2021

Einführung einer Methode zur Personalvalidierung in der Kapselherstellung

Projektarbeit im Rahmen der Weiterbildung Klinische Pharmazie
verfasst von: Janna Westermann

Weiterbildungsermächtigte: Dr. Ute Becker-Scharfenkamp

Apotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH
Virchowstrasse 135
45886 Gelsenkirchen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung – Problemstellung und Zielsetzung des Projekts 2

2 Fehlerquellen und Vermeidungsstrategien bei der Kapselherstellung 3

3 Rechtliche Einordnung einer Validierung in der Kapselherstellung 5

4 Ablauf der Validierung 5

4.1 Herstellungsszenarien / Herstellungsverfahren 6

4.1.1 Kapseln aus einem Fertigarzneimittel 6

4.1.2 Kapseln mittels Volumenergänzungsmethode 7

4.1.3 Kapseln mittels gravimetrischer Herstellungsmethode 7

4.2 Endproduktprüfung und Freigabe der Validierung 8

4.3 Visuelle Darstellung der Massenverteilung auf dem Kapselbrett 9

5 Diskussion und Ausblick 10

6 Abkürzungsverzeichnis 11

7 Literaturverzeichnis 12

8 Anhang 14

- Kurzschulung zur Kapselherstellung 14

- Validierungsprotokoll: Personalvalidierung in der Kapselherstellung 14

- Excel-Tool:
Personalvalidierung_Rechenhilfe_Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse 14

9 Erklärung der Verfasserin 15

1 Einleitung – Problemstellung und Zielsetzung des Projekts

Die Herstellung von Kapseln stellt eine wichtige Aufgabe in der Apothekenrezeptur zur individuellen Dosierung von Arzneistoffen dar. Hierbei liegt besonderes Augenmerk auf pädiatrischen Kapselrezepturen mit niedrigem Wirkstoffgehalt, da Fertigarzneimittel häufig nicht in benötigten Dosierungen auf dem Markt zur Verfügung stehen. Die individuelle Herstellung in der Apotheke ist somit unabdingbar, um die Arzneimittelversorgung der „kleinen" Patienten sicherzustellen. Auch die Krankenhausapotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH versorgt eine pädiatrische Abteilung inklusive neonataler Intensivstation. Es werden in der Rezeptur regelmäßig Kapseln hergestellt, insbesondere wenn wässrige Arzneistofflösungen/-suspensionen aufgrund von Stabilitäts- und Haltbarkeitsproblemen an ihre Grenzen stoßen.

Nicht nur, aber gerade im Hinblick auf diese sensible Patientengruppe ist ein geeignetes, qualitätsgesichertes Herstellungsverfahren unerlässlich. Ziel ist es, homogene Kapseln mit korrektem Wirkstoffgehalt herzustellen.

Die Ergebnisse der ZL-Ringversuche der letzten Jahre sowie die Resultate des Projektes „KidZ" der Arzneimitteluntersuchungsstelle des Landeszentrums NRW aus dem Jahr 2014, in das auch schwerpunktmäßig Krankenhausapotheken einbezogen waren, zeigen allerdings, dass die Qualität der untersuchten Kapseln häufig unzureichend ausfiel. [1,2,3]

Nicht nur diese Ergebnisse, sondern auch die Praxis im Apothekenalltag bestätigen die vielen Stolperfallen und potenziellen Fehlerquellen, die die Herstellung von Kapseln birgt.

Darüber hinaus wurde erst kürzlich die gravimetrische Herstellungsmethode, die nach Empfehlungen des DAC/NRF und des ZL bei sehr niedrigen Kapselgehalten zum Einsatz kommen soll, in der Apotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH eingeführt. Da es sich bei dieser Herstellungstechnik um eine relativ neue Methode handelt, die oft nicht Gegenstand der theoretischen und praktischen Ausbildung des pharmazeutischen Personals war, ergeben sich im Rezepturalltag häufig Fragen zur richtigen Umsetzung. [5,8]

Aus den genannten Gründen wird ersichtlich, dass zur Qualitätssicherung und Einhaltung der Arzneimitteltherapiesicherheit der gesamte Herstellungsvorgang mit bekannten und neueren Methoden regelmäßig geschult und auch validiert werden muss.

Bisher wurden zur Validierung des Herstellungsprozesses von Kapseln in der Apotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH die Ergebnisse der ZL-Ringversuche herangezogen. Allerdings konnte so nur jeweils ein Teammitglied des pharmazeutischen Personals überprüft werden.
Ziel dieser Arbeit ist die Einführung einer praxisnahen Validierungsmethode für das gesamte herstellende Personal, verbunden mit einem Schulungskonzept. Damit soll der Umgang mit dieser wichtigen, jedoch fehleranfälligen und in der Pädiatrie essenziellen Arzneiform verbessert und durch eine hohe Qualität des Endproduktes die Arzneimitteltherapiesicherheit gewährleisten werden.

2 Fehlerquellen und Vermeidungsstrategien bei der Kapselherstellung

Um homogene und korrekt dosierte Kapseln herstellen zu können, ist es wichtig, sich im Voraus mit möglichen Fehlerquellen und entsprechenden Lösungsmöglichkeiten auseinander zu setzen.
Wenn man sich die Frage stellt, wie es zu fehldosierten Kapseln kommen kann, ist zunächst das Auftreten von Wirkstoffverlusten zu nennen. Mögliche Pulververluste können an vielen Stellen des Herstellungsvorgangs entstehen: Beim Abwiegen des Wirkstoffs, „bei Misch- oder Umfüllvorgängen, durch Anhaftungen an Geräten und Utensilien“ [8] oder beim Einstreichen auf dem Kapselbrett. Zur Vermeidung der dadurch entstehenden Unterdosierungen empfiehlt das DAC/NRF, die eingesetzte Wirkstoffmenge durch einen Wirkstoffzuschlag (Produktionszuschlag) zu erhöhen, der je nach Wirkstoffmenge pro Kapsel zwischen 5-10 % liegt. [5]
Zudem werden Mindestansatzmengen von 30-60 Kapseln in der Literatur gefordert sowie eine Vereinfachung bzw. Verkürzung der Arbeitsschritte vor allem bei sehr niedrig dosierten Kapseln. Letzteres führte zur Empfehlung der gravimetrischen Herstellungsmethode, bei der u.a. auf die verlustträchtige Volumenkontrolle mittels Messzylinder (Umfüllvorgang) verzichtet wird. [6,8,13]
Auch bei der abschließenden Befüllung der Kapseln ist die richtige Technik entscheidend. Das Pulver sollte möglichst „spargelbeetartig“, langsam und ohne Druck mit einem senkrecht gehaltenen Kartenblatt auf die Kapseln verteilt werden.
Pulververluste können beim Herstellungsprozess visualisiert und besser vermieden werden, indem dunkelgefärbte Wägeschalen und eine schwarze

Herstellungsunterlage genutzt werden. Mit demselben Ziel kann die Rückwägung der Wägeschale als Inprozesskontrolle durchgeführt werden. [1]

Ein weiteres Problem bei der Kapselherstellung stellt die potenzielle inhomogene Wirkstoffverteilung in den Kapseln dar, wodurch eine Dosiergenauigkeit nicht gewährleistet werden kann.

Damit eine homogene Pulvermischung erreicht wird, muss die Korngrößenverteilung der einzelnen Komponenten möglichst gleich ausfallen. Die schlechte Mahlung eines nur feinkristallinen Wirkstoffs führt zu einer schlechten Mischungsgüte. Deshalb empfiehlt das DAC/NRF beim Fehlen einer mikrofeinen Rezeptursubstanz die Vorverreibung mit hochdispersem Siliciumdioxid in einer rauen Reibschale. [4,6]

Die Einführung standardisierter Füllmittel, wie Mannitol Typ 35, soll die Gefahr möglicher Entmischungen zusätzlich reduzieren.

Die sorgfältige Verreibungstechnik bestehend aus häufigem Wechsel von intensivem Mischen und Abschaben, sowie die Nutzung einer glatten Fantaschale sind ebenfalls von Bedeutung für die Mischgüte. Die Homogenität der angefertigten Pulvermischung lässt sich darüber hinaus durch den Zusatz einer kleinen Spatelspitze Farbstoff (mikrofeines Eisenoxid) zur optischen Kontrolle überprüfen. [1,6,8]

Neben der Verhinderung der genannten Fehlerquellen ist es wichtig, sich mit den verschiedenen Herstellungsmethoden der Kapselherstellung auseinanderzusetzen.

Wenn man sich mit den verschiedenen Herstellungstechniken, ihren Besonderheiten, sowie Vor- und Nachteilen nicht auskennt, und nicht die richtige Wahl der Herstellungsmethode trifft, kann es zu gravierenden Dosisabweichungen kommen.

Um die Herstellungsmethoden, ihre Besonderheiten, die genannten Fehlerquellen und Vermeidungsstrategien, die es bei der Kapselherstellung zu beachten gibt, nochmals zusammenfassend darzustellen, wurde im Rahmen dieses Projekts eine Kurzschulung für das pharmazeutische Personal entwickelt.

Die Schulung wird der Personalvalidierung vorangestellt und durch den Apotheker gehalten, der auch die Validierung betreut. Sie soll dazu dienen, wichtige Gesichtspunkte der Kapselherstellung vorab nochmals ins Gedächtnis zu rufen und den Raum bieten, offene Fragen des pharmazeutischen Personals zu klären.

3 Rechtliche Einordnung einer Validierung in der Kapselherstellung

Eine Validierung stellt laut GMP-Leitfaden „ein dokumentiertes [Verfahren dar], das ein hohes Maß an Gewissheit bietet, dass ein bestimmter Prozess, eine spezifische Methode [...] beständige Ergebnisse hervorbringt, die die im Voraus festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllen“ [11]. Zur Ausarbeitung der Validierung soll ein Plan erstellt werden, der die genaue Durchführung der Validierung schriftlich festlegt und die Akzeptanzkriterien, d.h. die numerischen Grenzen oder andere geeignete Maßstäbe für die Akzeptanz von Prüfergebnissen definiert. [11]

Zieht man die ADKA-Leitlinie für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheke zu Rate, werden auch hier Validierungen gefordert, um im Zuge des Qualitätssicherungssystems ein hohes Maß an Qualität der hergestellten Arzneimittel sicherzustellen. [9] Weiter sollen laut ADKA-Leitlinie regelmäßige Schulungen des Personals im Bereich der Herstellung durchgeführt werden. Es gilt „zu prüfen, ob und unter welchen Voraussetzungen [...] die erforderliche Qualität des Arzneimittels erreicht werden kann. Dies gilt insbesondere [auch] für Verfahren [...] zur Herstellung von Kapseln [...]“ [9].

Anders als die ADKA-Leitlinie zur aseptischen Herstellung, in der ein detailliertes Validierungsverfahren als Nachahmung des aseptischen Herstellungsprozesses beschrieben ist, nennt die ADKA-Leitlinie für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheke, worunter auch die Kapselherstellung fällt, keine genauen Angaben zur Durchführung der geforderten Validierung. [9,10]

Somit wurde im Rahmen dieses Projektes selbstständig ein Validierungsplan/-protokoll erstellt, mit dem Ziel, die entsprechenden Herstellungsmethoden der Kapselherstellung möglichst praxisnah zu simulieren.

4 Ablauf der Validierung

Es wird festgelegt, dass jede herstellende pharmazeutische Fachkraft die Personalvalidierung einmalig durchführt und erst nach erfolgreichem Abschluss und Freigabe der Validierung durch einen Apotheker Kapseln im Rezeptur-/ Defekturmaßstab in der Krankenhausapotheke herstellen darf.

Mit dem Ziel der praxisnahen Simulation soll die pharmazeutische Fachkraft bei der Validierung alle drei in der Apotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH

etablierten „Kapselherstellungsszenarien“ (Kapseln aus einem Fertigarzneimittel, Kapseln mit höherem Wirkstoffgehalt mittels volumetrischer Methode, Kapseln mit niedrigem Wirkstoffgehalt mittels gravimetrischer Methode) einmal durchführen und dabei die Besonderheiten, aber auch mögliche Fehlerquellen und Grenzen einer jeden Methode erlernen. Die äußeren Gegebenheiten bei der Validierung entsprechen den bei der Herstellung üblichen Bedingungen. Auch der Aufbau des Protokolls der Validierung ist bewusst an den Aufbau eines üblichen Herstellungsprotokolls aus der Apotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH angelehnt.

4.1 Herstellungsszenarien / Herstellungsverfahren

4.1.1 Kapseln aus einem Fertigarzneimittel

Die erste Herstellungsmethode, die validiert wird, ist die Herstellung von Kapseln aus einem Fertigarzneimittel. Es werden 60 Kapseln à 15mg Acetylsalicylsäure aus Aspirin® 100mg Tabletten hergestellt. Das Ausweichen auf ein Fertigarzneimittel als Ausgangstoff ist immer dann notwendig und sollte auch nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn es zu Bezugsproblemen der Wirkstoffrezeptursubstanz kommt bzw. diese in nicht ausreichender Qualität verfügbar ist. Es gilt zu beachten, dass nur Fertigarzneimittel, die keine Film- oder Retardierungsüberzüge aufweisen, genutzt werden dürfen. Wegen der bei Fertigarzneimitteln zulässigen Abweichungen des Gehalts der abgeteilten Arzneiform sollte zudem eine ausreichend große Anzahl an Tabletten (mindestens zweistellig) verwendet werden, um das Risiko einer „unglücklichen“ Auswahl minder dosierter Tabletten zu senken. Es wird somit eine Art „Mischmuster“ erzeugt, wodurch die Schwankungen der einzelnen Gehalte der Tabletten ausgeglichen werden sollen. [7]

Die Wahl und Höhe eines Wirkstoffzuschlags bei der Herstellung von Kapseln aus einem Fertigarzneimittel sollte laut DAC/NRF individuell abgewogen werden und kann nicht allein von der Wirkstoffdosis pro Kapsel abhängig gemacht werden. Ein Zuschlag wird vor allem bei niedrig dosierten Kapseln empfohlen und ist gegebenenfalls bereits bei einem ausreichend großen Ansatz schon mitberücksichtigt. [7,8]

Zur Herstellung der Kapseln aus Fertigarzneimitteln wird ein volumetrisches Verfahren, hier das Ergänzungsverfahren, gewählt. Hierfür müssen die Tabletten zunächst gesamt gewogen und anschließend in einer rauen Reibschale solange

gemörsert werden, bis eine einheitliche, niedrige Korngröße ohne größere Bestandteile erreicht ist. [7,8] Aus dem Pulver „wird dann das aus der Gesamtmasse, der enthaltenen Wirkstoffmenge, der pädiatrischen Einzeldosis und der [...] Kapselzahl errechnete Aliquot [...] entnommen“ [7] und zusammen mit dem entsprechenden Füllmittel mittels Volumenergänzungsmethode zu den entsprechenden Kapseln verarbeitet. Auf den genauen Ablauf dieser volumetrischen Methode wird im nachfolgenden Kapitel näher eingegangen.

4.1.2 Kapseln mittels Volumenergänzungsmethode

Als nächsten Herstellungspart der Validierung werden 60 Kapseln mittels der Volumenergänzungsmethode aus einer Rezeptursubstanz (Calciumglycerophosphat 100mg Kapseln) hergestellt. Diese volumetrische Methode findet, neben der Kapselherstellung aus Fertigarzneimitteln, immer dann Anwendung, wenn kein standardisiertes Füllmittel zur Verfügung steht und/oder ein höherer Wirkstoffanteil pro Kapsel (WS>20mg pro Kapsel) verarbeitet werden soll und der Wirkstoff somit einen höheren Einfluss auf das Schüttvolumen hat. Vergleichbar mit der Münzel-Methode zur Suppositorienherstellung wird der abgewogene Wirkstoff (inklusive 5% Wirkstoffzuschlag) schrittweise mit so viel Füllmittel verrieben, bis etwa 60% des Kapselvolumens erreicht ist. [14] Die Mischung wird anschließend auf die 60 Kapselunterhälften verteilt. Nach dem Auffüllen des fehlenden Kapselvolumens mit Füllmittel wird die gesamte Pulvermischung in eine glatte Fantaschale überführt und unter mehrmaligem Abschaben erneut verrührt. Abschließend wird das Pulvergemisch gleichmäßig, falls erforderlich unter vorsichtigem Aufklopfen, auf die Kapseln verteilt. [5]

4.1.3 Kapseln mittels gravimetrischer Herstellungsmethode

Zur Minimierung von Mindergehalten empfiehlt das DAC/NRF bei niedrig dosierten Kapseln (WS<20mg pro Kapsel) eine massenbasierte Herstellungstechnik sowie einen Wirkstoffzuschlag von 10%. [6] Um auch diese noch relativ neue Methode in der Validierung zu simulieren, werden als dritter Herstellungsansatz 60 Kapseln à 5mg Calciumgylcerophosphat hergestellt.

Die gravimetrische Methode beruht auf der Verwendung von standardisiertem Füllmittel (Mannitol Typ 35/Siliciumdioxid) mit einer definierten Schüttdichte. Bei niedrig dosierten Kapseln wird die Schüttdichte hauptsächlich durch das Füllmittel

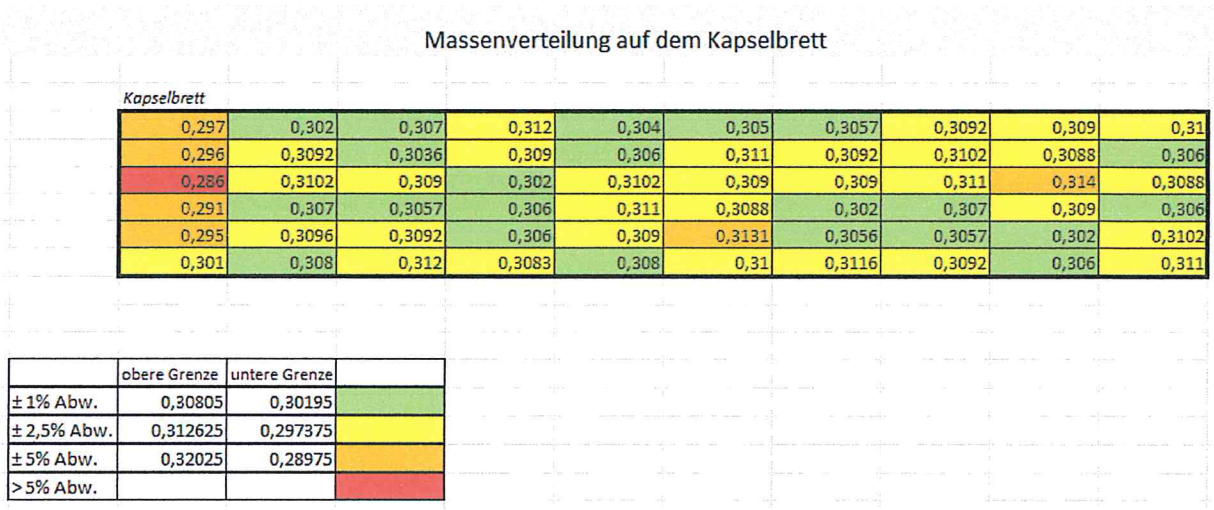
bestimmt. Die benötigte Masse an Füllmittel kann somit prinzipiell aus der bekannten Dichte und den Volumina der Kapselunterteile berechnet werden (Nennfüllmassen der verschiedenen Kapselgrößen s. NRF Rezepturhinweise „Kapseln"). [5,6,12]
Die Berechnung der abzuwiegenden Massen an Wirkstoff und Füllmittel kann mittels des vom DAC/NRF zur Verfügung gestellten Tools erfolgen. [16]
Sollte der Wirkstoff nicht mikrofein vorliegen, muss er zunächst im Überschuss mit 0,5-1% Siliciumdioxid als Mahlhilfe vorverrieben und der entsprechende Korrekturfaktor für Siliciumdioxid in der Berechnung berücksichtigt werden.
Nach der getrennten Wägung von Füllmittel und mikrofeinem Wirkstoff wird letzterer in einer glatten Fantaschale in zwei gleich großen Anteilen Füllmittel sandwichartig eingebettet und „unter mindestens dreimaligem Wechsel von Verrühren und Abschaben" [5] vermischt. Abschließend wird das restliche Füllmittel nach und nach eingearbeitet. Die Kapseln werden planmäßig befüllt bis das gesamte Pulver, gegebenenfalls durch vorsichtiges Klopfen, eingefüllt ist. [5,6]

4.2 Endproduktprüfung und Freigabe der Validierung

Als Akzeptanzkriterium für die Validierung wird für die volumetrischen Kapselansätze, die Gleichförmigkeit der Masse nach Arzneibuch festgelegt. Bei der gravimetrischen Methode werden die nach DAC/NRF empfohlenen Prüfungen auf Masseeinheitlichkeit, Masseverlust und Richtigkeit der Masse herangezogen. [5,15]
Für die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse nach Arzneibuch der beiden ersten Kapselansätze wurde ein Excel-Tool *„Personalvalidierung_ Rechenhilfe_ Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse"* (s. Anhang) zur vereinfachten Auswertung entwickelt.
Nach Eintragung der einzelnen Massen der gewogenen Kapseln erfolgt hierdurch eine automatische Analyse der Prüfung nach Arzneibuch.
Bei der gravimetrischen Herstellung ist eine Auswertung der Endproduktprüfungen bereits im Tool des DAC/NRF unter dem Reiter „Inprozessprüfung" hinterlegt und kann somit ebenfalls digital ausgewertet werden. [16]
Als bestanden gilt die Validierung, wenn die Endproduktprüfungen aller durchgeführten Kapselansätze den geforderten Kriterien entsprechen und durch den Apotheker freigegeben werden.

4.3 Visuelle Darstellung der Massenverteilung auf dem Kapselbrett

In Anlehnung an das Kapselvalidierungsverfahren der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Essen (Dr. T. Wegener, persönliche Mitteilung, 05.05.2020) wurde in das oben genannte Excel-Tool eine visuelle Darstellung der Massenverteilung auf dem Kapselbrett für die beiden volumetrischen Herstellungsmethoden integriert. Hierfür werden die Kapseln entsprechend der Anordnung auf dem Kapselbrett gewogen. Das Kapselgewicht wird an der entsprechenden Stelle in der Exceltabelle (nachgestelltes Kapselbrett) eingetragen. Die Zeilen und Spalten der Tabelle entsprechen der Anordnung auf dem Kapselbrett. Die prozentualen Abweichungen der Kapselmassen vom Mittelwert werden in verschiedenen Farben dargestellt. Anhand der farblichen Darstellung können auf dem Kapselbrett Bereiche mit besonders hoher bzw. niedriger Masse im Vergleich zum Mittelwert erkannt und Rückschlüsse auf die Verteilungstechnik des Pulvers der herstellenden Person gezogen werden.



Massenverteilung auf dem Kapselbrett

Kapselbrett

0,297	0,302	0,307	0,312	0,304	0,305	0,3057	0,3092	0,309	0,31
0,296	0,3092	0,3036	0,309	0,306	0,311	0,3092	0,3102	0,3088	0,306
0,286	0,3102	0,309	0,302	0,3102	0,309	0,309	0,311	0,314	0,3088
0,291	0,307	0,3057	0,306	0,311	0,3088	0,302	0,307	0,309	0,306
0,295	0,3096	0,3092	0,306	0,309	0,3131	0,3056	0,3057	0,302	0,3102
0,301	0,308	0,312	0,3083	0,308	0,31	0,3116	0,3092	0,306	0,311

	obere Grenze	untere Grenze	
± 1% Abw.	0,30805	0,30195	
± 2,5% Abw.	0,312625	0,297375	
± 5% Abw.	0,32025	0,28975	
> 5% Abw.			

Abbildung 1 - Massenverteilung auf dem Kapselbrett

Der in Abbildung 1 dargestellte Fall zeigt beispielsweise, dass die pharmazeutische Fachkraft vor allem am linken Rand des Kapselbretts die Kapseln mit weniger Pulver befüllt hat und somit bei den nächsten Kapselherstellungen gezielt auf eine genügende Pulververteilung an dieser Stelle achten sollte.

Diese Visualisierung soll im Zuge der Validierung eine weitere Hilfestellung zur Verbesserung der Kapseleinheitlichkeit geben.

5 Diskussion und Ausblick

Diese Projektarbeit zeigt auf, wie man die Einführung einer Personalvalidierung in einer Krankenhausapotheke umsetzen und dadurch die geforderte Qualität in der Herstellung von Individualrezepturen sowie Defekturen sicherstellen kann.

Nach Einführung konnte die Personalvalidierung in der Kapselherstellung bereits durch einen Großteil des herstellenden Personals erfolgreich durchgeführt werden und die Freigabe durch den Apotheker erfolgen.

Die praktische Umsetzung inklusive Auswertung der Validierung war anhand des Validierungsprotokolls gut und in einem angemessenen Zeitrahmen umsetzbar.

Feedback-Gespräche mit dem pharmazeutischen Personal, die im Anschluss an die Validierung durchgeführt wurden, spiegeln, dass durch die Validierung ein routiniertes, eigenständiges Arbeiten und damit die Selbstsicherheit bei der praktischen Umsetzung der Kapselherstellung gefördert werden konnte.

Vor allem für Berufseinsteiger bietet die Schulung und anschließende Validierung die Möglichkeit, offene Fragen im Zusammenhang mit der Kapselherstellung klären zu können. Durch die Validierung wird das gesamte herstellende Personal darin geschult, die Besonderheiten, mögliche Fehlerquellen und Neuerungen der Kapselherstellung zu verinnerlichen.

Die Einführung der Personalvalidierung fördert somit die Sicherheit, Effizienz und gleichbleibend hohe Qualität des pharmazeutischen Personals im Umgang mit der Kapselherstellung und gewährleistet dadurch eine hohe Arzneimitteltherapie-sicherheit.

Es wird festgelegt, dass die Personalvalidierung in regelmäßigen Abständen auf Aktualität überprüft wird und Neuerungen in der Kapselherstellung unverzüglich ergänzt und geschult werden.

Bisher wird die Validierung von jeder pharmazeutischen Kraft einmalig durchgeführt. Es bleibt zu diskutieren, ob eine Revalidierung sinnvoll erscheint, wenn beispielsweise ein/e Mitarbeiter/in längere Zeit nicht in der Herstellung tätig war oder die Validierung aufgrund von aktualisierten Empfehlungen angepasst werden muss.

Zukünftig wird zudem ins Auge gefasst, eine quantitative Gehaltsbestimmung mittels UV/Vis-Spektroskopie als Endproduktprüfung der Kapseln zu etablieren. [17]

6 Abkürzungsverzeichnis

DAC/NRF	Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur Formularium
GMP	Good Manufacturing Practice
WS	Wirkstoff
ZL	Zentrallaboratorium
ADKA	Bundesverband Deutsches Krankenhausapotheker

7 Literaturverzeichnis

[1] Apothekerkammer Westfalen-Lippe: Rezepturworkshop 2019, Herstellung von Kapseln, Stand 11/2019

[2] Dr. Heuermann, A., Dr. Heuermann, M.: Rezepturarzneimittel für (Klein-) Kinder, Qualität häufig unzureichend, Pharmazeutische Zeitung Nr.37 (2015)

[3] Steffen-Slotty, G.: Herstellung von Hartkapseln, Krankenhauspharmazie Nr. 3 (2014) S. 77 ff.

[4] Dr. Pfeuffer, J.: Arzneiform für Individualisten, Kapseln in der Apothekenrezeptur, Deutsche Apothekerzeitung Nr.47 (2014) S.58 ff.

[5] Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verbände: Deutscher Arzneimittelcodex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium (NRF), Allgemeine Hinweise I.9 Kapseln, Eschborn: Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Stand 01/2020

[6] Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verbände: DAC/NRF, Rezepturhinweise Kapseln, Eschborn: Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Stand 16.06.2020

[7] Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verbände: DAC/NRF, Rezepturhinweise Kapseln für die pädiatrische Anwendung, Eschborn: Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Stand 28.05.2020

[8] Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V.: Arbeitshilfe für die Kapselherstellung, unter: https://www.zentrallabor.com/index.php/Apothekenpraxis/Kapselherstellung (abgerufen am 19.10.2020)

[9] Bruns, C. et al: ADKA-Leitlinie für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheke, Krankenhauspharmazie Nr. 1 (2017) S. 26 ff.

[10] Herbig, S. et al: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia, Krankenhauspharmazie Nr. 2 (2013) S. 93 ff.

[11] Bundesministerium für Gesundheit: EU-GMP-Leitfaden Teil II, Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe, veröffentlicht am 27.05.2015 im Bundesanzeiger

[12] Ewering, I.: Die Schüttdichte macht's!, PTAheute Nr. 07 (2017)

[13] Pfeifer, L., Walloch, P.: Die Kapsel – eine einfache Arzneiform?, Mögliche vermeidbare Fehlerquellen bei der Herstellung, Deutsche Apothekerzeitung Nr. 30 (2016) S. 50 ff.

[14] Dr. Seidel, K.: Kapseln herstellen, Unterschiedliche Methoden – unterschiedliche Herausforderungen, Deutsche Apothekerzeitung Nr. 32 (2016) S. 42 ff.

[15] Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Allgemeine Vorschriften 2.9.40, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2017

[16] Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verbände: Deutscher Arzneimittelcodex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium (NRF): Tools, Rechenhilfe: Pulvergefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung und Inprozessprüfung (Version 2020/1), unter: https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=681&popuploginn=1&qwc=1611218164 (abgerufen am 02.11.2020)

[17] Sauer, S., Volpi, L., Hoppe-Tichy, T.: Validierung der rezepturmäßigen Kapselherstellung, Postervorstellung ADKA-Kongress Stuttgart 05/2018

8 Anhang

- Kurzschulung zur Kapselherstellung
- Validierungsprotokoll: Personalvalidierung in der Kapselherstellung
- Excel-Tool:
  Personalvalidierung_Rechenhilfe_Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse

Kapselherstellung

Kapselherstellung

Kapselherstellungsmethoden in der Krankenhausapotheke des MHG:

- Ergänzungsmethode:
  - bei WS ≥ 20mg
  - bei Kps. aus FAM
- Gravimetrische Methode
  - bei WS < 20mg

Volumenbasiert

Kapselherstellung

Prinzip	Herstellungs-verfahren	Anwendung	Nicht geeignet	Endproduktprüfung
	Ergänzungsmethode	Unabhängig von der WS-Dosierung (im MHG: WS-Gehalt ≥ 20mg) Bei Kapseln aus FAM WS-Zuschlag: 5% (Bei Kps. aus FAM muss der Wirkstoffzuschlag individuell abgewogen werden, Zuschlag v.a. bei niedrig dosierten Kps. empfohlen)		Rechenhilfe_ Gleichförmigkeit_der_ Masse _nach Ph.Eur.

Kapselherstellung

Ergänzungsmethode:

1) Wirkstoffmenge mit etwas Füllmittel zu einem Konzentrat vermengen und auf die Kapselunterhälften verteilen

2) Das fehlende Volumen mit FM ergänzen, dabei durch leichtes Klopfen geringfügig überfüllen

3) Kapselunterhälften wieder entleeren, in einer Fantaschale das Pulver erneut vermischen

4) Die gesamte Pulvermischung in die Kapselunterhälften füllen, das Pulver muss vollständig eingefüllt werden, ggf. klopfen. Nach der Entnahme die Kapseln von Staubresten befreien.

Kapselherstellung

Kapseln aus FAM - Was gibt es zu beachten:

- Immer mind. 10 Tbl., besser 20 Tbl. nutzen
- Wirkstoff-Zuschlag muss individuell abgewogen werden (Empfehlung v.a. bei niedrig dosierten Kps.)
- Tabletten werden vorher gewogen und daraus die abzuwiegende Menge berechnet
- Pulverisierung bis eine möglichst einheitliche niedrige Korngröße erreicht ist, größere Bestandteile dürfen nicht enthalten sein und dürfen auch nicht entnommen werden.
- FAM mit Filmüberzügen oder Retardierungsprinzipien sind in der Regel nicht geeignet
- Die Aufbrauchfrist der hergestellten Kapseln darf nicht über das Verfalldatum des FAM hinausgehen

Massebasiert

Kapselherstellung

Prinzip	Herstellungs-verfahren	Anwendung	Nicht geeignet!	Endproduktprüfung
	Gravimetrische Methode	Niedrig dosierte Kapseln (WS-Gehalt <20mg) Standardisiertes Füllmittel mit def. Schüttdichte (Mannitol Typ 35!) WS-Zuschlag: 10% Berechnung der abzuwiegenden Massen: „Rechenhilfe_Kapseln_ Ansatzberechnung -NRF-Gravimetrisches Verfahren"	Herstellung aus FAM Nicht standardisiertes Füllmittel	Rechenhilfe_Kapseln_ Inprozessprüfung - NRF-Gravimetrisches Verfahren - Masseneinheitlichkeit - Masseverlust - Masserichtigkeit

Kapselherstellung

Gravimetrische Methode:

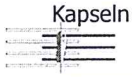
1) WS-Menge und FM-Menge berechnen und einzeln abwiegen

2) In einer glatten, ausreichend großen Fantaschale wird eine dem Wirkstoff entsprechende Menge Füllmittel vorgelegt, der Wirkstoff hinzugefügt und nochmals mit der gleichen Menge Füllmittel eingebettet (Sandwich-Verfahren)

3) Ansatz unter mind. 3-maligem Wechsel von Verrühren und Abschaben mischen

4) Restliches Füllmittel zugeben, Mischvorgang wiederholen

5) Die gesamte Pulvermischung in die Kapselunterhälften füllen, das Pulver muss vollständig eingefüllt werden, ggf. klopfen. Nach der Entnahme die Kapseln von Staubresten befreien.



Kapselherstellung

Strategien zur Vermeidung relevanter Mindergehalte - Massenbasierte Pulvermischung

Je niedriger die Dosierung und je geringer die Ansatzgröße (Pädiatrie), umso höher ist das Risiko für *Wirkstoffverluste und Mindergehalte* im höheren einstelligen oder sogar im zweistelligen Prozentbereich

Deshalb werden *Mindestansatzgrößen*, 30 Stück selbst bei Kapselgröße 1 , *Vereinfachung und Verkürzung der Arbeitsschritte, und selektive Wirkstoffmengen-Zuschläge* empfohlen.

DAC/NRF: Rezepturhinweise, Kapseln für die pädiatrische Anwendung

Kapselherstellung

Wirkstoffzuschlag:

Allgemeine Empfehlungen:

- 5% Wirkstoff-Produktionszuschlag bzw. Faktor fp =1,05 grundsätzlich empfohlen
- 10% Wirkstoff-Produktionszuschlag bzw. Faktor fp =1,10 bei niedrig dosierten Kapseln ≤20mg Wirkstoff oder etwa unter 10% Wirkstoffanteil grundsätzlich plausibel

→ Ausnahme: Bei Kapselherstellung aus FAM wird kein Zuschlag berechnet!

Quelle: DAC/NRF Allg. Hinweise, I.9.3.1

9

Kapselherstellung

Wirkstoffvorbereitung:

Keine Wirkstoffvorbereitung ist notwendig bei:

- Mikrofeinen (mikronisierten) Wirkstoffen

→ betrifft leider nur sehr wenige WS

Quelle: DAC/NRF Allg. Hinweise, I.9.3.1.

Kapselherstellung

Empfehlung des DAC/NRF

Ist der Wirkstoff nicht mikronisiert, empfiehlt DAC/NRF eine Vorverreibung mit hochdispersem Siliciumdioxid (0,5-1%).

Herstellung der Vorverreibung

- Auskleiden von Mörser und Pistill mit Füllmittel
- Einwaage des Wirkstoffes mit angemessenem Überschuss
- 0,5-1% hochdisperses Siliciumdioxid zufügen
- intensiv verreiben unter häufigem Abkratzen
- endgültige Wirkstoffeinwaage unter Berücksichtigung der zugesetzten Menge hochdisperses Siliciumdioxid

Quelle: DAC/NRF Rezepturhinweise Kapseln

Kapselherstellung

Wirkstoffvorverreibung:

- **Vermahlung in einer ausreichend großen rauen Reibschale** (Pulveranteil etwa 5 % des Füllvolumens der Schale)
- Um den unvermeidbaren Substanzverlust ausgleichen zu können, sollte *die Substanz im Überschuss* verrieben werden.
- Gravimetrische Methode: Wird als Mahlhilfe Hochdisperses Siliciumdioxid (0,5 oder 1,0 %) zugesetzt, ist bei der späteren Berechnung der Wirkstoffeinwaage ein *Korrekturfaktor fSiO2* für den Siliciumdioxid-Anteil zu berücksichtigen.

$$f_{SiO2} = (m_{RS} + m_{SiO2}) / m_{RS}$$

Kapselherstellung

→ *Füllmittel: Mannitol-Siliciumdioxid (NRF S.38)*

Wichtig: bei der Kapselherstellung wird immer *Mannitol Typ „**Mannitol 35**" verwendet*

Bereits hergestelltes Füllmittel:
Vor jeder Herstellung das Füllmittel noch einmal aufschütteln oder frisch „aufrühren"

Kapselherstellung

Füllmittel: Mannitol-Siliciumdioxid (NRF S.38)

Neu seit 01/19:

→ Bestimmung der Schüttdichte als Inprozesskontrolle und die Differenzierung von Schüttdichtebereichen entfallen!

→ Für den gesamten zulässigen Schüttdichtebereich (0,475-0,575g/ml) ist nur **eine Nennfüllmasse je Kapselgröße** festgelegt für die gravimetrische Herstellung

Nominalwerte der Füllmassen bei festgeleg Nennschüttdichte
(Grenzwerte 0,475 g/ml und 0,575 g/ml) sind:

- 0,710 g für Größe 000
- 0,480 g für Größe 00
- 0,355 g für Größe 0
- 0,275 g für Größe 1
- 0,210 g für Größe 2
- 0,155 g für Größe 3
- 0,115 g für Größe 4

Kapselherstellung

Masse - Kapselinhalt

Gravimetrische Methode:

Nominalwerte der Füllmassen bei festgelegt
Nennschüttdichte
(Grenzwerte 0,475 g/ml und 0,575 g/ml) sind:

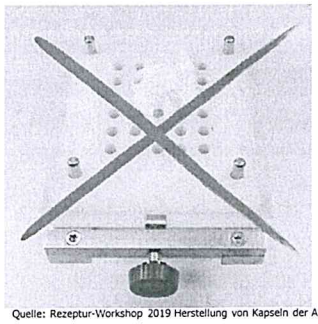
- 0,710 g für Größe 000
- 0,480 g für Größe 00
- 0,355 g für Größe 0
- 0,275 g für Größe 1
- 0,210 g für Größe 2
- 0,155 g für Größe 3
- 0,115 g für Größe 4

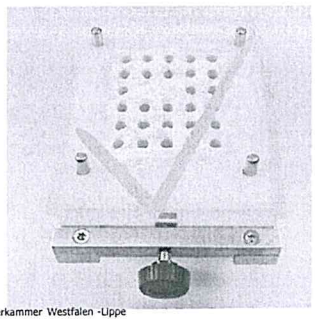
* DAC/NRF – Rezepturhinweise Kapseln 11 06 2019

Kapselherstellung

Kapselbefüllung:

- Mittels senkrecht gehaltenem Kartenblatt
- „spargelbeetartige" , gleichmäßige Verteilung
- das Pulver muss vollständig eingefüllt sein, ggf. Klopfen





Quelle: Rezeptur-Workshop 2019 Herstellung von Kapseln der Apothekerkammer Westfalen -Lippe

Kapselherstellung

Kapselbefüllung:

Kapselherstellung in der Apotheke

Herstellende Person

ZL

Für den Rezeptar bedeutet die Herstellung von Kapseln – meist in pädiatrischer Dosierung – häufig eine große Herausforderung, denn er ist dafür verantwortlich, dass die Kapseln korrekt dosiert und der Wirkstoff gleichmäßig über alle Kapseln verteilt vorliegt. Um dies zu erreichen, müssen bei der Herstellung viele Aspekte berücksichtigt werden.

Tutorial zur Handhabung der Kapselmaschine

Neben der Auswahl des geeigneten Herstellungsverfahrens, das die herstellende Person beherrschen muss, der Auswahl der passenden Kapselhülle (Material und Größe) und des in der Regel selbst zu mischenden Füllmittels, ist es unbedingt notwendig, dass der Herstellende mit der Funktionsweise der Kapselfüllmaschine vertraut ist.

Zur richtigen Handhabung der Kapselfüllmaschine hat das ZL ein Tutorial erstellt, welches als guter Einstieg in die Kapselherstellung unter https://www.zentrallabor.com/index.php/apothekenpraxis/tipps-fuer-die-apothekenpraxis zur Verfügung steht.

Quelle: Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn

Apotheke der Marienhospital Gelsenkirchen GmbH
Virchowstraße 135, 45886 Gelsenkirchen
Tel.: 0209 / 172 - 3400 Fax: 0209 / 172 - 3499

Validierungsprotokoll

Titel: Personalvalidierung in der Kapselherstellung

Arbeitsanweisung: Eigene Vorschrift:
Praktische Durchführung der drei gängigen Kapselherstellungsmethoden in der Apotheke des Marienhospitals Gelsenkirchen:
Kapseln: - Mittels Fertigarzneimittel (volumetrisches Ergänzungsverfahren)
- Wirkstoff-Gehalt > 20mg/Kps. (volumetr. Ergänzungsverfahren)
- Wirkstoff-Gehalt < 20mg/Kps. (gravimetr. Herstellungsverfahren)
Die genauen Arbeitsschritte sind den nachfolgenden Herstellungsvorschriften zu entnehmen.

Die anschließenden Endproduktprüfungen, sowie die visuelle Darstellung der Massenverteilung auf dem Kapselbrett werden mittels entsprechender Tools digital ausgewertet, ausgedruckt und diesem Protokoll angehangen.

Tools: *„Rechenhilfe_Kapseln_2020_Ansatzberechnung_Inprozesskontrolle Gravimetrisches Verfahren“*

„Personalvalidierung_Rechenhilfe_Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse“

Zu finden unter: G:\WINWORD\Herstellungsprotokolle\Kapselherstellung

Anhang: 1. Etiketten für die hergestellten Kapseln
2. Übersicht-Kapselherstellungsmethoden

Mitarbeiter: _____

Datum: _____

Personalvalidierung – Kapseln aus einem Fertigarzneimittel (volumetrisches Ergänzungsverfahren)

Präparat: **Acetylsalicylsäure 15mg Kps. 60 Stk.**
Herstellungsvorschrift: Eigenvorschrift (DAC/NRF I.9. Kapseln)

Datum:

Verschreibungspflichtig: ☒ ja ☐ nein

Plausibilitätsprüfung:

		ggf. ergriffene Maßnahmen
Inhaltsstoffe unbedenklich?	☒ ja ☐ nein	
		Rechnung:
Applikationsart für Wirkstoffe plausibel?	☒ ja ☐ nein	15 Tabl. entsprechen *_____ mg
Dosierung i. O.?	☒ ja ☐ nein	Gesamtmasse an FAM (Wägung)
Einwagekorrektur nötig?	☐ ja ☒ nein	*_____ mg FAM enthalten 1500 mg WS (15 x 100mg)
Stabilität gegeben?	☒ ja ☐ nein	
Stoffe kompatibel?	☒ ja ☐ nein	**_____ **mg FAM enthalten** **900 mg WS (60x 15mg)**
Isotonisierung nötig?	☐ ja ☒ nein	
Konservierung:	Entfällt	
Rücksprache mit Arzt erforderlich?	☐ ja ☒ nein	

durchgeführt von :
Westermann

Die Rezeptur
☒ kann angefertigt werden ☐ kann unter Berücksichtigung der ergriffenen Maßnahmen angefertigt werden
☐ darf nicht angefertigt werden

Datum/ Unterschrift: _____

(verantwortlicher Apotheker)

Herstellungsanweisung:
Die Herstellungsschritte/ -technik/ -parameter wurden wie folgt festgelegt
Das Eichvolumen von 60 Kps. der Kapselgröße **4** wird ermittelt:
Die abgewogene Menge Arzneistoff wird in geometrischer Verdünnungsreihe mit etwas Kapselfüllstoff sowie einer Spatelspitze Eisenoxid gemischt, auf die Kapseln verteilt und mit Füllstoff ergänzt.
Nach erneutem Mischen wird die Pulvermischung auf 60 Kps. verteilt.

durchgeführt von:

Datum/ Unterschrift: _____

(verantwortlicher Apotheker)

Maßnahmen entsprechend des Hygieneplans (Personalhygiene und Vorbereitung Arbeitsplatz) vor Beginn der Herstellung

durchgeführt von:

Arbeitsschutzmaßnahmen eingehalten:
☐ Schutzhandschuhe ☐ Atemschutz ☐ Schutzbrille ☐ Sonstige: _____

Zusammensetzung:

Nr.	Bestandteil	Prüf.-Nr. (Ch.-B.)	Einwaage (Anzahl)		(mg)	gewogen von:
			Soll	Ist	Gewicht	
1	Aspirin 100mg Tbl.		15 Tbl.		*	

Nr.	Bestandteil	Prüf.-Nr. (Ch.-B.)	Einwaage (mg)		gewogen von:
			Soll	Ist	
1	Aspirin 100mg Tbl. - Verreibung		**		
2	Mannitol 99,5% + Aerosil 0,5%		q.s.		
3	Eisen (III) oxid rot		Spatelspitze		
	Gesamteinwaage				

Abgabebehältnis: Weithalsglas, braun, mit Schraubdeckel

Herstellungsvorschrift:

durchgeführt von:

1) Die 60 Leerkapseln wiegen (Endproduktprüfung)

2) 15 Aspirin 100mg Tabletten werden gewogen und das Gewicht notiert. (Rechnung der benötigten Menge an Verreibung)

3) Eine Reibschale wird mit etwas Füllmittel ausgerieben, die Reste verworfen und die 15 Aspirin 100mg Tabletten darin zermörsert bis eine möglichst einheitliche niedrige Korngröße erreicht ist (Größere Bestandteile dürfen nicht enthalten sein) .

4) Die benötigte Menge der Aspirin-Verreibung wird auf der Analysenwage abgewogen und in eine glatte Fantaschale überführt sowie eine Mikrospatelspitze Eisenoxid hinzugefügt.

   Inprozesskontrolle: Rückwägung des Wägeschälchens: _____ *g*
   Abweichung ≤ 1% entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*

5) Das zermörserte Tablettengemisch wird mit so viel Füllmittel in geometrischen Abstufungen zu einer Verreibung verarbeitet, dass etwa 60 % des Kapselvolumens erreicht wird. (Kapselvolumen 0,21ml x 60 = 12,6 ml, 60% etwa 7,5ml)

6) Das Pulvergemisch wird auf die 60 Kapselunterteile verteilt und das fehlende Volumen mit Füllmittel ergänzt, dabei durch leichtes Klopfen geringfügig überfüllen.

7) Die Pulvermischung wird auf eine schwarze Kapselunterlage (Fagron) entleert, in eine glatte Fantaschale überführt und homogen vermischt.
Inprozesskontrolle: homogene,rosa gefärbte Pulvermischung (ohne größere, nicht verriebene FAM-Bestandteile) *entspricht:* ☐ *ja* ☐ *nein*

8) Die Pulvermischung wird „spargelbeetartig" mit senkrecht gehaltenem Kartenblatt auf 60 Kps. verteilt. Das Pulver muss vollständig eingefüllt werden, ggf. klopfen. Anschließend werden die Kapseln verschlossen.

9) Das Tool *„Personalvalidierung_Rechenhilfe_Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse"* wird am PC geöffnet. Die fertigen Kapseln werden der Reihe nach aus dem Kapselbrett entnommen, entstaubt, jeweils einzeln gewogen und das Gewicht an der entsprechenden Stelle in der Tabelle (*nachgestelltes Kapselbrett)* auf dem ersten Reiter „Eingabe Abw." der Exceldatei eingetragen. Die Zeilen und Spalten der Tabelle entsprechen der Anzahl auf dem Kapselbrett. Die verschiedenen prozentualen Abweichungen vom Mittelwert der Kapselmassen erscheinen in verschiedenen Farben und geben somit Auskunft über die Massenverteilung auf dem Kapselbrett.
(s. Reiter „Massenverteilung")

10) Abhängig vom Durchschnittsgewicht des Kapselinhalts (≥ oder < 0,3g pro Kapsel) wird anschließend die Gleichförmigkeit der Masse nach Ph. Eur. entweder mit einer zulässigen Abweichung von 7,5% oder 10% bestimmt. Hierzu werden in dem zweiten oder dritten Reiter der Exceldatei die gräulich hinterlegten Felder ausgefüllt.
Die Datei übernimmt automatisch 20 zufällig ausgewählte Kapselmassen aus der ersten Tabelle (*nachgestelltes Kapselbrett)* und die Gleichförmigkeit der Masse kann ausgewertet werden (Ausdruck anfügen).

11) Die Kapseln in ein Weithalsglas abfüllen und etikettieren (s. Anhang) .

durchgeführt von:

Prüfungen und Bemerkungen:

1. Prüfung des Endproduktes: O homogene rosefarbene Pulvermischung entspricht

O Gleichförmigkeit der Masse nach Ph.Eur. entspricht
(s. Ausdruck: Endproduktprüfung: Gleichförmigkeit der Masse)

Endprodukt überprüft und freigegeben

(verantwortlicher Apotheker)

Personalvalidierung – Kapseln mit einem Wirkstoff-Gehalt > 20mg/Kps. (volumetrisches Ergänzungsverfahren)

Präparat: **Calciumgylcerophosphat 100mg Kps. 60 Stk.**
Herstellungsvorschrift: Eigenvorschrift (DAC/NRF I.9. Kapseln)

Datum:

Verschreibungspflichtig: ☒ ja ☐ nein

Plausibilitätsprüfung:

		ggf. ergriffene Maßnahmen	durchgeführt von:
Inhaltsstoffe unbedenklich?	☒ ja ☐ nein		Westermann
Applikationsart für Wirkstoffe plausibel?	☒ ja ☐ nein		
Dosierung i. O.?	☒ ja ☐ nein		
Einwagekorrektur nötig?	☐ ja ☒ nein		
Stabilität gegeben?	☒ ja ☐ nein		
Stoffe kompatibel?	☒ ja ☐ nein		
Isotonisierung nötig?	☐ ja ☒ nein		
Konservierung:			
Rücksprache mit Arzt erforderlich?	☐ ja ☒ nein		

Die Rezeptur
☒ kann angefertigt werden ☐ kann unter Berücksichtigung der ergriffenen Maßnahmen angefertigt werden
☐ darf nicht angefertigt werden

Datum/ Unterschrift: _____
(verantwortlicher Apotheker)

Herstellungsanweisung:

durchgeführt von:

Die Herstellungsschritte/ -technik/ -parameter wurden wie folgt festgelegt
Das Eichvolumen von 60 Kps. der Kapselgröße **1** wird ermittelt:
Die abgewogene Menge Arzneistoff wird in geometrischer Verdünnungsreihe mit etwas Kapselfüllstoff sowie einer Spatelspitze Eisenoxid gemischt, auf die Kapseln verteilt und mit Füllstoff ergänzt.
Nach erneutem Mischen wird die Pulvermischung auf 60 Kps. verteilt.

Datum/ Unterschrift: _____
(verantwortlicher Apotheker)

Maßnahmen entsprechend des Hygieneplans (Personalhygiene und Vorbereitung Arbeitsplatz) vor Beginn der Herstellung

durchgeführt von:

Arbeitsschutzmaßnahmen eingehalten:
☐ Schutzhandschuhe ☐ Atemschutz ☐ Schutzbrille ☐ Sonstige: _____

Zusammensetzung:

Nr.	Bestandteil	Prüf.-Nr. (Ch.-B.)	Einwaage (g) Soll	Einwaage (g) Ist	gewogen von:	Kontrolle:
1	Calciumgylcerophosphat		6,3 (inkl. 5% Zuschlag*)			
2	Mannitol + 0,5% Aerosil		q.s			
3	Eisen (III) oxid rot*		Spatelspitze			
	Gesamteinwaage					

Abgabebehältnis: Weithalsglas, braun, mit Schraubdeckel

Herstellungsvorschrift:

durchgeführt von:

1) Die 60 Leerkapseln wiegen (Endproduktprüfung)

2) Die benötigte Menge an Calciumgylcerophosphat wird auf der Analysenwage abgewogen und in eine glatte Fantaschale überführt, sowie eine Mikrospatelspitze Eisenoxid hinzugefügt.
Inprozesskontrolle: Rückwägung des Wägeschälchens: _____ *g*
Abweichung ≤ 1% entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*

3) Schrittweise wird der Ansatz mit so viel Füllmittel verrieben, dass etwa 60 % des Kapselvolumens erreicht wird (Kapselvolumen: 60 x 0,5ml = 30ml, 60% etwa 18 ml).

4) Das Pulvergemisch wird auf die 60 Kapselunterteile verteilt und das fehlende Volumen mit Füllmittel ergänzt, dabei durch leichtes Klopfen geringfügig überfüllen.

5) Die Pulvermischung wird auf eine schwarze Kapselunterlage (Fagron) entleert, in eine glatte Fantaschale überführt und homogen vermischt.
Inprozesskontrolle: homogene, rosa gefärbte Pulvermischung
entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*

6) Die Pulvermischung wird „spargelbeetartig" mit senkrecht gehaltenem Kartenblatt auf 60 Kps. verteilt. Das Pulver muss vollständig eingefüllt werden, ggf. klopfen. Anschließend werden die Kapseln verschlossen.

7) Das Tool *„Personalvalidierung_Rechenhilfe_Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse"* wird am PC geöffnet. Die fertigen Kapseln werden der Reihe nach aus dem Kapselbrett entnommen, entstaubt, jeweils einzeln gewogen und das Gewicht an der entsprechenden Stelle in der Tabelle (*nachgestelltes Kapselbrett)* auf dem ersten Reiter „Eingabe Abw." der Exceldatei eingetragen. Die Zeilen und Spalten der Tabelle entsprechen der Anzahl auf dem Kapselbrett. Die verschiedenen prozentualen Abweichungen vom Mittelwert der Kapselmassen erscheinen in verschiedenen Farben und geben somit Auskunft über die Massenverteilung auf dem Kapselbrett. (s. Reiter „Massenverteilung")

8) Abhängig vom Durchschnittsgewicht des Kapselinhalts (≥ oder < 0,3g pro Kapsel) wird anschließend die Gleichförmigkeit der Masse nach Ph. Eur. entweder mit einer zulässigen Abweichung von 7,5% oder 10% bestimmt. Hierzu werden in dem zweiten oder dritten Reiter der Exceldatei die gräulich hinterlegten Felder ausgefüllt.
Die Datei übernimmt automatisch 20 zufällig ausgewählte Kapselmassen aus der ersten Tabelle (*nachgestelltes Kapselbrett)* und die Gleichförmigkeit der Masse kann ausgewertet werden (Ausdruck anfügen).

9) Die Kapseln in ein Weithalsglas abfüllen und etikettieren (s. Anhang) .

Prüfungen und Bemerkungen:

durchgeführt von:

2. Prüfung des Endproduktes: O homogene rosefarbene Pulvermischung entspricht

O Gleichförmigkeit der Masse nach Ph.Eur. entspricht
(s. Ausdruck: Endproduktprüfung: Gleichförmigkeit der Masse)

Endprodukt überprüft und freigegeben

(verantwortlicher Apotheker)

Personalvalidierung – Kapseln mit einem Wirkstoff-Gehalt < 20mg/Kps. (gravimetrisches Herstellungsverfahren)

Präparat: **Calciumgylcerophosphat 5mg Kps. 60Stk.**
Herstellungsvorschrift: Eigenvorschrift (DAC/NRF I.9. Kapseln)

Datum:

Verschreibungspflichtig: ☒ ja ☐ nein

Plausibilitätsprüfung:

		ggf. ergriffene Maßnahmen	durchgeführt von:
Inhaltsstoffe unbedenklich?	☒ ja ☐ nein		Westermann
Applikationsart für Wirkstoffe plausibel?	☒ ja ☐ nein		
Dosierung i. O.?	☒ ja ☐ nein		
Einwagekorrektur nötig?	☐ ja ☒ nein		
Stabilität gegeben?	☒ ja ☐ nein		
Stoffe kompatibel?	☒ ja ☐ nein		
Isotonisierung nötig?	☐ ja ☒ nein		
Konservierung:			
Rücksprache mit Arzt erforderlich?	☐ ja ☒ nein		

Die Rezeptur
☒ kann angefertigt werden ☐ kann unter Berücksichtigung der ergriffenen Maßnahmen angefertigt werden
☐ darf nicht angefertigt werden

Datum/ Unterschrift: _____
(verantwortlicher Apotheker)

Herstellungsanweisung:

durchgeführt von:

Die Herstellungsschritte/ -technik/ -parameter wurden wie folgt festgelegt:
Berechnung der Masse an Arzneistoff und Kapselfüllmittel mit Hilfe des Tools Rechenhilfe_Kapseln_Ansatzberechnung (NRF) und anschließende Einwaage beider Komponenten. In geometrischen Abstufungen werden die Komponenten, sowie eine Spatelspitze Eisenoxid, unter regelmäßigem Abschaben in einer glatten und ausreichend großen Schale vermischt.
Die Pulvermischung wird auf 60 Kps. der Kapselgröße **4** verteilt.

Datum/ Unterschrift: _____
(verantwortlicher Apotheker)

Maßnahmen entsprechend des Hygieneplans (Personalhygiene und Vorbereitung Arbeitsplatz) vor Beginn der Herstellung

durchgeführt von:

Arbeitsschutzmaßnahmen eingehalten:
☐ Schutzhandschuhe ☐ Atemschutz ☐ Schutzbrille ☐ Sonstige:
_____

Zusammensetzung:

Nr.	Bestandteil	Prüf.-Nr. (Ch.-B.)	Einwaage		gewogen von:	Kontrolle:
			Soll	Ist		
1	Calciumgylcerophosphat					
2	Mannitol Typ 35 + 0,5% Aerosil (NRF S. 38)					
3	Eisen (III) oxid rot*		Mikro-Spatelspitze			
	Gesamteinwaage					

Abgabebehältnis: Weithalsglas, braun, mit Schraubdeckel

Herstellungsvorschrift:

durchgeführt von:

1) Die 60 Leerkapseln wiegen (Endproduktprüfung)

2) Die Masse an Wirkstoff und Füllmittel wird mit Hilfe der Rechenhilfe „Ansatzberechnung" (NRF) ermittelt. (Ausdruck anfügen)

3) Das Gewicht von 60 Leerkapseln der Kapselgröße 4 bestimmen und notieren (sofern es für die genutzte Kapselcharge noch nicht erfolgt ist).

4) Vorverreibung des Wirkstoffs, falls dieser nicht mikronisiert vorliegt:
Auskleiden von Porzellanmörser und Pistill mit Füllmittel, Einwaage des Wirkstoffs mit angemessenem Überschuss, (ggf. 1% hochdisperses Siliciumdioxid als Mahlhilfe hinzufügen) und intensiv verreiben.

Der Wirkstoff (Analysenwaage) sowie das Füllmittel werden getrennt abgewogen.
Inprozesskontrolle: Rückwägung des Wägeschälchens: _____ *g*
Abweichung ≤ 1% entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*

5) In einer glatten, ausreichend großen Fantaschale wird eine dem Wirkstoff entsprechende Menge Füllmittel vorgelegt, der Wirkstoff hinzugefügt und nochmals mit der gleichen Menge Füllmittel eingebettet (Sandwich-Verfahren).
Nach der Ergänzung einer Mikrospatelspitze Eisenoxid wird das Gemisch unter mind. dreimaligem Wechsel von Verrühren und Abschaben verrieben.

6) Das restliche Füllmittel wird in geometrischen Abstufungen unter regelmäßigem Verrühren und Abschaben eingearbeitet.
Inprozesskontrolle: homogene rosafarbene Pulvermischung
entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*

7) Die Pulvermischung wird „spargelbeetartig" mit senkrecht gehaltenem Kartenblatt auf 60 Kps. verteilt. Das Pulver muss vollständig eingefüllt werden, ggf. klopfen. Anschließend werden die Kapseln verschlossen.

8) Die fertigen Kapseln werden entnommen, entstaubt und die Prüfung auf Masseneinheitlichkeit, Masseverlust sowie auf Richtigkeit der Masse mittels der Rechenhilfe „Inprozessprüfung" durchgeführt (Ausdruck anfügen).

9) Die Kapseln in ein Weithalsglas abfüllen und etikettieren (s. Anhang) .

Prüfungen und Bemerkungen:

durchgeführt von:

1. Prüfung des Endproduktes:
O rosafarbene Pulvermischung in 60 Kps.
entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*
O Masseneinheitlichkeit
entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*
O Masseverlust
entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*
O Richtigkeit der Masse
entspricht: ☐ *ja* ☐ *nein*

Endprodukt überprüft und freigegeben

_____
(verantwortlicher Apotheker)

2. Freigabe der Validierung:

Die Personalvalidierung kann freigegeben werden, wenn die im Protokoll festgelegten Arbeitsschritte ordnungsgemäß von der pharmazeutischen Kraft ausgeführt,
sowie die erforderlichen Endproduktprüfungen erfolgreich bestanden wurden und somit die Kapseln durch den Apotheker freigegeben werden konnten.

Personalvalidierung zur Kapselherstellung
(nicht) freigegeben

_____

Datum, Unterschrift verantwortlicher Apotheker

Anhang:

Etiketten:

Personalvalidierung
Name:
Datum:
Acetylsalicylsäure 15mg Kps.
60 Stk.

Personalvalidierung
Name:
Datum:
Calciumgylcerophosphat 100mg Kps.
60 Stk.

Personalvalidierung
Name:
Datum:
Calciumgylcerophosphat 5mg Kps.
60Stk.

Quellen: Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezeptur Formularium, I.9. Kapseln. Stand 2018/2
NRF Rezepturhinweise: Kapseln. Stand:12.12.2018
Zentrallaboratorium deutscher Apotheker, Eschborn (www.zentrallabor.com)

Übersicht – Kapselherstellung

Prinzip	Herstellungs-verfahren	Anwendung	Nicht geeignet!	Endproduktprüfung
Massebasiert	Gravimetrische Methode	Niedrig dosierte Kapseln (WS-Gehalt <20mg) Standardisiertes Füllmittel mit def. Schüttdichte (Mannitol Typ 35!) WS-Zuschlag: 10% Berechnung der abzuwiegenden Massen: „Rechenhilfe_Kapseln Ansatzberechnung - NRF-Gravimetrisches Verfahren“	Herstellung aus FAM Nicht standardisiertes Füllmittel	Rechenhilfe_Kapseln Inprozessprüfung -NRF-Gravimetrisches Verfahren -Masseneinheitlichkeit, Masseverlust, Masserichtigkeit
Volumenbasiert	Ergänzungs-methode	Unabhängig von der WS-Dosierung (hier WS-Gehalt ≥ 20mg) Bei Kapseln aus FAM WS-Zuschlag: 5% (Bei Kps. aus FAM muss der Wirkstoffzuschlag individuell abgewogen werden)		Rechenhilfe_Gleichförmigkeit der_Masse nach Ph.Eur

Rechenhilfe_Kapsel_Gleichförmigkeit_der_Masse_Personalvalidierung

Einzelne Kapselmassen auf dem Kapselbrett

Kapselbrett

	obere Grenze	untere Grenze	
± 1% Abw.	#DIV/0!	#DIV/0!	
± 2,5% Abw.	#DIV/0!	#DIV/0!	
± 5% Abw.	#DIV/0!	#DIV/0!	
> 5% Abw.			

Benutzungshinweis:
Die fertigen Kapseln werden der Reihe nach aus
dem Kapselbrett entnommen, jeweils einzeln gewogen und das Gewicht an der entsprechenden Stelle in der Tabelle links eingetragen. Die Zeilen und Spalten entsprechen der Anzahl auf dem Kapselbrett.

Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse nach Ph.Eur.

bei einem Durchschnittsgewicht ≥ 0,3g: ***7,5%***

Anzahl Kapseln n:	
Gewicht von n Leerkapseln [g]:	
Durchschnittsgewicht einer Leerkapsel [g]:	#DIV/0!
Gesamtgewicht von n gefüllten Kapseln [g]:	
Gewicht des Inhalts von n Kapseln [g]:	0
Durchschnittsgewicht des Kapselinhaltes einer Kapsel [g]:	#DIV/0!

Benutzungshinweise:
vor dem Ausfüllen muss geprüft werden,
ob das Durchschnittsgewicht
≥ oder < 0,3g pro Kapsel ist
(7,5 oder 10% Abweichung,richtige Tabelle nutzen)

Zellen mit Kasten sind auszufüllen

Als Ausdruck an das Herstellungsprotokoll anfügen.

Erlaubte Abweichungen nach Ph. Eur.

		max ±15% für 2 Kps.
Oberes Grenzgewicht [g]		
bei einer Durchschnittsmasse ≥ 300 mg: **7,5%**	#DIV/0!	#DIV/0!
Unteres Grenzgewicht [g]		
bei einer Durchschnittsmasse ≥ 300 mg: **7,5%**	#DIV/0!	#DIV/0!

20 Kapseln werden einzeln gewogen:	Masse [g]	Masse [g]
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0
13	0	0
14	0	0
15	0	0
16	0	0
17	0	0
18	0	0
19	0	0
20	0	0

Kapselgewicht i.O.
Kapselgewicht außerhalb der Grenzgewichte

Es dürfen jeweils 2 bei 20 entnommenen Kapseln mehr als 7,5% abweichen (linke Spalte), aber nicht mehr als das Doppelte, d.h. nicht mehr als 15 % (vgl.rechte Spalte)

Ergebnis:

Die Gleichförmigkeit der Masse nach Ph. Eur

		geprüft von:
entspricht		
entspricht nicht		

Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse nach Ph.Eur.

bei einem Durchschnittsgewicht < 0,3g: ***10%***

Anzahl Kapseln n:	
Gewicht von n Leerkapseln [g]:	
Durchschnittsgewicht einer Leerkapsel [g]:	#DIV/0!
Gesamtgewicht von n gefüllten Kapseln [g]:	
Gewicht des Inhalts von n Kapseln [g]:	0
Durchschnittsgewicht des Kapselinhaltes einer Kapsel [g]:	#DIV/0!

Benutzungshinweise:
vor dem Ausfüllen muss geprüft werden,
ob das Durchschnittsgewicht
≥ oder < 0,3g pro Kapsel ist
(7,5 oder 10% Abweichung,richtige Tabelle nutzen)

Zellen mit Kasten sind auszufüllen

Erlaubte Abweichungen nach Ph. Eur.

		max ±20% für 2 Kps.
Oberes Grenzgewicht [g]		
bei einer Durchschnittsmasse < 300 mg: **10%**	#DIV/0!	#DIV/0!
Unteres Grenzgewicht [g]		
bei einer Durchschnittsmasse < 300 mg: **10%**	#DIV/0!	#DIV/0!

20 Kapseln werden einzeln gewogen:	Masse [g]	Masse [g]
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0

Kapselgewicht i.O.	
Kapselgewicht außerhalb der Grenzgewichte	

Es dürfen jeweils 2 bei 20 entnommenen Kapseln mehr als 10% abweichen (linke Spalte), aber nicht mehr als das Doppelte, d.h. nicht mehr als 20 % (vgl. rechte Spalte)

Ergebnis:

Die Gleichförmigkeit der Masse nach Ph. Eur

		geprüft von:
entspricht		
entspricht nicht		

9 Erklärung der Verfasserin

Hiermit erkläre ich, Janna Westermann, dass diese Projektarbeit von mir selbst angefertigt wurde und dass alle benutzten Quellen angegeben sind.

08.02.21

Datum / Unterschrift