstoff, die Fließfähigkeit und Komprimierbarkeit des Pul-

vers, der Pulvermischprozess und seine kritischen Faktoren, die Zerfalls- und Auflösungsgeschwindigkeit, die Hygroskopizität des Pulvers, das gewünschte Freisetzungsprofil, die Therapietreue der Patienten und das Bioverfügbarkeitsprofil des Wirkstoffs.

In Bezug auf die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln und ihre Beziehung zur Kapselformulierung stellt das **Biopharmaceutical Classification System (BCS)**<sup>29</sup> einen sehr wichtigen Schritt zur Standardisierung und Automatisierung des Entscheidungsprozesses für Hilfsstoffe dar (Abbildung 13).



**Abbildung 13.** Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem. Die Wirkstoffklassen basieren auf der Löslichkeit und Resorbierbarkeit der Wirkstoffe im Gastrointestinaltrakt.

Daher sind Eigenschaften wie Bioverfügbarkeit und Stabilität der Darreichungsform weitgehend von der Verwendung des richtigen Hilfsstoffs abhängig. Vor diesem Hintergrund hat Fagron eine Reihe von Hilfsstoffen entwickelt, die umfassend untersucht wurden, um die Leistung und Sicherheit der zusammengesetzten Kapseln zu optimieren: **DiluCap™**.

**DiluCap™** ist eine gebrauchsfertige Linie von Hilfsstoffen, die speziell entwickelt wurden, damit der Apotheker leicht jede Kapselformulierung herstellen und sich auf ihre endgültigen Eigenschaften verlassen kann. Alle Hilfsstoffe wurden im Einklang mit wissenschaftlichen Kriterien entwickelt und ausgiebig getestet, um ihre Leistungsfähigkeit zu gewährleisten.

Für jeden Wirkstoff gibt es einen geeigneten **DiluCap™** Hilfsstoff:

#### **DiluCap™ SLD**

**DiluCap™ SLD** ist für lösliche Wirkstoffe (biopharmazeutisches Klassifizierungssystem - BCS - I und III) bestimmt und fördert den angemessenen Zerfall des Wirkstoffs. Um eine optimale Wirkung des Hilfsstoffs in der Formulierung zu erzielen, wird empfohlen, mindestens 30 % des gefüllten Kapselvolumens einzusetzen.

#### **DiluCap™ PSD**

**DiluCap™ PSD** eignet sich besonders für schwerlösliche Wirkstoffe (BCS II und IV), da es den Zerfall und die Auflösung des Wirkstoffs begünstigt. Für eine optimale Leistung des Hilfsstoffs in der Formulierung wird empfohlen, dass die verwendete Menge mindestens 30 % des Füllvolumens der Kapsel ausmacht.

#### **DiluCap™ SR**

**DiluCap™ SR** wird in Formulierungen verwendet, die eine modifizierte Freisetzung (langsame Freisetzung) erfordern, bei der die Zerfalls- und Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs verringert wird, entweder um die therapeutische Wirkung zu verlängern oder um mögliche Nebenwirkungen zu minimieren. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, müssen mindestens 40 % des Kapselvolumens aus **DiluCap™ SR** bestehen. Es wird empfohlen, ausschließlich Kapseln mit einer Größe von 1 oder mehr zu verwenden.

#### **DiluCap™ Hygro**

**DiluCap™ Hygro** ist für hygroskopische oder zerfließende Wirkstoffe bestimmt. **DiluCap™ Hygro** reduziert die Wasseraufnahme aus der äußeren Umgebung, die Deliqueszenz und die Bildung eutektischer Gemische. Für eine optimale Leistung wird empfohlen, dass die verwendete Menge mindestens 50 % des Volumens der Formulierung ausmacht.

### DiluCap™ Antioxi

**DiluCap™ Antioxi** ist besonders nützlich für Wirkstoffe, die anfällig für Oxidation sind, indem es die oxidativen Prozesse und den anschließenden chemischen Abbau reduziert. Es wird empfohlen, dass die verwendete Menge mindestens 30 % (und idealerweise 50 %) des gefüllten Volumens der Kapsel ausmacht.

### DiluCap™ OD

Für orodispersible Wirkstoffe (*Sprinkle-Kapseln*) oder Wirkstoffe, die für die sublinguale Verabreichung geeignet sind und eine schnelle transmukosale Permeation fördern. Um eine bessere Wirkung des Hilfsstoffs in der Formulierung zu erzielen, wird empfohlen, dass die verwendete Menge mindestens 50 % des Füllvolumens der Kapsel ausmacht.

**DiluCap™** wurde entwickelt, um mit jeder Art von Hartkapseln kompatibel zu sein, unabhängig von deren Zusammensetzung. Es ist frei von Allergenen und tierischen Bestandteilen und eignet sich perfekt für traditionelle und vegane Hartkapseln. Es ist möglich, die beste Kombination von Kapseltyp und **DiluCap™** entsprechend der gewünschten Behandlung zu wählen (siehe Tabelle 4).

Kapsel-Typ	DiluCap PSD	DiluCap SLD	DiluCap SR	DiluCap Hygro	DiluCap Antioxi	DiluCap OD
<b>Hartgelatinekapseln</b> Verwendet Gelatine, die durch Hydrolyse aus Kollagenmaterial gewonnen wird. Gelatine ist ein natürlicher, sicherer, nicht allergener, sauberer und kostengünstiger Inhaltsstoff. Sie sind die am häufigsten verwendeten Kapseln in der Pharmazie und werden in einer Vielzahl von Größen und Farben angeboten.	●	●	●	●	●	
<b>Stärkekapseln</b> Vegane Kapseln, die aus Kartoffelstärke hergestellt werden. Da sie ein pH-abhängiges Auflösungsprofil aufweisen, sind sie für die magensaftresistente Beschichtung geeignet.	●	●	●	●	●	
<b>HPMC-Kapseln</b> Diese werden auch als vegane Kapseln bezeichnet. Sie sind bei niedriger Luftfeuchtigkeit stabiler als Kapseln aus Gelatine und haben eine geringe statische Aufladung. Diese Naturkapseln sind in verschiedenen Farben und Größen erhältlich. Sie sind für hochreaktive Wirkstoffe geeignet, da sie ohne Vernetzungsreaktionen hergestellt werden. Im Vergleich zu Hartgelatine eignet sich HPMC sehr gut für feuchtigkeitsempfindliche, hygroskopische Produkte und Anwendungen mit niedriger relativer Luftfeuchtigkeit - einschließlich Pharmazeutika, Nahrungsergänzungsmitteln und pflanzlichen Produkten.	●	●	●	●	●	
<b>Pullulan-Kapseln</b> Diese Kapseln, eine weitere vegane Option, werden aus Tapioka hergestellt, das auf natürliche Weise zu Pullulan fermentiert wird. Sie bieten eine hohe Sauerstoffdichtigkeit und weisen eine interessante Eigenschaft auf: Sie lösen sich schnell auf, wenn sie unter die Zunge gelegt werden, und sind somit gute Kandidaten für sublinguale Kapseln. Für diese Art der Behandlung sind Kapseln der Größen 3 bis 5 zu bevorzugen.	●	●	●	●	●	●
<b>Sprinkle-Kapseln</b> Spezielle Kapseln, die für Patienten mit Schluckbeschwerden entwickelt wurden. Der Patient oder das Pflegepersonal kann diese Kapseln leicht öffnen. Der Inhalt kann auf Lebensmittel oder Getränke gestreut (sprinkle) werden (vorausgesetzt, der pharmazeutische Wirkstoff ist mit dem Lebensmittel oder Getränk kompatibel).						●

**Tabelle 4.** Empfohlene Kapseln in Kombination mit DiluCap.

## 4.4. Pulvermischung

Eine Mischung kann als homogene Verbindung mehrerer Stoffe – Feststoffe, halb feste Stoffe oder Flüssigkeiten – definiert werden. Außerdem spielt die Qualität der Mischung eine wichtige Rolle für das Endprodukt, da sie sich direkt auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung auswirkt.<sup>30</sup> Einer der häufigsten – und auch schwierigsten Vorgänge in der Apotheke, die Rezepturen herstellt, ist das Mischen von Pulvern. Viele Faktoren können die Effizienz des Pulvermischens beeinflussen, z. B. die Fließeigenschaften der Inhaltsstoffe, Partikelgröße und -form, Partikel-dichte, Kohäsivität und Hygroskopizität.<sup>31,32</sup>

Die Wahl der geeigneten Mischtechnik oder -ausrüstung kann eine wesentliche Rolle für die Stabilität und Qualität der Mischung spielen.

Der **FagronLab™ InvoMatic** (Abbildung 14) ist ein automatisiertes Mischsystem, das bei kontrollierter Zeit und Geschwindigkeit äußerst homogene Mischungen erzeugt. Es arbeitet in einer 3-Achsen-Bewegung und kombiniert die Prinzipien des Oloid- und Inversionsmischens, wodurch ein einzigartiger 3D-Bewegungszyklus entsteht, der ein vollständig diffuses Mischen ermöglicht. Der **FagronLab™ InvoMatic** ermöglicht eine hohe Reproduzierbarkeit. Es ist mit einem digitalen System ausgestattet, das es den Apothekern ermöglicht, ihre Mischzyklen nach ihren Bedürfnissen auszuwählen und mehrere Kombinationen zu erstellen, die den Eigenschaften der Formulierung entsprechen.



Abbildung 14.  
FagronLab™ InvoMatic.

Der **FagronLab™ InvoMatic** eignet sich für das Mischen von Pulvern mit unterschiedlicher Granulometrie und physikalischen Eigenschaften und ist auch für das Mischen von Flüssigkeiten und homöopathischen Formulierungen geeignet. Durch die Kompatibilität mit

verschiedenen Gefäßmodellen und die individuellen Mischzyklen können Flüssigkeiten mit unterschiedlicher Viskosität in dem Gerät in einer geschlossenen Umgebung gemischt werden, ohne dass die Gefahr einer Kreuzkontamination besteht.



Abbildung 15. PE-Beispiel für eine statische Aufladung in einem Pulver.

### Elektrostatik von pharmazeutischen Pulvern

Beim Mischen des Pulvers kann es aufgrund der Reibung zwischen den Pulvern und den Seitenwänden des Behälters zu einer Triboelektrifizierung kommen.

Die Triboelektrifizierung ist ein komplexes Phänomen, das auftritt, wenn verschiedene Materialien miteinander in Kontakt kommen (durch Stoß, Reibung oder Scherung), wodurch elektrische Ladungen entstehen, die dann getrennt werden, wobei die Teilchen aufgrund der entstandenen Ladungen aneinander haften bleiben. Durch die ständige Bewegung der Teilchen findet ein ständiger Energieaustausch statt, und die Materialien werden elektrisch aufgeladen. Wenn das Pulver nach dem Mischen aufgefangen wird, können statische Partikel aneinander oder am Behälter haften bleiben, was zu Materialverlusten und einem uneinheitlichen Inhalt führt.

Die meisten pharmazeutischen Pulver werden als Isolatoren eingestuft, was bedeutet, dass sie dazu neigen, jede an ihrer Oberfläche erzeugte Ladung zu behalten, was zu ei-

nem ungewöhnlichen Partikelverhalten führt, wie auf Abbildung 15 zu sehen ist.

Der **FagronLab™ ION-e** (Abbildung 16) ist ein kompakter Tisch-Ionisorator, der speziell für die täglichen Bedürfnisse der Apotheke, die Rezepturen herstellt, entwickelt wurde, indem er elektrostatische Ladungen neutralisiert, die bei pharmazeutischen Vorgängen und der Handhabung von Pulvern entstehen können. Er nutzt Ionen, um statische Elektrizität zu neutralisieren, indem er ständig positive und negative Ionen erzeugt und so für eine schnelle und effiziente Neutralisierung sorgt. Sowohl die negativen als auch die positiven Frequenzen können eingestellt werden, was für noch mehr Präzision sorgt. Der **FagronLab™ ION-e** kann bei Vorgängen mit Pulvern und anderen elektrostatischen Materialien helfen, Materialverluste während der Herstellung von Rezepturen, das Anhaften von Pulvern an Geräten, mangelnde Gleichmäßigkeit des Inhalts und Kreuzkontaminationen durch Geräte oder die Umwelt zu verhindern.

Abbildung 16.  
FagronLab™ ION-e.





## 4.5. Kapselherstellung

Die Kapselherstellung ist ein Prozess, bei dem die vorgemischten Wirkstoffe und Hilfsstoffe in Fagron Kapseln von angemessener Größe befüllt werden. Für dieses Verfahren werden die folgenden Geräte und Materialien benötigt:

- Manuelle oder halbautomatische Kapselfüllmaschine

**FagronLab™ FG1** (Abbildung 17) ist eine kostengünstige halbautomatische Kapselfüllmaschine für die schnelle und einfache Herstellung von bis zu 100 Kapseln pro Ladung. Durch die praktischen Wechseleinsätze kann die benötigte Kapselgröße leicht angepasst werden. Die Maschine ist für die Größen 00, 0, 1, 2, 3 und 4 geeignet.

Die **FagronLab™ FG1** kann eine Leistung von 1.500 – 2.500 Kapseln pro Stunde erbringen.

Der **FagronLab™ FG1** ist ausgestattet mit:

- Filler Base & Orienter Base verfügbar für 100 Kapseln
- Wechseln Sie die Teile für jede Kapselgröße 00, 0, 1, 2, 3, oder 4 nach Bedarf
- 99%ige Orientierung und 100%ige Kapselabtrennung
- Die mitgelieferte Pulverschale minimiert den Pulververlust
- Leichte Zuführung zur schnellen Positionierung der Kapseln im Füller
- Edelstahlgehäuse für reduzierte Statik und Langlebigkeit
- Mühelose Einstellung der Plattengrößen für eine bequeme Handhabung.



Abbildung 17. FagronLab™ FG1.



## 4.6. Verpackung

Die Kapselherstellung ist ein Verfahren, bei dem die vorge-mischten Wirkstoffe und die Verpackung in erster Linie da-rauf abzielen, das Produkt während der Lagerung und des Transports vor ungünstigen Umweltbedingungen (Feuch-tigkeit, mikrobiologische Verunreinigung, Sauerstoff und Licht) und objektiven Risiken (Stöße, Schläge, Druck, Vi-bration und Durchstoßen) zu schützen. Ein wichtiger Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist dass das Produkt mit dem Verpackungsmaterial kompatibel sein muss. Die Ver-packung muss inert sein, d. h. sie darf das Produkt nicht durch Wechselwirkung, Extraktion oder Übertragung ver-ändern und die Reinheit, Unversehrtheit oder Stabilität des Produkts nicht beeinträchtigen.

Als Behälter gelten alle Verpackungen, die das Produkt ent-halten und mit ihm in direkten Kontakt kommen können. Die United States Pharmacopeia, die European Pharmacopeia und die British Pharmacopeia sind harmonisiert und defi-nieren die Behälter folgendermaßen:

### Verpackungssysteme

#### Primärverpackung

Ein Verpackungsbestandteil, der in direktem Kontakt mit dem pharmazeutischen Produkt steht oder in direkten Kon-takt mit diesem kommen kann.

#### Sekundärverpackung

Eine Verpackungskomponente, die in direktem Kontakt mit der Primärverpackungskomponente steht, bietet zusätzli-chen Schutz für das pharmazeutische Produkt.

#### Tertiärverpackung

Eine Verpackungskomponente, die in direktem Kontakt mit einer sekundären Verpackungskomponente steht, bie-tet während des Transports und der Lagerung noch mehr Schutz für das pharmazeutische Produkt.

Zusätzlich gibt es auch spezielle Verpackungen, die z.B. für bestimmte (Alters-)Gruppen vorgesehen sind:

#### Kindersichere Verpackung

Ein Verpackungssystem, das so konzipiert oder konstruiert ist, dass es den Normen für das Öffnen durch Kinder ent-spricht, d. h. das Öffnen durch Kinder verhindert.

#### Seniorengerechte Verpackung

Ein Verpackungssystem, das so konzipiert oder konstruiert ist, dass es den Normen für das Öffnen durch ältere Men-schen entspricht, d. h. eine Verpackung, die so gestaltet ist, dass sie für Menschen mit eingeschränktem Hör-, Seh-, Geschmacks-, Tast- und Geruchssinn, eingeschränkter Mo-bilität, Geschicklichkeit und/oder geistiger Schärfe besser nutzbar ist.

### Lagerung

Gemäß dem USP-Kapitel <1094> Capsules - Dissolution Tes-ting and Related Quality Attributes (Kapseln - Auflösungs-prüfung und damit verbundene Qualitätsmerkmale) sind die Lagerungsbedingungen für das Endprodukt der Kap-sel mit den physikalischen Eigenschaften der Rezepturzu-sammensetzung verknüpft, was von der Kühlung bis zur normalen Raumtemperatur reichen kann. Auch die Lage-rungsbedingungen und die Dauer der Lagerung der leeren Kapselhüllen sollten berücksichtigt werden.<sup>33</sup>

### Blisterverpackung

Eine Blisterpackung ist eine Verpackungsform die durch Erhitzen einer Kunststoffolie und deren Formung zu einer Blase oder Tasche, dem "Blister", hergestellt wird, die das Produkt vollständig umschließt.<sup>34</sup> Sie werden als Push-Th-rough-Pack (PTP)-Verpackungen bezeichnet, bei denen die Person die versiegelten Tabletten oder Kapseln durch die Folie drückt, um das Medikament einzunehmen, was die Einnahme erleichtert. Aus pharmazeutischer Sicht ist der wichtigste Grund für die Verwendung von Blisterver-packungen, dass sie weniger mit Luft, Feuchtigkeit und Umweltgefahren in Berührung kommen als Flaschen, und dass die Darreichungsformen nicht miteinander in Berüh-rung kommen, wodurch die Ausbreitung von oxidativen Reagenzien, die eine Oxidation verursachen, verringert und die Haltbarkeit verlängert wird. Außerdem erfüllt es die Forderung nach einem Nachweis der Manipulation, wie sie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Food and Drug Administration (FDA) und der USP empfohlen wird.<sup>35</sup>

**Der FagronLab BLIST-Rx™** (Abbildung 18) ist ein Indukti-onsversiegelungsgerät, das Kapsel- und Tablettendosen einzeln in Blistern verpackt und so die Patienten-Complian-ce verbessert, indem es die Dosisverfolgung und -anwen-dung erleichtert und nicht sterile, zusammengesetzte Pro-dukte vor Luft, Feuchtigkeit und Verunreinigung schützt, um ihre Haltbarkeit zu verlängern. Es beschädigt die Hüllen der Gelatine- und Zellulosehartkapseln nicht. Es kann zum Versiegeln von Darreichungsformen in Blisterverpackungen verwendet werden und fördert die Verpackung von Einzel-dosen zur Verbesserung der pharmazeutischen Qualität. Das Gerät kann auch Weichgelatine-kapseln versiegeln, wenn diese so klein sind, dass sie den Aluminiumdeckel des Behälters nicht berühren.



Abbildung 18. FagronLab™ BLIST-Rx™.

Tabelle 5. Vergleich der Parameter für Flaschen- und Blisterverpackungen.

Parameter	Flasche	Blister
<b>Gewicht</b>	Eine 200-mL-HDPE-Flasche (High Density Polyethylene) wiegt 28 g.	Gewicht von Blisterpackungen beträgt 3 g für den 10-Pillen-Kunststoffbehälter
<b>Kontaminationsrisiko</b>	Höheres Kontaminationsrisiko nach dem Öffnen der Flasche	Geringeres Kontaminationsrisiko, individueller Schutz für jede Dosis
<b>Produktqualität</b>	Der Schutz des Produkts nimmt ab, nachdem die Flasche geöffnet wurde.	Individueller Schutz für jede Dosis in der Packung. Höhere Qualität
<b>Feuchtigkeits- und Sauerstoffexposition</b>	Hoch, nachdem die Flasche geöffnet ist	Geringer, individueller Schutz für jede Dosis
<b>Compliance/Einhaltung</b>	Einfache Anwendung, Informationen nur über die Rezeptur, geringe Dosierungskontrolle	Einfache Anwendung, Anweisungen auf der Packung, Rezepturinformationen, höhere Dosierungskontrolle
<b>Druck/Etikett</b>	Möglich	Möglich
<b>Packungswiderstand</b>	Hoch	Niedrig

## 4.7. Unsere Komplettlösung für die Kapselherstellung

Zusammenfassend wird der gesamte Prozess zusammen mit den von Fagron entwickelten Geräten und Lösungen zur Herstellung von **Fagron-Kapseln** auf der Abbildung 19 dargestellt.

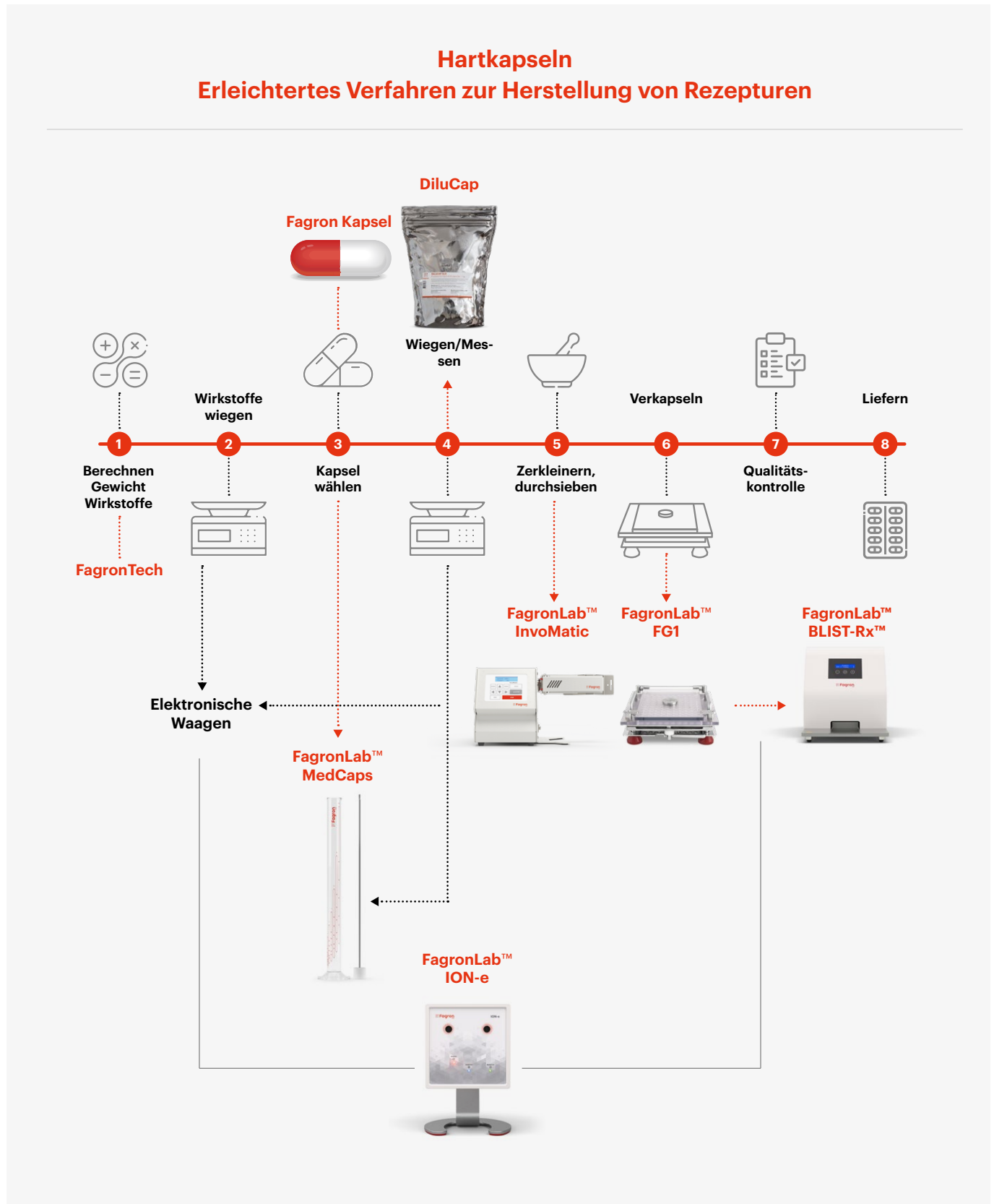


Abbildung 19. Die Lösungen von Fagron für die Herstellung von Hartkapseln.

## 4.8. Stabilität

Die Verkapselung ist ein Verfahren, bei dem die vorge-mischten Wirkstoffe und - die United States Pharmacopeia empfiehlt, dass in Ermangelung produktspezifischer (ein-schließlich der Verpackung) veröffentlichter Stabilitätsdaten die folgenden Kriterien zur Bestimmung des Haltbarkeitsda-tums (BUD) von nicht sterilen zusammengesetzten Rezeptu-ren herangezogen werden sollten:<sup>36</sup>

*Nicht wässrige Darreichungsformen (wie z.B. Kapseln):* a BUD ist nicht länger als 180 Tage unter Kühlung (2-8 °C) oder bei kontrollierter Raumtemperatur (20-25 °C) haltbar.

*Diese Kriterien beziehen sich auf Zubereitungen, die in luft-dichten Behältern verpackt, vor Licht geschützt und bei kon-trollierter Raumtemperatur (oder anderen Temperaturen, falls angegeben) gelagert werden. Für Drogen oder Chemikalien, die bekanntermaßen zersetzungsanfällig sind, sind kürzere BUDs erforderlich.*

Es wird empfohlen, dass das pharmazeutische Team über umfassende Erfahrung im Bereich der nicht sterilen Herstel-lung von Rezepturen und über ein breites wissenschaftliches Wissen verfügt, damit die Stabilitätsdaten in Bezug auf die tatsächlich hergestellte Formulierung interpretiert werden können, um den geeigneten BUD zu bestimmen. Der BUD sollte auf anerkannter wissenschaftlicher Literatur und auf Unterlagen beruhen, die von den Lieferanten für bestimmte Formulierungen zur Verfügung gestellt werden. Die wissen-schaftliche Literatur umfasst in anerkannten Fachzeitschrif-ten veröffentlichte Artikel, in denen die zur Ermittlung des BUD verwendeten Daten beschrieben werden, sowie Bücher aus vertrauenswürdigen Quellen, die dieselben Informatio-nen enthalten. Das vom Hersteller angegebene Verfallsdatum des Arzneimittels sollte niemals als BUD für die endgültige Zubereitung verwendet werden, aber häufig führen Lieferan-ten Studien zur Bestimmung der BUD für firmeneigene Vehi-kel durch, so dass die bereitgestellten Daten für die getestete spezifische Formulierung verwendet werden können.

## 5. Qualitätskontrolle

Gemäß dem USP-Kapitel <2> Orale Arzneimittel - Prüfungen der Produktqualität und dem Kapitel <1151> Pharmazeutische Darreichungsformen<sup>1</sup> müssen einige Prüfungen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit des Endprodukts zu gewährleis-ten. *Universelle Tests für orale Arzneimittel* sollten auf alle ora-len Darreichungsformen angewendet werden und umfassen:

- **Beschreibung:** Sie vermittelt das Aussehen einer Formel, die den Monographiestandards entspricht.
- **Identifizierung:** Die Monographie kann als Hilfsmittel ver-wendet werden, um zu bestätigen, dass die Rezeptur den gekennzeichneten Wirkstoff enthält, indem sie eine positive Identifizierung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe in einem Arzneimittel ermöglicht. Zur Bestätigung der Identifizierung können einige Methoden angewendet werden, z. B. der Ver-gleich der Retentionszeit der Probe oder die Anwendung der orthogonalen Methode.
- **Stärke (Test):** Es handelt sich um einen spezifischen und Stabilität anzeigenden Test zur Bestimmung der Potenz (Ge-halt) des Arzneimittels.
- **Verunreinigungen (organische und anorganische Verun-reinigungen sowie Lösungsmittelrückstände):** Diese Verun-reinigungen sind durch die Monographien der Arzneimittel und Hilfsstoffe begrenzt. Die Verfahren und Annahmekriteri-en sollten toxische Materialien ausdrücklich begrenzen.

Darüber hinaus sind auch *spezifische Tests für Kapseln* anwendbar:

- **Gleichmäßigkeit der Dosierungseinheiten:** Diese Prüfung beruht auf der Gleichmäßigkeit der Dosierungseinheiten, die entweder durch Gleichmäßigkeit des Inhalts oder durch Gewichtsschwankungen nachgewiesen werden muss. Die Gleichmäßigkeit des Gehalts beruht auf der Prüfung des in-dividuellen Gehalts an Arzneimittelwirkstoffen in einer Reihe von Dosierungseinheiten, um festzustellen, ob der individu-elle Gehalt ausreichend nahe an den Angaben auf dem Eti-kett ist.
- **Zerfall:** Dieser Test bestimmt, ob Darreichungsformen wie Kapseln innerhalb einer Zerfallszeit zerfallen, wenn sie unter bestimmten Versuchsbedingungen in ein flüssiges Medium gegeben werden.

Zusätzlich zu den *Qualitätstests* und gemäß dem Kapitel USP <1711>, Orale Darreichungsformen - Leistungstest <sup>37</sup>, er-fordert die Darreichungsform der Kapseln auch *spezifische Qualitätstests* und *Leistungstests*:

- **Auflösungstest:** Dieser Test misst das Ausmaß und die Ge-schwindigkeit der Lösungsbildung aus einer Darreichungs-form wie Tabletten, Kapseln, Salben usw. Die Auflösung ei-nes Arzneimittels ist wichtig für seine Bioverfügbarkeit und für seine therapeutische Wirksamkeit.
- **Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreiset-zung:** Diese Eigenschaft wird in der Regel durch magensaft-resistente Beschichtungen von Darreichungsformen wie Tabletten, Kapseln und Multipartikeln erreicht, um die Ab-sorption im proximalen Abschnitt des Magen-Darm-Trakts zu vermeiden, um lokale Nebenwirkungen wie Reizungen zu verhindern oder um die Wirkstofffreisetzung gezielt am Wirkort oder an der Stelle, an der die Absorption gewünscht ist, zu steuern. Zur Validierung dieser Eigenschaft wird ein *In-vitro-Auflösungstest* durchgeführt.

**Tabelle 6.** Empfohlene Qualitäts- und Leistungstests für pharmazeutische Darreichungsformen.

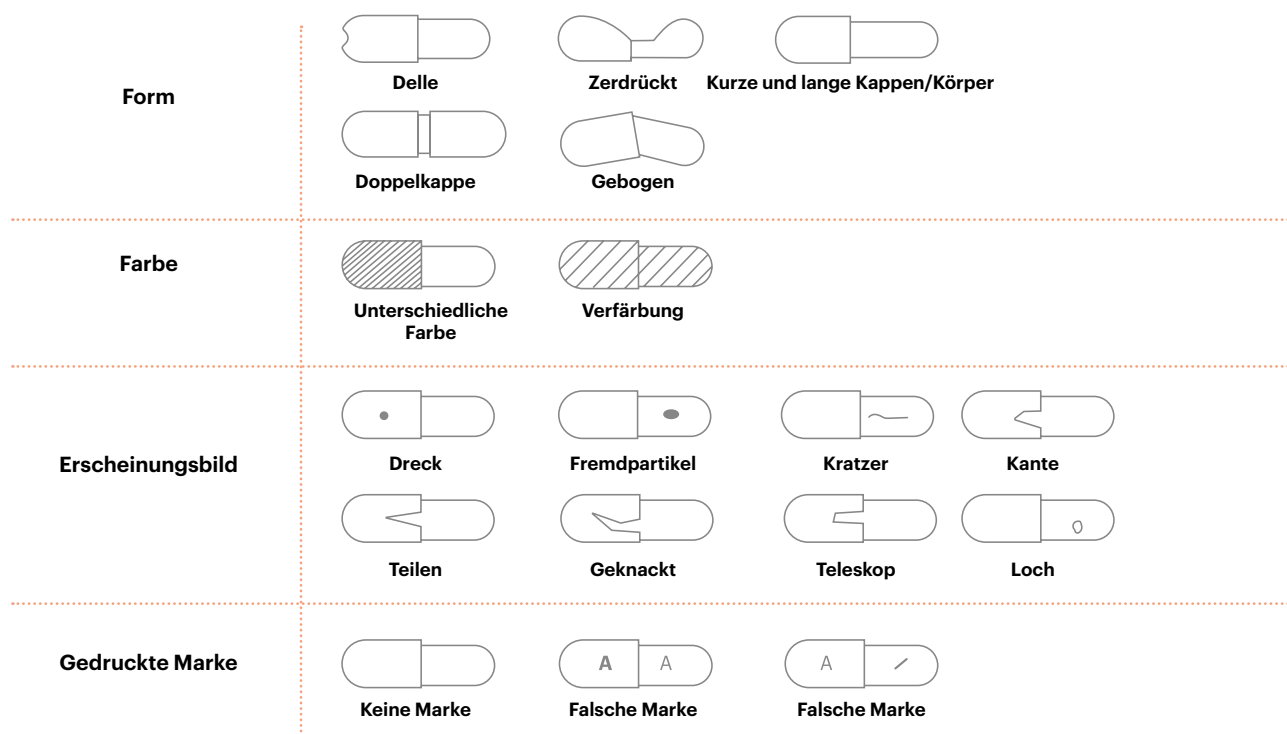
Darreichungsform	Qualitätsprüfungen (Universal)	Qualitätsprüfungen (produktspezifisch)	Leistungstests
Orale Darreichungsformen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beschreibung</li> <li>Identifizierung</li> <li>Assay</li> <li>Verunreinigungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Auflösungserscheinungen</li> <li>Einheitlichkeit der Dosierungseinheiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für Kapseln mit verzögerter Freisetzung</li> <li>Auflösungsprüfung</li> </ul>

**Tabelle 7.** Prüfung über die Gleichmäßigkeit des Gehalts (CU) oder der Gewichtsabweichung (WV) für Darreichungsformen.

Darreichungsform	Typ	Untertyp	Dosis und Verhältnis der Substanzen	
			≥ 25 mg und ≥ 25%	< 25 mg oder < 25%
Kapseln	Hart		WV	CU
	Weich	Suspension, Emulsion oder Gel	CU	CU
		Lösungen	WV	WV

### Mögliche Herstellungsprobleme bei Hartkapseln

Hartkapseln neigen dazu, mit Defekten produziert und freigegeben zu werden, die sie für den Gebrauch unbrauchbar machen. Bei diesen Mängeln kann es sich um falsche Größe oder Farbe, Dellen, Risse, Löcher, Blasen, Schnüre, Schmutz, doppelte Kapseln, fehlende Kapseln usw. handeln. Die folgende Tabelle zeigt die häufigsten Kapselschäden, die kontrolliert werden müssen. Die Abbildung 20 zeigt die häufigsten Mängel an Hartkapseln.



**Abbildung 20.** Defekte an Hartkapseln.

## 5.1. Qualitätsspezifikationen für Hartgelatinekapseln

### Feuchtigkeitsgehalt (Trocknung bei 105 °C):

Normalerweise zwischen 13 % – 16 %.

**Abmessungen:** Entsprechend ihrer Form und Größe.

**Löslichkeit:** Muss mindestens 15 Minuten in Wasser bei 25 °C aufbewahrt werden, ohne sich aufzulösen.

Muss sich bei Kontakt mit einer 0,5 %igen (w/v) Salzsäurelösung bei 36 °C – 38 °C innerhalb von 15 min auflösen.

**Bruchsicherheit:** Die Kapseln dürfen nicht leicht brechen oder reißen.

**Geruch:** Darf bei 24-stündiger Lagerung in luftdicht verschlossenen Fläschchen – in einem Temperaturbereich von 30 °C – 40 °C - keine seltsamen Gerüche entwickeln.

**Hüllenfehler:** Die Hüllenform, Oberfläche, Wandstärke, Farbe und Aufdruck (falls anwendbar) müssen eingehalten werden.<sup>25</sup>

## Referenzen

1. US-Pharmakopöe. Pharmazeutische Darreichungsformen <1151>. (2023).
2. Europäische Pharmakopöe 11.1. Kapseln. (2023).
3. Hoag, S. W. Kapseln als Darreichungsform: Überlegungen zur Formulierung und Herstellung. in Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmazeutische Theorie und Praxis: Zweite Ausgabe 723-747 (Elsevier Inc., 2017). doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00027-3.
4. Overgaard, A. B. A., M. J., C. L. L., H. J., & H. R. Patienten bewerten Form, Größe und Farbe von festen Darreichungsformen. Welt der Pharmazie und Wissenschaft **23**, 185-188 (2001).
5. Ng, L. H., Ling, J. K. U. & Hadinoto, K. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. Pharmaceutics Bd. 14 Vorabdruck unter <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102015> (2022).
6. SowmyaCSurya Prakash Reddy, C. Capsules and it' s technology: an overview.
7. Hoag, S. W. Capsules Dosage Form. in Developing Solid Oral Dosage Forms 723-747 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00027-3.
8. Gullapalli, R. P. & Mazzitelli, C. L. Gelatine- und Nicht-Gelatine-Kapsel-Darreichungsformen. Journal of Pharmaceutical Sciences Bd. 106 1453-1465 Vorabdruck unter <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006> (2017).
9. Stegemann, S. & Bornem, C. Hard gelatin capsules today-and tomorrow. (2002).
10. Scott, M. R. et al. Zwingende transgenetische Beweise für die Übertragung von Prionen der bovinen spongiformen Enzephalopathie auf den Menschen. [www.pnas.org](http://www.pnas.org).
11. Burdock, G. A. Safety assessment of hydroxypropyl methylcellulose as a food ingredient. Food and Chemical Toxicology **45**, 2341-2351 (2007).
12. Majee, S. B., Avlani, D. & Biswas, G. R. HPMC as capsule shell material: physicochemical, pharmaceutical and biopharmaceutical properties. Int J Pharm Pharm Sci **9**, 1 (2017).
13. Singh, R. S., Kaur, N., Singh, D., Purewal, S. S. & Kennedy, J. F. Pullulan in pharmaceutical and cosmeceutical formulations: A review. Int J Biol Macromol **231**, 123353 (2023).
14. Yang, N. et al. Moisture sorption and desorption properties of gelatin, HPMC and pullulan hard capsules. Int J Biol Macromol **159**, 659-666 (2020).
15. Al-Tabakha, M. M., Arida, A. I., Faeheleibom, K. M. S., Sadek, B. & Jarad, R. A. A. Performances of new generation of delayed release capsules. Journal of Young Pharmacists **7**, 36-44 (2015).
16. Thoma, K. und B. K. Enteric coated hard gelatin capsules. (1992).
17. Nair, A. B., Gupta, R., Kumria, R., Jacob, S. & Attimarad, M. Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor. [www.jbclinpharm.com](http://www.jbclinpharm.com).
18. Pavia-Ruz, N. et al. Efavirenz Capsule Sprinkle and Liquid Formulations With Didanosine and Emtricitabine in HIV-1-infected Infants and Children 3 Months to 6 Years of Age. Pediatric Infectious Disease Journal **34**, 1355-1360 (2015).
19. Clark, A. M., Pellock, J. M., Holmay, M., Anders, B. & Cloyd, J. Clinical utility of topiramate extended-release capsules (USL255): Bioequivalence of USL255 sprinkled and intact capsule in healthy adults and an in vitro evaluation of sprinkle delivery via enteral feeding tubes. Epilepsy & Behavior **57**, 105-110 (2016).20. Abdelbary, G. et al. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. Int J Pharm **278**, 423-433 (2004).
20. Aboul-Einien, M., Adel, N., El-Mahrouk, G., Hassan Aboul-Einien, M. & Elkasabgy, N. A. Formulation and evaluation of meloxicam orally dispersible capsules. Meloxicam oral dispergierbare Kapseln/Asian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 4 <https://www.researchgate.net/publication/216659800> (2009).
21. Abdelbary, G. et al. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. Int J Pharm **278**, 423-433 (2004).
22. US-Pharmakopöe. Excipient Performance <1059>. (2023).
23. Baranowska-Wójcik, E., Szwajgier, D., Oleszczuk, P. & Winiarska-Mieczan, A. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health-a Review. Biological Trace Element Research Bd. 193 118-129 Vorabdruck unter <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01706-6> (2020).
24. Li, N. et al. Spleen injury and apoptotic pathway in mice caused by titanium dioxide nanoparticles. Toxicol Lett **195**, 161-168 (2010).
25. Wang, J. et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. Toxicol Lett **168**, 176-185 (2007).
26. Ferreira, A. O. P. H. C. B. M. A. F. Guia Prático de Farmácia Magistral. (2023).
27. Khawam, A. Modeling powder encapsulation in dosator-based machines: I. Theory. Int J Pharm **421**, 203-209 (2011).
28. Khawam, A. & Schultz, L. Modeling powder encapsulation in dosator-based machines: II. Experimental evaluation. Int J Pharm **421**, 210-219 (2011).
29. Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P. & Crison, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res **12**, 413-420 (1995).
30. Armstrong, B. Doctorate thesis - The study of pharmaceutical powder mixing through improved flow property characterization and tomographic imaging of blend content uniformity. (2011).
31. Bauman, I. & Bauman, I. Solid-Solid Mixing with Static Mixers Taxonomy, Ecology and Utilization of Carob tree (Ceratonia siliqua) and Bay Laurel (Laurus nobilis) in Croatia View project From Grain Byproducts to Functional Food through Innovative Processing (2017-2020) View project Solid-Solid Mixing with Static Mixers. <https://www.researchgate.net/publication/242518205>.
32. Bharath, S. & Furtado, S. Concepts and Techniques of Pharmaceutical Powder Mixing Process: Ein aktuelles Update. <https://www.researchgate.net/publication/266226924> (2009).
33. US-Pharmakopöe. Kapseln - Auflösungsprüfung und dazu zugehörige Qualitätsmerkmale <1094>. (2023).
34. Conn, V. S. et al. Packaging interventions to increase medication adherence: Systematic review and meta-Analysis. Current Medical Research and Opinion vol. 31 145-160 Preprint unter <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.978939> (2015).
35. USA Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde. Anforderungen an manipulationssichere Verpackungen für bestimmte freiverkäufliche Humanarzneimittel. (2020).
36. Convention, U. S. P. <795> Pharmaceutical Compounding - non-sterile preparations. United States Pharmacopeia Vordruck (2023).
37. US-Pharmakopöe. Oral Solid Dosage Forms - Dissolution Testing <1711>. (2023).



**Gemeinsam**  
gestalten wir die Zukunft  
personalisierter Medizin.



**Fagron GmbH & Co. KG**  
Wilhelm-Bergner-Straße 11 g  
D-21509 Glinde

Tel.: +49 (0) 40 – 670 67 5  
Mail: [info@fagron.de](mailto:info@fagron.de)  
Web: [fagron.de](http://fagron.de)

**Fagron**  
personalizing  
medicine