

## Captopril-Kapseln 2 mg – Wirkstoffabbau in Kapselhüllen aus Gelatine

Instabilitäten und Inkompatibilitäten des Wirkstoffs Captopril mit verschiedenen Füllmitteln sind bereits seit längerem bekannt. Laut dem DAC/NRF-Rezepturhinweis »Captopril« ist bei der Verarbeitung mit den Füllstoffen Mannitol und Mikrokristalliner Cellulose die Aufbrauchsfrist zu begrenzen. Bisher mangelte es jedoch an validen Daten zum Ausmaß der Stabilitätsprobleme und damit auch zur Festlegung der jeweiligen Aufbrauchsfrist.

### Studiendesign

In einer vergleichenden Studie wurden Captopril-Kapseln in einer Dosierung von 2 mg mit verschiedenen Kombinationen an Kapselhüllen und –füllmitteln hergestellt. Verwendet wurden Kapselhüllen der Größe 1 aus Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose) in opaker/weißer Farbe sowie aus Gelatine in opaker/weißer Farbe und farbloser Gelatine. Als Kapselfüllstoffe wurden 0,5%-ige Aerosil®-Mischungen der Füllstoffe Mannitol 35 (der Firma Caelo), Lactose-Monohydrat (der Firma Caelo, im Folgenden als Lactose bezeichnet) und Mikrokristalliner Cellulose (der Firma Fagron) verwendet. Pro Kombination wurden drei Kapselansätze gefertigt und die Kapseln in Weithalsgläsern bei 25 °C und 60 % relativer Feuchte über einen Zeitraum von sechs Monaten gelagert. Zu jedem Prüfzeitpunkt wurden zehn Kapseln pro Probe geöffnet und mit der Kapselhülle analysiert. Hierzu wurde eine ZL-validierte HPLC-UV-Analytik genutzt. Der ermittelte Wirkstoffgehalt (bezogen auf den deklarierten Wirkstoffgehalt) wurde dabei als Mittelwert aus insgesamt 30 geprüften Kapseln pro Kombination (je zehn Kapseln aus drei Proben) aus Kapselhülle und -füllmittel gewonnen (siehe Tabelle 1 bis 3). Die analytische Untersuchung erfolgte über sechs Monate.

Tabelle 1: Mittlerer Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln 2 mg mit dem Füllmittel Mannitol/Aerosil®

<b>Füllmittel: Mannitol/Aerosil® (99,5%/0,5%)</b>	<b>Startzeitpunkt</b>	<b>28 Tage (4 Wochen)</b>	<b>90 Tage (3 Monate)</b>	<b>180 Tage (6 Monate)</b>
Kapselhülle: Hypromellose	103,7 %	105,7 %	101,9 %	97,9 %
Kapselhülle: Gelatine weiß	105,2 %	101,0 %	89,9 %	64,0 %
Kapselhülle: Gelatine farblos	104,7 %	102,1 %	88,3 %	66,9 %

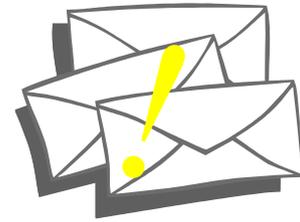
Tabelle 2: Mittlerer Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln 2 mg mit dem Füllmittel Lactose/Aerosil®

<b>Füllmittel: Lactose/Aerosil® (99,5%/0,5%)</b>	<b>Startzeitpunkt</b>	<b>28 Tage (4 Wochen)</b>	<b>90 Tage (3 Monate)</b>	<b>180 Tage (6 Monate)</b>
Kapselhülle: Hypromellose	102,0 %	102,9 %	103,6 %	100,7 %
Kapselhülle: Gelatine weiß	102,9 %	104,6 %	102,1 %	93,2 %
Kapselhülle: Gelatine farblos	105,0 %	102,9 %	99,2 %	90,9 %

Tabelle 3: Mittlerer Wirkstoffgehalt von 30 Captopril-Kapseln mit dem Füllmittel Mikrokristalline Cellulose/Aerosil®

<b>Füllmittel: Mikrokristalline Cellulose/ Aerosil® (99,5%/0,5%)</b>	<b>Startzeitpunkt</b>	<b>28 Tage (4 Wochen)</b>	<b>90 Tage (3 Monate)</b>	<b>180 Tage (6 Monate)</b>
Kapselhülle: Hypromellose	99,3 %	98,9 %	93,0 %	89,8 %
Kapselhülle: Gelatine weiß	97,3 %	98,4 %	91,7 %	81,0 %
Kapselhülle: Gelatine farblos	99,9 %	98,1 %	94,7 %	84,0 %

Diese Veröffentlichung darf ohne Zustimmung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker auch nicht auszugsweise vervielfältigt werden.



**Captopril-Kapseln 2 mg –  
Wirkstoffabbau in Kapselhüllen aus Gelatine**

**Ergebnisse**

Die erhaltenen Gehaltswerte zeigen einen deutlichen Wirkstoffabbau des Captoprils in den Kapseln, die mit dem Füllmittel aus Mannitol und mit Kapselhüllen aus Gelatine hergestellt wurden (siehe Abbildung 1). Dagegen besteht in Cellulose-Kapselhüllen eine deutlich bessere Stabilität, hier konnte auch nach sechs Monaten noch ein konstanter Wirkstoffgehalt in den Kapseln gefunden werden. Daher sollte die Haltbarkeit von Kapseln mit dem Füllmittel aus Mannitol bei Verwendung von Gelatinehüllen deutlich reduziert oder besser auf Hypromellose-Kapselhüllen ausgewichen werden.

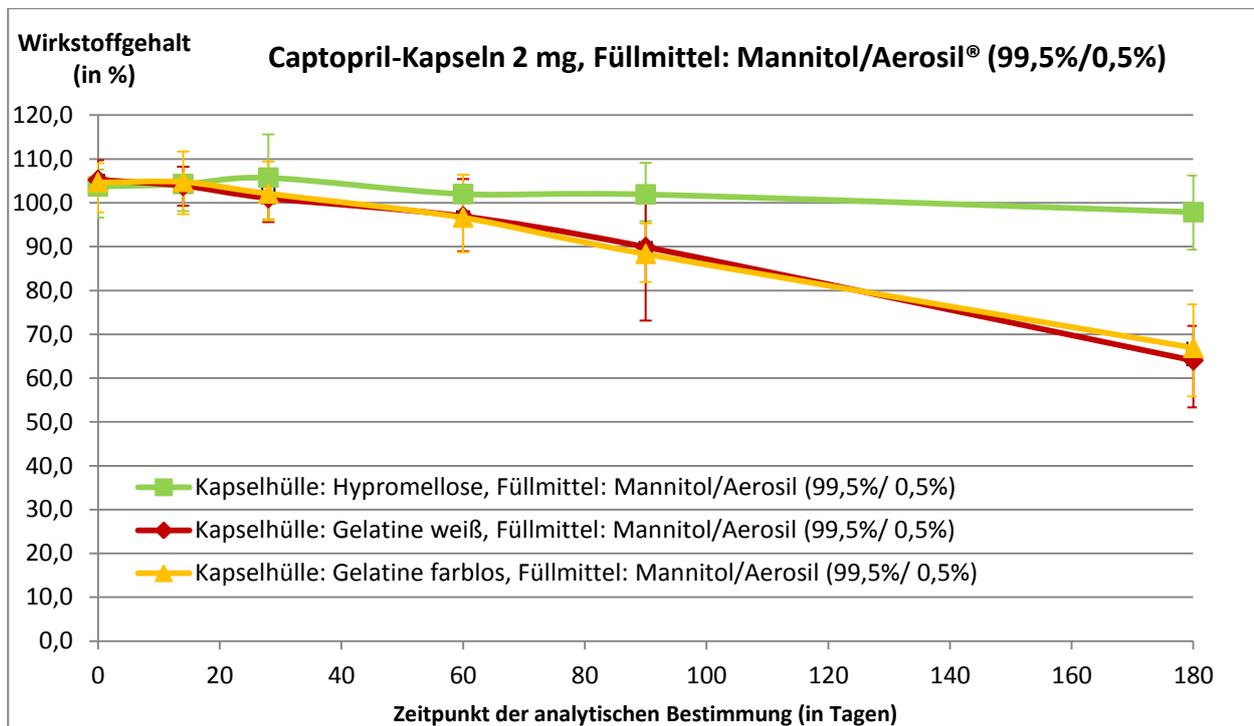
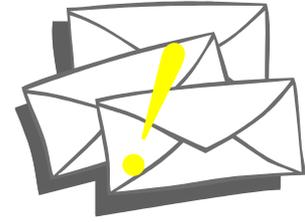


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des Wirkstoffgehalts von Captopril-Kapseln 2 mg mit Mannitol/Aerosil®

Mit dem Füllmittel aus Lactose kann eine deutlich bessere Stabilität der Captopril-Kapseln 2 mg in den verschiedenen Hüllenmaterialien erzielt werden. Dennoch ist auch hier ein Wirkstoffabbau des Captopril über den Zeitraum von sechs Monaten in Gelatinehüllen zu beobachten. Daher sollte bei dem Füllmittel aus Lactose die Aufbrauchsfrist in Gelatine-Kapselhüllen auf drei Monate begrenzt werden. Bei der Verwendung von Hypromellose-Kapselhüllen zeigt sich analog zum Füllmittel aus Mannitol auch bei Lactose eine ausreichende Stabilität über sechs Monate.

Bei der Verwendung von Mikrokristalliner Cellulose konnte ein Wirkstoffabbau über die Lagerung von sechs Monaten beobachtet werden. Die Verringerung des Gehalts erfolgte unabhängig von der Kapselhülle. Sowohl bei Cellulose- als auch bei Gelatinehüllen lag der durchschnittliche Wirkstoffgehalt von 30 Kapseln nach sechs Monaten unter 90 %. Da bereits zum Prüfzeitpunkt von drei Monaten ein reduzierter Wirkstoffgehalt festgestellt wurde, sollte die Haltbarkeit bei der Verwendung von



## Captopril-Kapseln 2 mg – Wirkstoffabbau in Kapselhüllen aus Gelatine

Mikrokristalliner Cellulose als Füllmittel auf vier Wochen begrenzt oder besser auf alternative Füllmittel zurückgegriffen werden.

### Fazit

Die Aufbrauchsfrist ist bei Captopril-Kapseln 2 mg je nach verwendeter Kapselhülle und Kapselfüllstoff entsprechend anzupassen (siehe Tabelle 4). Die höchste Stabilität wird bei der Verarbeitung von Captopril mit den Füllmitteln Mannitol und Lactose in Hypromellose-Kapselhüllen erreicht. Sofern Kapselhüllen aus Gelatine ausdrücklich vorgesehen sind, sollte möglichst Lactose als Füllmittel ausgewählt und die Haltbarkeit begrenzt werden. Auf die Verwendung von Mikrokristalliner Cellulose als Füllmittel sollte unabhängig von der Kapselhülle möglichst verzichtet werden. Die erhaltenen Ergebnisse für Captopril-Kapseln in einer Dosierung von 2 mg sind nicht ohne Einschränkung auf andere pädiatrischen Dosierungen übertragbar. Instabilitäten und Inkompatibilitäten sind auch bei abweichenden Dosierungen möglich.

Tabelle 4: Empfohlene Aufbrauchsfristen

Füllmittel	Mannitol/ Aerosil®	Lactose/ Aerosil®	Mikrokristalline Cellulose/ Aerosil®
Kapselhülle: Hypromellose	Ein Jahr gemäß Tabelle I.4.2.1. des DAC/NRF*	Ein Jahr gemäß Tabelle I.4.2.1. des DAC/NRF*	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel
Kapselhülle: Gelatine weiß	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel	3 Monate	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel
Kapselhülle: Gelatine farblos	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel	3 Monate	4 Wochen oder Ausweichen auf alternatives Füllmittel

\*Auf Basis der erhaltenen Stabilitätsdaten ist von einer weitergehenden Stabilität von bis zu einem Jahr gemäß den in Tabelle I.4.2.1. des DAC/NRF empfohlenen Aufbrauchsfristen auszugehen.

