

DIE QUAL DER WAHL? UPDATE SUSPENSIONSGRUNDLAGEN



Zeitachse



1995

2001

2005

2007

2013

2015

2018

2021

Suspensionsgrundlagen

- InOrpha[®]
- Ora-Plus[®], Ora-Sweet[®], Ora-Blend[®]
- SyrSpend[®], SyrSpend[®] SF NEO
- Grundlage für Suspensionen NRF
- Basissuspensionsmedium



InOrpha®



InOrpha®

- Aromatisiertes Suspensionsvehikel für die Formulierung von oralen Lösungen und Suspensionen
 - pH-Wert 4,7 gepuffert, süßes Karamellaroma,
 - Osmolarität von 170 mOsm/kg
 - Verwendung unverdünnt oder in Kombination mit Wasser
- Zusammensetzung
 - Gereinigtes Wasser, Glycerol, Hydroxyethylcellulose, Citronensäure, Natriumcitrat, Bitterblocker, Karamellaroma, Sucralose, Kaliumsorbat
- Konservierung
 - Kaliumsorbat / Citronensäure

InOrpha[®]

Vorteile

- Geringe Osmolarität

Nachteile

- Wenig Daten zum Einsatz von Sucralose in der Pädiatrie
- Wenige Daten zur Stabilität
- Direktvertrieb
- Keine Herstellung in der Apotheke bei Lieferengpässen möglich

InOrpha®

Haltbarkeitsdaten für insgesamt 18 Wirkstoffe, z.B.

Captopril	1 mg/mL	14 jours à +4°C	Poster SNPHPU Ajaccio (09/2012) Poster ESCP Barcelone (10/2012)
Captopril (+EDTA 1mg/mL)	1 mg/mL	60 jours à +4°C	Poster SNPHPU Ajaccio (09/2012) Poster ESCP Barcelone (10/2012)
Clonidine (chlorhydrate de)	10 µg/mL	60 jours, soit 30 jours avec ouverture quotidienne après 30 jours de stockage entre +2°C et +8°C	Poster Hopipharm Nancy (05/2017) Pharm Dev Technol. 2018 Dec;23(10):1067-1076
Hydrochlorothiazide	2 mg/mL	3 mois à +4°C	Poster APHIF Paris (2014)
Mélatonine	2 mg/mL	3 mois à +25°C	Poster ESCP Prague (10/2013) Eur J Hosp Pharm 2015;22:89-93
Miglustat Zavesca® (miglustat 100 mg), gélules	5 mg/mL 20 mg/mL	28 jours à +4°C	Drug Des Devel Ther. 2015 Jan 17;9:561-6
Morphine	1 mg/mL	8 semaines entre +2°C et +8°C	Poster EuPFI Antwerp (09/2015)
Nicardipine (chlorhydrate de) (+Polysorbate 80)	2 mg/mL	90 jours à +4°C et +25°C	Eur J Pharm Sci. 2021 May 1;160:105738
Pentobarbital sodique	25 mg/mL	60 jours à +4°C et à +22°C	Ann Pharmacother. 2016 Mar;50(3):245-6
Sildénafil (citrate de)	2,5 mg/mL 5 mg/mL	90 jours à +4°C et à +25°C	-

Daten mit Stand 05 / 2021 wurden von der Fa. Inresa zur Verfügung gestellt.

Ora-Produkte



<https://www.medisca.com/de>

Ora-Produkte

- Ora-Plus
 - Suspensionshilfsmittel
Gereinigtes Wasser, Mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Xanthan, Carrageen, Calciumsulfat, Trinatriumphosphat, Citronensäure, Natriumphosphat, Dimeticon, Methylparaben, Kaliumsorbat
- Ora-Sweet
 - Süßungsmittel
Gereinigtes Wasser, Saccharose, Glycerin, Sorbitol, Aroma, Citronensäure, Natriumphosphat, Methylparaben, Kaliumsorbat
- Ora-Blend
 - 1:1-Mischung der beiden
- „SF = sugarfree“-Varianten enthalten zusätzlich Propylparaben

Ora-Produkte

Vorteile

- Breiter Einsatz in den USA, daher viele Stabilitätsdaten vorhanden
- Ein großer Teil der internationalen Publikationen zu oralen Suspensionen hat damit gearbeitet
- Konservierung mit Methylparaben und Kaliumsorbat

Nachteile

- Verfügbarkeit
- Sehr hohe Osmolarität
- Zusatz von Aromastoffen
- Sehr komplexe Zusammensetzung, dadurch werden Stabilitätstest schwierig
- Hohes Interaktionspotential mit dem Wirkstoff
- Keine Herstellung in der Apotheke bei Lieferengpässen möglich

SyrSpend®



SyrSpend® SF (flüssige Varianten)



SyrSpend® SF (Pulvervarianten)

SyrSpend®

- SyrSpend® SF flüssig
 - Gereinigtes Wasser, modifizierte Maisstärke, Natriumcitrat, Citronensäure, Sucralose, Natriumbenzoat, Äpfelsäure, Simethicon
- SyrSpend® SF NEO Pulver
 - Modifizierte Maisstärke, Natriumcitrat, Kaliumsorbat, Citronensäure, Sucralose
- SyrSpend® SF Pulver
 - Modifizierte Maisstärke, Natriumcitrat, Citronensäure, Sucralose
- SyrSpend® Alka Pulver
 - Modifizierte Maisstärke, Calciumcarbonat, Sucralose

SyrSpend®

Vorteile

- Sehr große Kompatibilitätstabelle
- Geringe Osmolarität
- Gute Verfügbarkeit über den Großhandel
- Einfacher Übergang vom KH zur ambulanten Versorgung

Nachteile

- Wenig Daten zum Einsatz von Sucralose in der Pädiatrie
- Lieferschwierigkeiten in der Vergangenheit
- Keine Herstellung in der Apotheke bei Lieferengpässen möglich
- Mikrobiologische Qualität der unkonservierten Varianten

SyrSpend[®] PH4 NEO

Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Stabilität

Auswahl der Wirkstoffe aufgrund der bekannten Reaktivität von Sorbinsäure

- Neigung zur nukleophilen Konjugation
- Oxidation / Reduktion

SyrSpend® PH4 NEO

Mikrobiologische Stabilität

Durchführung mikrobiologischer Studien zur Simulation der realen Nutzung nach Rekonstitution mit Aqua purificata und Lagerung 60 Tage bei 40°. Testung gemäß USP 51 auf antimikrobielle Wirksamkeit.

- Keine toxischen Abbauprodukte
- Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke

SyrSpend® PH4 NEO

Untersuchung zur Rheologie

Effinger A., Ziffels S. Choice of Suspending Vehicle for a Pediatric Fit-for-Purpose Formulation. Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmaceuticalR&D, Basel, Switzerland

Table 1: Characteristics of compound A

	Attribute	Value
Solubility	Water	0.74 mg/mL
	pH 1	26.0 mg/mL
	pH 6.5	0.8 mg/mL
	pK _a (free base)	8.85

Table 2: Particle size distribution, pH and viscosity of constituted suspensions

Suspending Vehicle	pH	Viscosity (mPa*s)*	Particle Size Distribution (µm)		
			d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀
Syrspend SF pH4 <i>liquid</i>	4.2	235	26	43	67
Syrspend SF pH4 <i>powder</i>	4.2	833	21	74	223
Hipp Frucht Plus	4.2	36	NA	NA	NA

*Viscosity values measured at shear rate of 10 s⁻¹

SyrSpend® PH4 NEO

Untersuchung zur Gleichförmigkeit des Gehalts (nach USP)

E. Dijkers, H. Polonini und A.O. Ferreira. Always the Right Dose? Content Uniformity in Over 100 Different Formulations Tested. Int J Pharm Compd. 2020 Sept-Okt;24(5):408-412.

- Untersuchung von 104 Rezepturen mit 89 verschiedenen API's
- Hypothese: SyrSpend SF kann die Gleichförmigkeit der Dosis besser sicherstellen, als Arzneimittelzubereitungen in Kapselform (gemäß Forschungsliteratur)
- u.a. ".....Neuman et al. nahmen Stichproben von Hydrocortison-Zubereitungen in Kapselform, die deutschen Kindern mit angeborener Nebennierenhyperplasie verschrieben wurden. Eine HPLC-Analyse der 56 Proben mit insgesamt 1125 Kapseln ergab eine unzureichende Gleichförmigkeit des Nettogewichts sowie des Wirkstoffgehalts bei 21,4 % der Proben."

Süßstoffe als Stoffwechselrisiko

Dtsch Arztebl 2018; 115(49): A-2294 / B-1879 / C-1853

TABELLE

In der EU zugelassene Zuckerersatzstoffe

Süßstoff	E-Nummer	Relative Süßkraft (Haushaltszucker = 1)	In der EU erlaubte Höchstmenge (mg/kg Körpergewicht)	In den USA erlaubte Höchstmenge (mg/kg Körpergewicht)
Acesulfam-K	E 950	130–200	9	15
Advantam	E 969	20 000–37 000	5	32,8
Aspartam	E 951	200	40	50
Cyclamat	E 952	30–50	7	Nicht zugelassen
Neohesperidin	E 959	400–600	5	Nicht zugelassen
Neotam	E 961	7 000–13 000	2	0,3
Saccharin	E 954	300–500	5	15
Sucralose	E 955	600	15	5
Steviolglycoside („Stevia“)	E 960	200–300	4	4
Thaumatin	E 957	2 000–3 000	Unbeschränkt	Nicht zugelassen

Quelle: abgeleitet nach Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ: Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutr J 2017; 16: 55.

Grundlage für Suspensionen NRF S.52



- Hydroxyethylcellulose 10 000
- Glucose-Monohydrat
- Kaliumsorbat
- Citronensäure
- Gereinigtes Wasser

Grundlage für Suspensionen NRF S.52

Vorteile

- Einfache Zusammensetzung ohne bedenkliche Inhaltsstoffe
- Geringe Osmolarität
- Firmenunabhängige entwickelte Grundlage
- Stammzubereitung aber auch schon fertig verfügbar
- Gute Verfügbarkeit über den Großhandel
- Herstellung in der Apotheke bei Lieferausfällen möglich
- Einfacher Übergang vom KH zur ambulanten Versorgung

Nachteil

- Bislang nur relativ wenige Stabilitätsdaten vorhanden

Langfristiges Ziel

- Ermittlung von Stabilitätsdaten dezentral durch verschiedene Krankenhausapotheken

Grundlage für Suspensionen NRF S.52

Bislang veröffentlichte Suspensionsmonographien

- Hydrocortison Suspension 1 mg/ml
- Hydrocortison Suspension 10 mg/ml
- Melatonin Suspension 2 mg/ml
- Sildenafil Suspension 10 mg/ml
- Spironolacton Suspension 5 mg/ml

Nur im Rezepturenfinder

- Paracetamol Suspension 40 mg/ml aus Rezeptursubstanz
Paracetamol Suspension 40 mg/ml aus Fertigarzneimittel

Grundlage für Suspensionen NRF S.52

Zusammensetzung der Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen (NRF S.52):

• Hydroxyethylcellulose 10.000	0,50 g	• Citronensäure	0,07 g
• Glucose-Monohydrat	11,00 g	• Gereinigtes Wasser	zu 100,00 g
• Kaliumsorbat	0,14 g		



Übersicht der ersten Stabilitätsdaten* – geprüft auf physikalische und chemische Stabilität:

Wirkstoff	Wirkstoff Konzentration	Hilfsstoff	Hilfsstoff Konzentration	Aufbrauchsfrist	Zusatzhinweise
Acetazolamid	25 mg/ml	Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg/ml	6 Wochen	Tabletten fein pulverisieren Alle 3 Pulver verrühren und Grundlage portionsweise einarbeiten Glasflasche
		Mikrokristalline Cellulose (100 µm)	5 mg/1 ml		
Amlodipin	1 mg/ml (bezogen auf Amlodipin)	Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg/ml	4 Wochen	Tabletten fein pulverisieren Alle Pulver verrühren und Grundlage portionsweise einarbeiten Lagerung im Kühlschrank, in PET-Flasche
		Mikrokristalline Cellulose (100 µm)	5 mg/1 ml		
Flecainidacetat	5 mg/ml (bezogen auf Flecainidacetat)	Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg/ml	6 Monate	Tabletten fein pulverisieren Alle Pulver verrühren und Grundlage portionsweise einarbeiten
		Mikrokristalline Cellulose (100 µm)	5 mg/1 ml		

Zum Vergleich

Basissuspensionsmedium

Glucosemonohydrat (Saccharose ADKA Basissuspensionsmedium)

Natriumchlorid

Citronensäure

Tragant

Wasser

Kaliumsorbat

Bruns C, Lemcke I. Herstellung und Analytik von oralen Liquida für die Pädiatrie. Krankenhauspharmazie. 2001;2:76–80.

Suspensionsgrundlagen im Vergleich (ZL)

	SyrSpend® SF flüssig	SyrSpend® SF PH 4 (Pulver)	SyrSpend® SF PH 4 NEO (Pulver)	InOrpha®	NRF S.52. (Caelo)	ADKA Basissuspensionsmedium
Erste Sedimentbildung	keine	ab Tag 2: circa 0,3 cm	ab Tag 2: circa 0,3 bis 0,4 cm	ab Tag 7: circa 0,1 cm	ab Tag 7: circa 0,1 cm	
Sedimenthöhe über 14 Tage	keine	konstant	konstant	konstant	konstant	keine
Sediment Lagerprobe	keine	circa 0,5 cm	0,4 bis 0,5 cm	0,1 cm	0,1 bis 0,2 cm	keine
Sedimenteigenschaften	-	fein, locker ringförmige Konzentrierung am äußeren Rand	fein, locker ringförmige Konzentrierung am äußeren Rand	einzelne Partikel/Agglomerate sichtbar, flächendeckend	einzelne Partikel/Agglomerate sichtbar, flächendeckend	-
Redispergierbarkeit	sehr gut	teilweise aufschüttelbar	teilweise aufschüttelbar	teilweise aufschüttelbar	teilweise aufschüttelbar	sehr gut
Sonstiges		mikrobieller Befall möglich				

Tabelle 2: Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Prüfungen auf Sedimentbildung und Redispergierbarkeit

<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/suspensionsgrundlagen-im-vergleich-127576/>

Suspensionsgrundlagen im Vergleich (ZL)

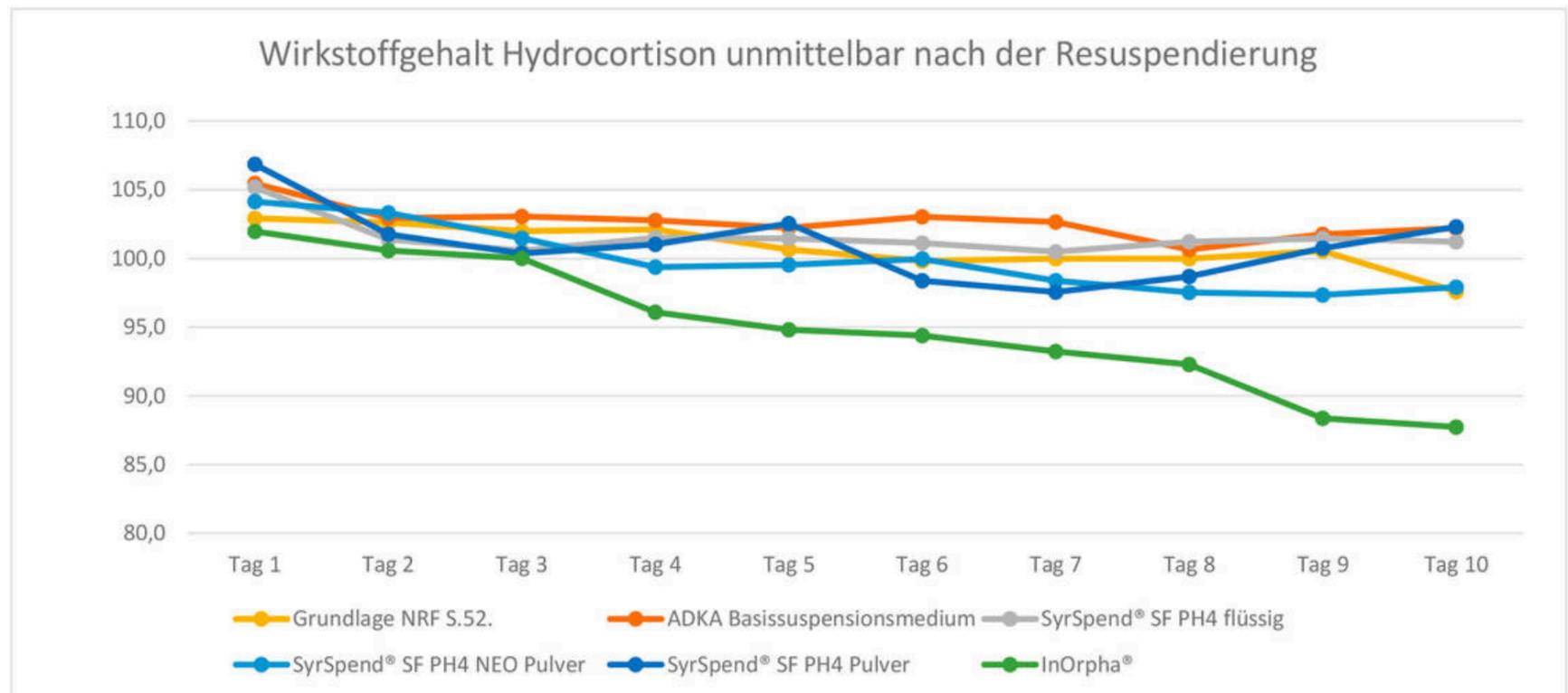


Abbildung 1: Stabilität der Hydrocortison-Suspension 1 mg/ml unmittelbar nach der Resuspendierung. (Die Prozentzahlen beziehen sich auf die deklarierte Konzentration.) / Foto: ZL

MÖGLICHER AUSBLICK

- Wiederaufnahme der Thematik in DAC / NRF Kommission.
- Breitere analytische Prüfungen und Optimierung der Rezepturen.



Die Kunst ist, einmal mehr aufzustehen,
als man umgeworfen wird.

Winston Churchill

