

DiluCap

Studienbericht

Bewertungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften und der biopharmazeutischen Leistung von DiluCap:

Eine Produktlinie von innovativen Kapselfüllstoffen für Hartkapseln

Auszug

Bei der Entwicklung einer effizienten Zusammensetzung für Hartkapseln müssen pharmazeutische und biopharmazeutische Aspekte berücksichtigt werden. Die sorgfältige Auswahl der Hilfsstoffe ist für die gute Leistung der Formulierung wesentlich. Sie gewährleisten eine korrekte Bioverfügbarkeit, Löslichkeit, Stabilität, Dosiergenauigkeit (Gewichtsschwankungen und Gleichmäßigkeit des Inhalts) und gute organoleptische Eigenschaften. Vor diesem Hintergrund wurde DiluCap als eine Reihe von Kapselfüllstoffen entwickelt, damit die Herstellung von Hartkapseln in jeder Apotheke mit Leichtigkeit gelingt und die hohe Qualität und Leistung der Kapseln sicher gewährleistet werden kann. Die Produktlinie besteht aus sechs spezifischen Füllstoffmischungen.

- DiluCap Antoxi für oxidationsempfindliche APIs. Chemischer Stabilisator, antioxidativ. Reduziert die hydrophile und chemische Zersetzung.
- DiluCap Hygro für hygroskopische oder zerfließende APIs. Reduziert hygroskopisches, zerfließendes und eutektisches Verhalten.
- DiluCap OD für orodispersible APIs. Fördert die transmukosale Permeation.
- DiluCap SLD für lösliche APIs Klasse I und III. Fördert die Desintegration ohne negativen Einfluss auf die Löslichkeit.
- DiluCap PSD für schlecht lösliche APIs Klasse II und IV. Fördert die Desintegration und Löslichkeit.
- DiluCap SR: Für APIs mit veränderter Freisetzung (verzögerte Freisetzung). Reduziert die Desintegration und Freisetzungsrate des APIs. Beugt Plasmaspitzen vor.

Mit den DiluCap-Kapselfüllstoffen bietet Fagron eine wissenschaftlich fundierte Produktlinie mit bewährter Funktionalität, die Zeit bei der Herstellung einspart (Verringerung der Vorarbeit und der Anzahl an zu lagernden Produkten) und die Wirksamkeit und Sicherheit oraler Kapselformulierungen garantiert.

DiluCap Vorteile:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Verhindert die Trennung von API und Hilfsstoffen• Erhält die Stabilität des APIs• Erleichterte Partikelverteilung und dadurch verbesserte Dosiergenauigkeit• Anpassbarkeit der Löslichkeit und Bioverfügbarkeit des APIs• Gute Fließeigenschaften• Ohne Allergenen wie Lactose, Gluten, Soja und anderen | <ul style="list-style-type: none">• Geprüfte Funktion• Kein Bedarf an weiteren Hilfsstoffen• Entwickelt nach pharmazeutischen Klassifikationen• Physiologisch inert• Reduziert Herstellungskosten und -aufwand• Reproduzierbare Ergebnisse von Charge zu Charge |
|---|--|

DiluCap Antoxi

Fließfähigkeiten:

Produkt	DiluCap Antoxi
Schüttdichte (g/ml)	0,462
Stampfdichte (g/ml)	0,5429
Carr-Index (%)	14,9
Fließverhalten	Frei fließend
Schüttwinkel (°)	35,15
Fließverhalten	gut

Stabilitätsstudien:

Die Proben wurden in einer Klimakammer für 32 Tage bei 55°C und 75% RH für eine beschleunigte Stabilitätsstudie gelagert, was eine Lagerung von 186 Tagen bei Raumtemperatur (RT) simuliert (27).

Die Quantifizierung der Wirkstoffe erfolgte nach der USP-Methode (Unteres Limit (90,0% NLT), oberes Limit NMT (110,0%)):

- Ketoconazol 200 mg: HPLC mit UV-Detektor 225 nm.
3,9 mm x 30 cm Säule, 5 µm-Packung L1. Durchflussrate: 3 ml/min. Injektionsvolumen: 20 µl.

DiluCap Antoxi liefert solide Stabilitätsdaten.

In der Untersuchung wurde Lagerungsbedingungen von 186 Tagen bei RT simuliert.

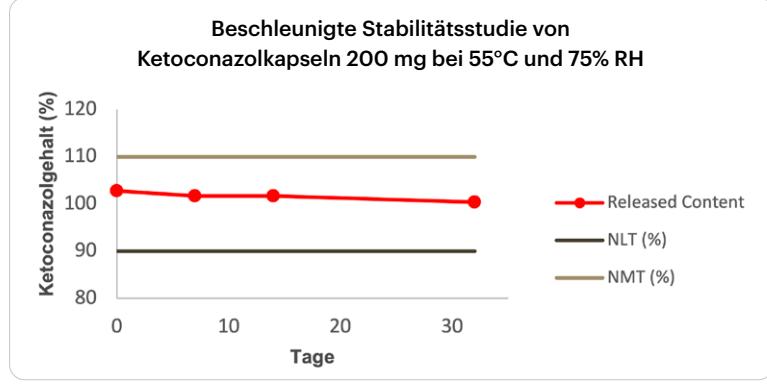


Abbildung 1: Ketoconazolegehalt

Studienvergleich der beschleunigten Stabilitätsuntersuchung von DiluCap Antoxi mit Captopril zur Untersuchung des ZL mit Captopril und Cellulosebasierten Kapselhüllstoffen:

In der Studie der ZL wurde Captopril mit mikrokristalliner Cellulose in verschiedenen Kapselhüllen verkapselt und der Gehalt regelmäßig über 180 Tage untersucht.

In der beschleunigten Stabilitätsstudie von Fagron wurden Proben wurden in einer Klimakammer für 32 Tage bei 55 °C und 75 % RH gelagert, was eine Lagerung von 186 Tagen bei Raumtemperatur (RT) simuliert (27).

Die Quantifizierung der Wirkstoffe erfolgte nach der USP-Methode (Unteres Limit (90,0% NLT), oberes Limit NMT (110,0%)): Captopril 50 mg: HPLC mit UV-Detektor 220 nm. 4,6 mm x 25 cm Säule, 5 µm-Packung L1. Durchflussrate: 1 ml/min. Injektionsvolumen: 20 µl.

Die ZL-Studie30 zeigt auf, dass der Gehalt an Captopril mit mikrokristalliner Cellulose in verschiedenen Kapselhüllen nach durchschnittlich 100 Tagen auf ca. 90% absinkt. Dem gegenüber steht DiluCap Antoxi, welches auch auf mikrokristalliner Cellulose basiert und in der beschleunigten Untersuchung eine errechnete Stabilität von 186 Tagen bei einem Gehalt von > 95% aufweist.

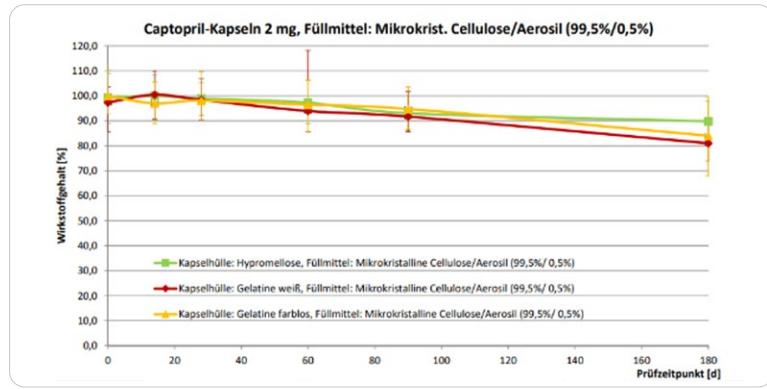


Abbildung 2

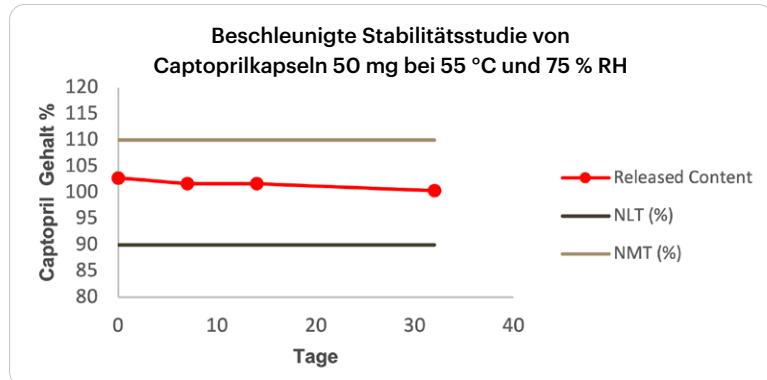


Abbildung 3: Captoprilgehalt im Vergleich – ZL Studie und beschleunigte Analyse mit DiluCap

DiluCap Hygro

Fließfähigkeiten:

Produkt	DiluCap Hygro
Schüttdichte (g/ml)	0,4971
Stampfdichte (g/ml)	0,58
Carr-Index (%)	14,29
Fließverhalten	Frei fließend
Schüttwinkel (°)	31,83
Fließverhalten	gut

Stabilitätsstudien:

Bewertung der Hygroskopizität:

Wasseraufnahme und Gleichgewichtsfeuchte

Abbildungen 4 + 5 zeigen die Unterschiede der Wasseraufnahme von verschiedenen Stoffen mit und ohne Zusatz von DiluCap Hygro in verschiedenen Feuchtigkeitsbedingungen.

In allen Bedingungen konnte die Wasseraufnahme reduziert werden.

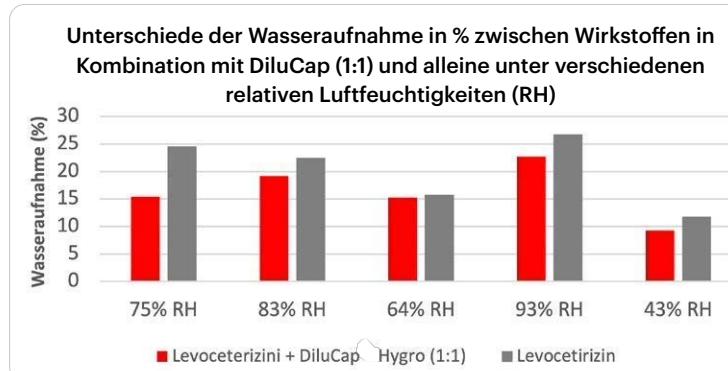


Abbildung 4

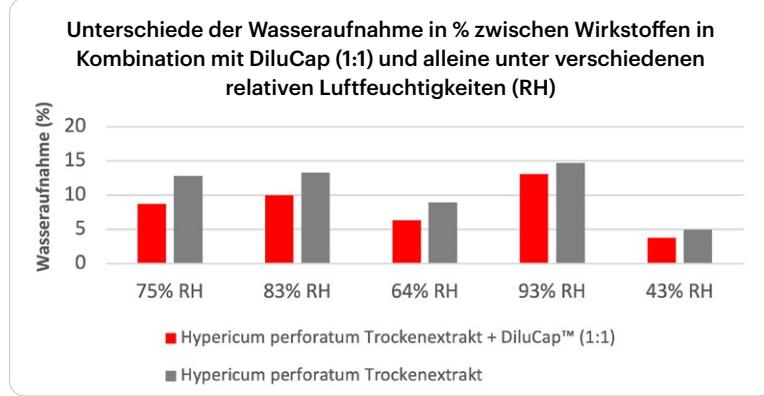


Abbildung 5

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Wasseraufnahme über eine 180 stündige Beobachtungsphase von Ranitidin-HCl und der Mischung von Ranitidin-HCl mit DiluCap Hygro (1:1).

Es wird deutlich, dass die Wasseraufnahme durch den Zusatz von DiluCap Hygro stark reduziert werden kann und diese auch nach ca. 75h konstant bleibt.

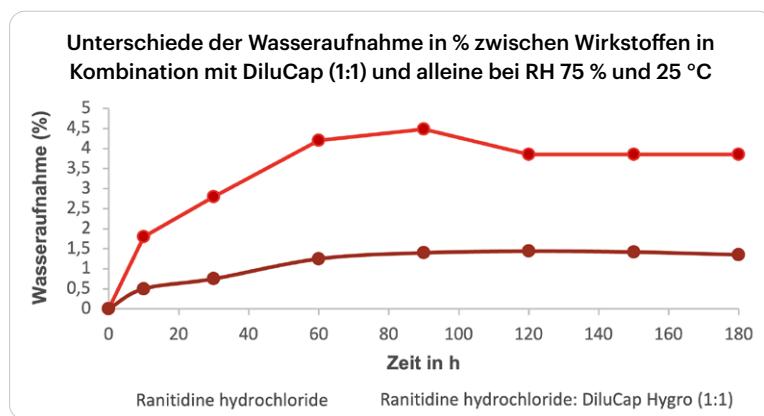


Abbildung 6

DiluCap SR + SLD + PSD

Fließfähigkeiten:

Produkt	DiluCap SR	DiluCap SLD	DiluCap PSD
Schüttdichte (g/ml)	0,3833	0,5045	0,4765
Stampfdichte (g/ml)	0,4815	0,5766	0,5319
Carr-Index (%)	20,39	12,5	10,41
Fließverhalten	Gut	Frei fließend	Frei fließend
Schüttwinkel (°)	32,17	28,89	31,83
Fließverhalten	gut	Gut	gut

Stabilitätsstudien:

Biopharmazeutische Studien:

Löslichkeitsprofile

Einer der wichtigsten Faktoren der Kapselfüllstoffe ist ihr Einfluss auf die biopharmazeutischen Eigenschaften im fertigen Produkt, besonders dem Löslichkeitsprofil. Abbildungen 7-11 zeigen verschiedene Löslichkeitsprofile für DiluCap SLD, DiluCap PSD und DiluCap SR mit den entsprechenden Wirkstoffen und Methoden gemäß USP (Details und Zuordnung siehe Tabelle 4).

Alle DiluCap Füllstoffe liefern adäquate Löslichkeitsprofile.

- **DiluCap SLD: Amlodipin-Besilat 5 mg; Doxazosin-Mesilat 4 mg.**
- **DiluCap PSD: Furosemid 40 mg; Carbamazepin 200 mg.**
- **DiluCap SR: Diclofenac-Natrium 50 mg.**

	Medium	Rührtempo	Zeit	Messmethode	Analytische Wellenlänge
Amlodipin-Besilat 5 mg (a) Abbildung 7					
DiluCap SLD	0,01 N Salzsäure, 500 ml	75 rpm	30 min	UV	239 nm
	Doxazosin-Mesilat 4 mg (b) Abbildung 8				
DiluCap PSD	0,01 N Salzsäure, 900 ml	50 rpm	30 min	UV	246 nm
	Furosemid 40 mg (c) Abbildung 9				
DiluCap PSD	pH 5,8 Phosphatpuffer, 900 ml	50 rpm	60 min	UV	274 nm
	Carbamazepin 200 mg (d) Abbildung 10				
DiluCap SR	1% Natriumlaurysulfat, 900 ml	75 rpm	60 min	UV	288 nm
	Diclofenac-Natrium (Verzögerte Freisetzung) 50 mg (e) Abbildung 11				
DiluCap SR	0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,5; 900 ml	50 rpm	1, 2, 6, 10 h	UV	276 nm

DiluCap SR + SLD + PSD

Abbildungen

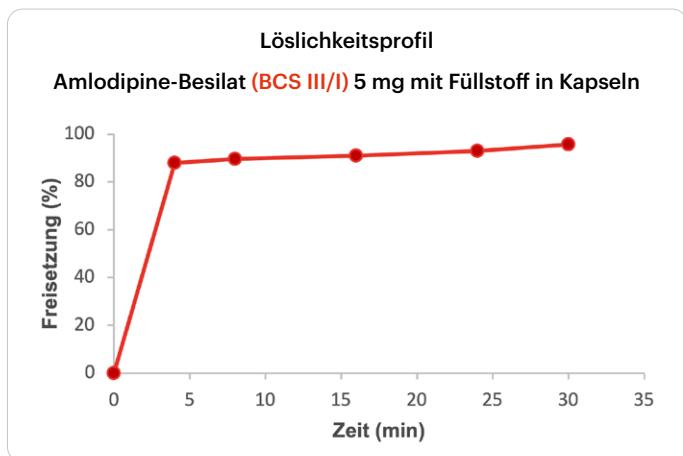


Abbildung 7

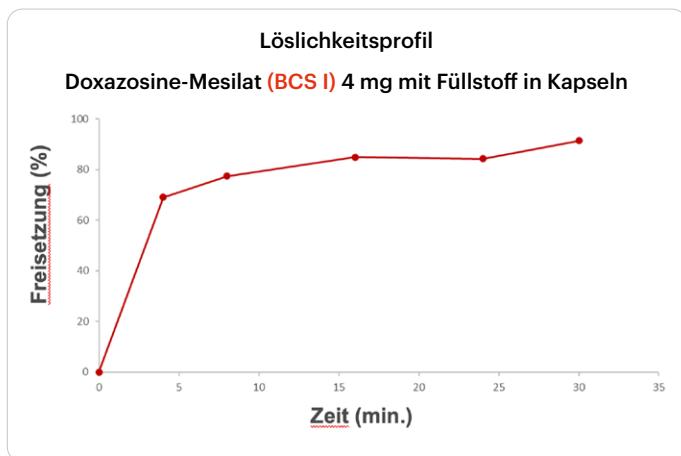


Abbildung 8

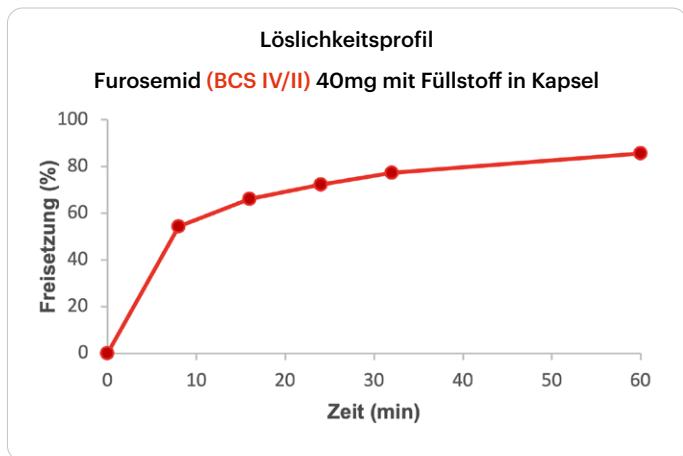


Abbildung 9

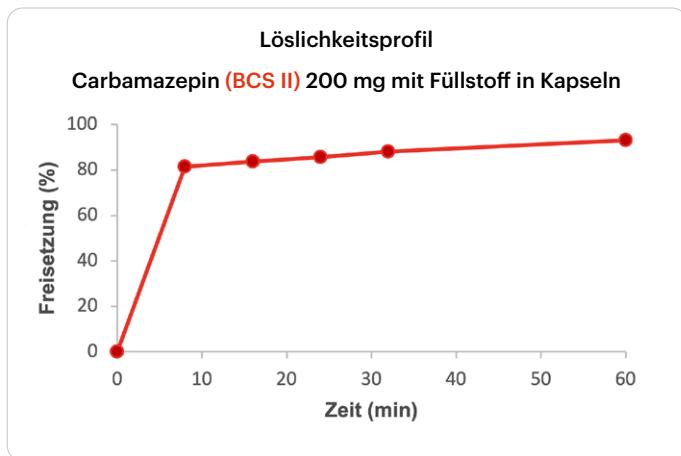


Abbildung 10

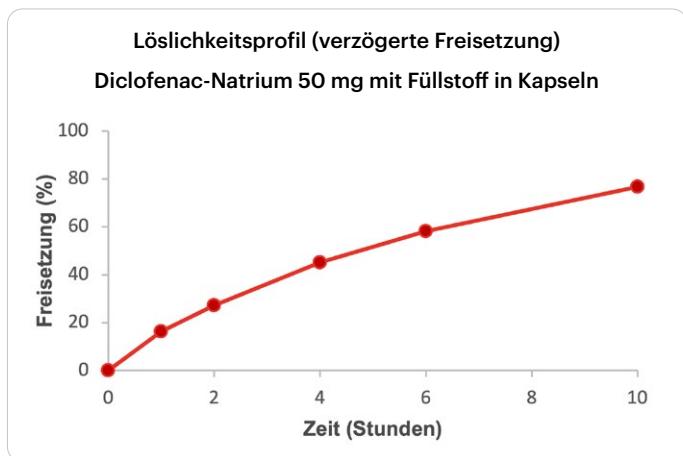


Abbildung 11

DiluCap OD

Fließfähigkeiten:

Produkt	DiluCap OD
Schüttdichte (g/ml)	0,4463
Stampfdichte (g/ml)	0,4892
Carr-Index (%)	8,8
Fließverhalten	Frei fließend
Schüttwinkel (°)	28,72
Fließverhalten	Gut

Stabilitätsstudien:

Bewertung der Hygroskopizität:

DiluCap OD wird als nicht-hygroskopisch eingestuft! Entsprechende Daten sind in Tabelle 6 zu finden (Klasse I der EMC-Klassifizierung).

Luftfeuchtigkeit	EMC für DiluCap OD
33% RH	0,25%
43% RH	0,42%
64% RH	0,32%
83% RH	0,04%
93% RH	<0,01%

RH= relative Feuchtigkeit; EMC= Gleichgewichtsfeuchte

Fazit:

Die Untersuchungen der DiluCap Produktlinie zeigte, dass alle Produkte geeignete Fließeigenschaften, hygroskopisches Verhalten, Biopharmazeutische Performance und Stabilität aufweisen. Die wissenschaftlich basierten und geprüften Kapselfüllstoffe von Fagron können bei der Herstellung von festen Arzneiformen Zeit und Aufwand reduzieren und dabei die Effektivität und Sicherheit der Hartkapseln gewährleisten.

DiluCap

Studienbericht

Quellen:

1. Vaithianathan S, Haidar SH, Zhang X et al. Effect of common excipients on the oral drug absorption of Biopharmaceutics Classification System Class 3 Drugs cimetidine and acyclovir. *J Pharm Sci.* 2016; 105(2): 996-1005.
2. Debont N, Dahan A. Applications of polymers as pharmaceutical excipients in solid oral dosage forms. *Med Res Rev.* 2017; 37(1): 52-97.
3. Schulze JD, Ashiru DA, Khela MK et al. Impact of formulation excipients on human intestinal transit. *J Pharm Pharmacol.* 2006; 58(6): 821-825.
4. Saigal N, Baboota S, Ahuja A et al. Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research. *J Young Pharm.* 2009; 1(1): 6-12.
5. Naidoo NT. Formulation and processing factors affecting the disintegration of hard-shell gelatin capsules. *Drug Dev Indust Pharmacy.* 1989; 15(9): 1329-1339.
6. Marianni B, Polonini H, Oliveira MA. Ensuring homogeneity in powder mixtures for pharmaceuticals and dietary supplements: Evaluation of a 3-axis mixing equipment. *Pharmaceutics.* 2021; 13(4): 563.
7. Llabrés M, Vila JL, Martínez Pacheco R. Quantification of the effect of excipients on bioavailability by means of response surfaces III: In vivo-In vitro correlations. *J Pharm Sci.* 1982; 71(8): 930-932.
8. van der Merwe J, Steenkamp J, Steyn D. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics.* 2020; 12(5): 393.
9. Narang AS, Panakanti R. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. *Pharm Res.* 2012; 29(10): 2639-2659.
10. Ferreira AO, Brandão MA, Polonini HC. Practical Guide To the Compounding Pharmacy. 5th ed.; 2018.
11. Weiner ML, Kotkoskie LA, eds. Excipient Toxicity and Safety. Vol 123. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999.
12. Osterberg RE, Demerlis CC, Hobson DW et al. Trends in excipient safety evaluation. *Int J Toxicol.* 2011; 30(6): 600-610.
13. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco.* 2003; 58(8): 541-550.
14. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995; 12(3): 413-420.
15. Silva DA, Davies N, Löbenberg R. Are Excipients Inert? Phenytoin Pharmaceutical Investigations with New Incompatibility Insights. *J Pharm Pharm Sci.* 2018; 21(1s): 29745.
16. Zur E. Compounding slow-release capsules: A comprehensive review and an Excel spreadsheet for faster calculations of excipients. *IJPC.* 2013; 17(1): 10-22.
17. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Farmaco.* 1999; 54(1-2): 1-14.
18. Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J Pharm Sci.* 2004; 93(11): 2746-2754.
19. Staniforth JN, Rees JE, Lai FK et al. Determination of interparticulate forces in ordered powder mixes. *J Pharm Pharmacol.* 1981; 33(8): 485-490.
20. Staniforth JN, Rees JE, Lai FK et al. Interparticle forces in binary and ternary ordered powder mixes. *J Pharm Pharmacol.* 1982; 34(3): 141-145.
21. Umprayn K, Mendes RW. Hygroscopicity and moisture adsorption kinetics of pharmaceutical solids: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1987; 13(4-5): 653- 593.
22. López-Solís J, Villafuerte-Robles L. Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin/ Pharmatose DCL 11 tablets. *Int J Pharm.* 2001; 216(1-2): 127-135.
23. Callahan JC, Cleary GW, Elefant M et al. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1982; 8(3): 355-369.
24. Geldart D, Abdullah EC, Hassanpour A et al. Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuology.* 2006; 4(3-4): 104-107.
25. Emery E, Oliver J, Pugsley T et al. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technology.* 2009; 189(3): 409- 415.
26. United States Pharmacopeial Convention, Inc. United States Pharmacopeia–National Formulary. Rockwell, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Current Edition.
27. NEN - Royal Netherlands Standardization Institute. Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices. ASTM F1980-07. Netherlands: NEN; 2011.
28. Ph.Eur. 10. Ausgabe, Grundwerk 2020 [10.0/2.09.36.00] Seite 530-534 – Fließverhalten von Pulvern
29. DAC/NRF, Govi-Verlag 2022
30. https://dacrnf.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/user_upload/bilder/zl/stabilitaet_captopril/stabilitaet-captopril-kapseln-cellulose.pdf