

1. Grundlagen

Weichkapseln (auch soft gelatin capsules oder SGC genannt), gehören neben den Tabletten und Hartkapseln mit ca. 5 % Marktanteil zur drittgrößten Gruppe oraler Darreichungsformen. Im Gegensatz zu Tabletten und Hartkapseln werden Weichkapseln fast ausschließlich mit flüssigen oder halbfesten Füllgütern gefüllt.

Weichkapseln unterscheiden sich vollkommen von Hartkapseln und sollten deshalb als eine ganz eigene Darreichungsform betrachtet werden. Weichkapseln bestehen bis auf ganz wenige Ausnahmen im Nahrungsergänzungsbereich aus Gelatine als Grundpolymer. Neben der Gelatine, benötigen Weichkapseln noch Weichmacher wie Glycerol oder Sorbitol in höheren Anteilen sowie Wasser. In der Regel beträgt der Weichmachergehalt 20-30% der Hüllenformulierung, bei einem Gelatinegehalt von 40 – 45 % und einem Wassergehalt von 30 – 35 %. Nach der anschließenden Trocknung beträgt der Wassergehalt der fertigen Weichgelatinekapsel aber nur noch ca. 7 – 8 %. Des Weiteren können den Kapselhüllen auch Farbstoffe hinzugefügt werden, um sie opak und/oder ein- oder zweifarbig zu gestalten.



Abb. 1: Beispiel von Formwalzen für die großtechnische Herstellung von Weichkapseln

Im Gegensatz zu Hartkapseln handelt es sich bei Weichkapseln nicht um vorgefertigte Kapseln, sondern um Kapseln, die in einem Fertigungsschritt mit der Befüllung entstehen.

Die Form und Gestalt wird dabei von den Formwalzen (Abb. 1) bestimmt und kann in vielfältiger Weise gestaltet werden. Dennoch haben sich über die Zeit einige Grundformen als Standardformen in unterschiedlichen Größen herauskristallisiert. Dazu zählen die runden Formen, die ovalen und oblong-Formen (Abb. 2). Ihre Größen sind in Zahlen angegeben, wobei die Zahl die Anzahl der „minims“ angibt. 1 minim entspricht dabei 0.0616 ml und ist eine Richtgröße für die maximale Befüllungskapazität der entsprechenden Weichkapsel. Eine Kapsel der Größe Oval 4 hat damit das gleiche maximale Füllvolumen wie eine Kapsel der Größe Rund 4 oder Oblong 4. Alle drei Kapseln haben damit ein maximales Volumen von $4 \times 0.0616 \text{ ml}$ oder 0.2464 ml .

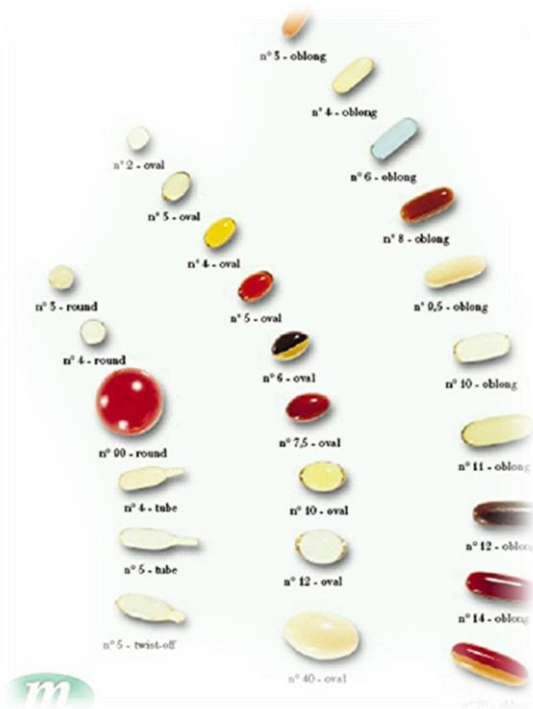


Abb. 2: gängige Formen und Größen für Weichkapseln

Weichkapseln finden auch als Einzeldosisbehältnisse für topische Arzneiformen Anwendung. Hierzu werden so genannte Twist-off Kapseln verwendet, die an einem Ende eine ca. 5 mm lange, abgeflachte Ausbuchtung haben, die durch drehen wie ein Verschluss entfernt werden kann um den Inhalt durch das entstehende Loch durch leichten Druck auf die Kapsel freizugeben.

2. Herstellung

Die Herstellung von Weichkapseln erfolgt hauptsächlich mit dem Rotary-Die Verfahren [1-3] (Abb. 3). Dabei handelt es sich um zwei gegeneinander rotierende Formwalzen, die den Kapseln die

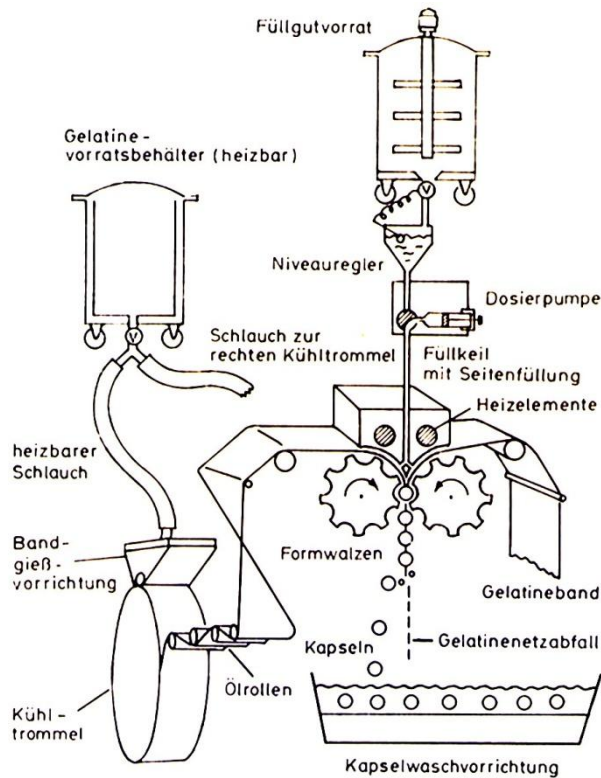


Abb. 3: Herstellungsschema von Weichkapseln nach dem Rotary-Die Verfahren

Form geben und gleichzeitig die beiden Gelatinebänder an den Kapselrändern verschweißen. Abb. 4 zeigt die eine solche Weichkapsel mit der typischen Schweißnaht. Für die Herstellung von Weichgelatine-kapseln, werden in zwei separaten Behältern die Gelatine-Weichmacherlösungen bereitgestellt aus denen zwei breite Gelatinebänder geformt und zwischen die Formwalzen geführt werden. Das abzufüllende Produkt wird in einem separaten Behälter ebenfalls vorbereitet und über Pumpen zwischen die Gelatinebänder und die gegenläufigen Formwalzen gepumpt, wobei die Formwalzen zeitgleich die Ränder zu Kapseln verschweißen [4] (Abb. 3, schematischer Aufbau, Abb. 5, großtechnische Herstellung). Die so geformten und befüllten Kapseln werden unterhalb der Formwalzen ausgestoßen und über Förderbänder in Trocknungstrommeln überführt. Da die Kapselwände zu diesem Zeitpunkt noch einen hohen Wasseranteil enthalten (ca. 30 – 35 %) sind die Kapseln zu diesem Zeitpunkt äußerst weich und dehnbar, woher der Ausdruck ‚Weichgelatine-kapsel‘ stammt. In den Trocknungstrommeln erfolgt die erste Trocknung der Weichkapseln, so dass sie am Ende formstabil sind und auf Bleche zur Hordentrocknung gelegt werden können. Die Kapseln werden anschließend bei 22°C +/- 2°C und 20-30% rF für wenige Tage bis zu 4 Wochen auf ihre Endfeuchte von ca. 7 – 8 % Wasser getrocknet. Am Ende der Herstellung werden die Kapseln einer 100% visuellen Kontrolle unterzogen, um eventuelle undichte Kapseln (leaking capsules) auszusortieren.

Form geben und gleichzeitig die beiden Gelatinebänder an den Kapselrändern verschweißen. Abb. 4 zeigt die eine solche Weichkapsel mit der typischen Schweißnaht.

Für die Herstellung von Weichgelatine-kapseln, werden in zwei separaten Behältern die Gelatine-Weichmacherlösungen bereitgestellt aus denen zwei breite Gelatinebänder geformt und zwischen die Formwalzen geführt werden. Das abzufüllende Produkt wird in einem separaten Behälter ebenfalls vorbereitet und über Pumpen zwischen die Gelatinebänder und die gegenläufigen Formwalzen gepumpt, wobei die Formwalzen zeitgleich die Ränder zu Kapseln verschweißen [4] (Abb. 3, schematischer Aufbau, Abb. 5, großtechnische Herstellung).

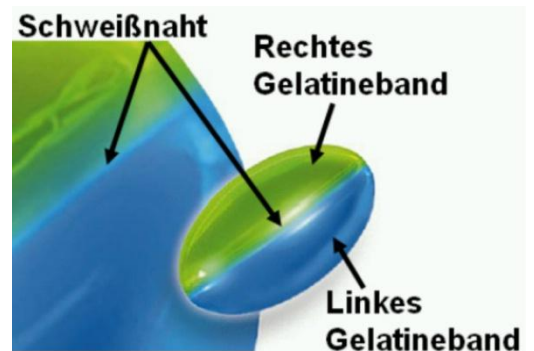


Abb. 4: Weichgelatine-kapseln mit der typischen Schweißnaht in der Ansicht

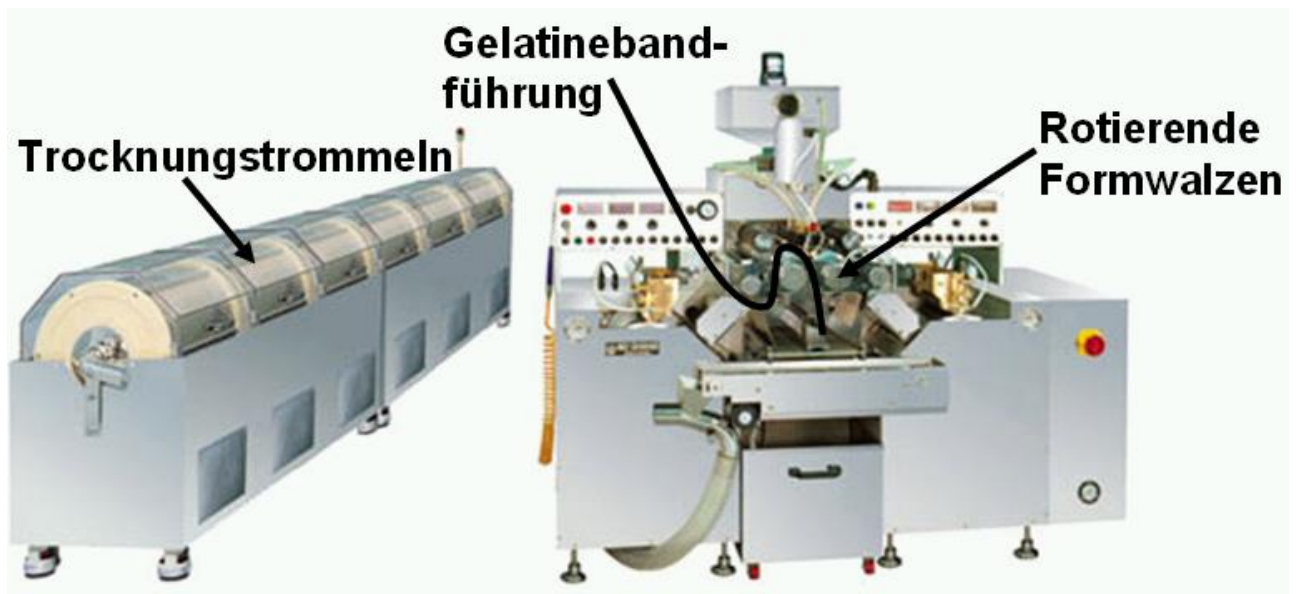


Abb. 3: Weichkapselmaschine für die großtechnische Herstellung

Arzneibuchmonographien für Kapseln finden sich in allen anerkannten Arzneibüchern, die von Inhalt her nur unwesentlich variieren. In den meisten Monographien werden Kapseln in Weichkapseln und Hartkapseln unterschieden. Weitere Unterscheidungen werden etwa im Amerikanischen Arzneibuch gemacht, wenn zwischen Kapseln und Kapseln mit verzögerter Freisetzung unterschieden wird, sowie eine Monographie ‚Gastroresistente Kapseln‘ im Europäischen Arzneibuch. Hierzu können Weichkapseln mit entsprechenden Filmüberzügen überzogen werden. Wie auch schon im Kapitel Hartkapseln angemerkt, kann die Gelatine als Polymer in Kapseln durch die Anwesenheit von Aldehyden (speziell Formaldehyd) die unter Umständen aus Verunreinigungen der Hilfsstoffen stammen, quervernetzt werden (gelatin cross-linking) [5]. Diese als chemisches Cross-linking bezeichnete Quervernetzung ist irreversibel und wird auch nicht durch Magenenzyme (Pepsin, Pankreatin) aufgelöst und unterscheidet sich damit von der als Stress-Crosslinking bezeichneten Quervernetzung, die bei gleichzeitiger längerer Lagerung bei hohen Temperaturen und hoher Feuchtigkeit entsteht. Hierbei handelt es sich um Quervernetzungen zwischen den Gelatineketten, die von den Enzymen des Magens leicht gespalten werden können und das Auflösen der Kapseln in vivo deshalb nicht beeinträchtigen. Es sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen sein, dass das Stress-Crosslinking einfach und effektiv durch Auswahl eines feuchtigkeitsundurchlässigen Packmaterials verhindert werden kann und somit kein Problem für die Arzneimittelqualität darstellt.

3. Weichkapseln in der präklinischen und frühen klinischen Phase

Die Entwicklung von Weichkapseln gestaltet sich in der Regel schwieriger als die von Hartkapseln, da neben der Formulierung auch noch eine Kapselhülle entwickelt werden muss. Dies geschieht zumeist bei spezialisierten Lohnherstellern, die über langjährige Erfahrung verfügen [5].

Die Kapselwandformulierung hängt entscheidend von der verwendeten Formulierung selbst ab. Während einfache ölige Formulierungen mit relativ standardisierten Kapselwandformulierungen hergestellt werden können, sind amphiphile oder hydrophile Formulierungen weitaus komplexer, da sie zu Interaktionen mit der Kapselwand führen können. So kann zum Beispiel Glycerol als

Bestandteil der Kapselwand in die Formulierung übertreten, bzw. Hilfsstoffe oder der Arzneistoff der Formulierung in die Kapselwand übergehen. Dieses Risiko besteht vor allem im Zeitraum unmittelbar nach der Verkapselung und während der Trocknungsphase. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass während der Trocknungsphase eventuelle flüchtige Hilfsstoffe der Formulierung (z.B. Ethanol) ebenfalls evaporieren können und die ursprünglichen Eigenschaften der Formulierung somit verändern.

Weichkapseln werden in der präklinischen und frühen klinischen Phase vor allem dann verwendet, wenn Löslichkeitsprobleme des Arzneistoffes vorliegen, die durch flüssige Formulierungen behoben werden können. Niedermolekulare Polyethylenglykole (z.B. PEG 400) etwa zählen zu den einfachen Standardlösungsvermittlern die häufig mit Weichkapseln Verwendung finden, soweit sich der Arzneistoff ausreichend darin löst.

Allerdings ist in dieser Phase der Entwicklung zu berücksichtigen, dass zumeist nur sehr wenig Wirkstoff vorliegt (mg bis g-Bereich), sodass die Verwendung großtechnischer Maschinen entfällt. Im Fall von Weichkapseln wurden deshalb kleinere Maschinen entwickelt, bzw. Formwalzen, die nur eine Kapselreihe enthalten (Abb. 6).



Abb. 4: Beispiel von Formwalzen für den Entwicklungsmaßstab von Weichkapseln

4. Weichkapseln in der späten klinischen und kommerziellen Phase

Weichkapseln finden ausschließlich Anwendung bei flüssigen und halbfesten Systemen. Bei den halbfesten Systemen handelt es sich in erster Linie um pastöse Füllgüter oder Systeme, deren Viskosität bei Temperaturen unterhalb von 35°C ausreichend ist, um sie über die Pumpen in die Kapseln abzufüllen. Bei Formulierungen die oberhalb von 35°C abgefüllt werden müssen, wie etwa höhermolekulare Polyethylenglykole oder Polyoxylglyceride, sind Hartkapseln vorzuziehen, die mit bis zu 70°C abgefüllt werden können.

Die kommerzielle Herstellung von Weichkapseln stellt spezielle Ansprüche an einen Herstellbetrieb sowie ein spezielles Know-how, das in der Regel nicht in die Routineproduktion von pharmazeutischen Unternehmen passt. Deshalb findet die Herstellung vorwiegend bei Lohnherstellern statt, die sich auf die Herstellung von Weichkapseln spezialisiert haben und diese dadurch effizienter herstellen können.

Da sich das Herstellverfahren von einem kleinen zu einem großen Maßstab kaum ändert, stellt das so genannte „Scaling-up“ kein Problem dar. Wie auch bei flüssig befüllten Hartkapseln, gilt die Aufmerksamkeit der Homogenität und der Stabilität der Formulierung im Ansatzkessel selbst um etwa bei Suspensionen das Präzipitieren des Arzneistoffes zu verhindern. Die Stabilität der Formulierung und deren Hilfsstoffe können unter Umständen durch eine längere Expositionszeit gegenüber dem Labormaßstab hinsichtlich Sauerstoffexposition oder Temperaturexposition bei heißen Schmelzen beeinträchtigt sein. Im Besonderen sei hier auf die Autoxidation von ungesättigten Fettsäuren und Polyethylenglykolen hingewiesen, die allerdings durch einfache Stickstoffbegasung des Vorratsbehälters verhindert werden können.

Produkte in Weichgelatinekapselform sind vor allem Arzneistoffe, die Probleme hinsichtlich ihrer oralen Bioverfügbarkeit (z.B. Saquinavir, Cyclosporin A) haben oder die extrem niedrig dosiert sind (z.B. Calcitriol mit einer Dosis von 0,25 µg). Produkte für topische Anwendungen in Weichkapselform finden z.B. Anwendung in der Behandlung von Augeninfektionen wie etwa das Dexamethason-Produkt Sterdex™.

5. Weichkapselform als Darreichungsform

Aufgrund der zumeist notwendigen Lohnentwicklung und Lohnherstellung haben die Weichkapselformen im ethischen pharmazeutischen Bereich etwas an Attraktivität verloren und sind in den letzten Jahren vorwiegend bei Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-Infektionen zum Einsatz gekommen. Anders verhält es sich hier im OTC-Markt, indem Innovationen schneller und Lebenszyklen kürzer sind. Hier sind in den vergangenen Jahren sehr erfolgreich flüssige Formulierungen von Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen in Weichgelatinekapselform in den Markt eingeführt worden. Dieser Trend könnte sich auch in den kommenden Jahren fortsetzen, da dem OTC-Markt durch die Einsparungen im Gesundheitswesen mehr und mehr an Bedeutung zukommen wird.

6. Literatur

1. www.rpscherer.de
2. www.swisscaps.com
3. www.capsugel.com
4. Die Kapsel. W. Fahrig & U. Hofer. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH (1983)
5. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. Ed. Mark Gibson. CRC Press (2004)
6. Oral Lipid-Based Formulations Ed. David Hauss. Informa Healthcare (2007)