

## SUSPENSIONEN FÜR KINDER

### ENTWICKLUNG EINER SUSPENSIONSGRUNDLAGE



ADKA-Herstellsymposium  
Berlin, 18. Januar 2019

## Vor- und Nachteile oraler Suspensionen

+

- direkte Applikation möglich
- variable Dosierung möglich – eine Standard-Rezeptur/Konzentration für zahlreiche Kinder einsetzbar
- Herstellung in der Apotheke möglich

-

- Stabilität
- Konservierung
- (Geschmack)

## Bedeutende Parameter

- Partikelgröße der inneren Phase
- Viskosität der äußeren Phase
- Ausbildung von Grenzflächenfilmen
- Van-der-Waals-Anziehungskräfte
- Elektrostatische Abstoßung der Partikel

## Stokesches Gesetz

$$v = \frac{2 * r^2 * (\rho_1 - \rho_2) * g}{9 * \eta}$$

v = Sedimentationsgeschwindigkeit der inneren Phase  
r = Radius der dispergierten Phase  
 $\rho_1$  = Dichte der äußeren Phase  
 $\rho_2$  = Dichte der dispergierten innerenPhase  
g = Erdbeschleunigung  
 $\eta$  = Viskosität der äußeren Phase

## Vorgaben / Anforderungen an Suspensionen...

- Verfügbarkeit von Pharmazeutischen Ausgangsstoffen (API) in Arzneibuchqualität
- bzw. Verfügbarkeit fester Fertigarzneimittel, die als Ausgangsstoff eingesetzt werden können
- akzeptable Partikelgröße des Ausgangsstoffe
- Kompatibilität der Bestandteile
- Stabilität der Zubereitung
- Toxikologische Daten zu den Inhaltsstoffen und der Verwendung in der Pädiatrie

## Vorgaben / Anforderungen an Suspensionen...

- Osmolarität
- Auswahl eines geeigneten Konservierungsmittels
- Auswahl eines geeigneten Süßungsmittels
- Auswahl eines geeigneten Gelbildners/Viskositätserhöhers
- Geschmack und Akzeptanz
- Vermeiden Aromastoffen

## Mikrobiologische Qualität

- Anforderungen an nicht-sterile Zubereitungen in Abhängigkeit von der Arzneiform nach EuAB 5.1.4

Tab. 5.1.4-1: Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität nicht steriler Darreichungsformen

Anwendung der Darreichungsform	TAMC (KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup> )	TYMC (KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup> )	Spezifizierte Mikroorganismen
Nicht wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Abwesenheit von <i>Escherichia coli</i> (1 g oder 1 ml)
Wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Abwesenheit von <i>Escherichia coli</i> (1 g oder 1 ml)

- Prüfung auf ausreichende Konservierung nach EuAB 5.1.3
  - für Zubereitungen zum Einnehmen, Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle und Zubereitungen zur rektalen Anwendung

log <sub>10</sub> -Stufen der Keimzahlminderung		
	14 d	28 d
Bakterien	3	keine Zunahme der Keimzahl*
Pilze	1	keine Zunahme der Keimzahl*

\* gegenüber der vorhergehenden Zählung

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## European Pediatric Formulation Initiative (EUPFI)

**EuPFI membership**



Become a member & Support EuPFI

[More Information](#)

**STEP Database**



Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics

[More Information](#)

**EuPFI Workstreams**



Aims and objectives of workstreams

[More Information](#)

- erste europäische Rezepturvorschläge im Oktober 2018:
  - Sotalol-Lösung 20mg/ml
  - HCT-Lösung 0,5 g/ml

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## VISKOSITÄTSERHÖHUNG

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



### Erhöhung der Viskosität

- Verhindern von schneller Sedimentation der suspendierten Partikel
- teilweise zusätzlich positive Wirkung durch Oberflächenaktivität
- halbsynthetische Polysaccharide
  - Hydroxyethylcellulose
- natürliche Polysaccharide
  - Tragant
  - Xanthan Gum
- vorverkleisterte Stärke

Hydroxyethylcellulose

Tragant

Xanthan Gum



vorverkleisterte Stärke

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Erhöhung der Viskosität

- **Tragant**
  - Gemisch proteinhaltiger Polysaccharide
  - Strukturviskose Schleime
  - Konzentration: 0,6-2%
  - Stabil im pH-Bereich 4-6,5
  - kann unangenehmen Geschmack teilweise überdecken
  - **CAVE Mikrobiologie**
    - Naturprodukt
    - Empfehlung der BAK-Leitlinie beachten – Konservierung, ggf. Autoklavieren
    - Analysenzertifikat kontrollieren
  - FAM: Benuron-Saft, Indo-Paed-Saft, etc.
  - enthalten in HCT-Saft NRF 26.4

## Erhöhung der Viskosität

- **Xanthangummi**
  - Gemisch saurer Heteropolysaccharide und deren Salze
  - biotechnologische Herstellung
  - Konzentration: 1-3%
  - stabil im pH-Bereich 3-11
  - hervorragende Löslichkeit in Wasser
  - thixotrope Eigenschaften
  - Problem:
    - Ausgangsstoff in apothekenrelevanten Mengen und entsprechender Qualität nicht vorhanden
  - FAM:
    - viele Trockensäfte (Azithromycin, Clarithromycin, Diflucan), Nurofen, Nexium 10mg-Granulat

## Erhöhung der Viskosität

- **Vorverkleisterte Stärke**
  - Polysaccharid
  - Herstellung von komplett oder teilweise vorverkleisteter Stärke durch Erhitzen der Stärkesuspension mit anschließender Trocknung
  - Vollständige Quellung von komplett vorverkleisteter Stärke in kaltem Wasser
  - Hohe Viskosität im Ruhezustand und geringere Viskosität beim Schütteln der Zubereitung
  - relativ unbekannter Inhaltsstoffe, wenig Daten
  - nicht verfügbar als Ausgangsstoff in Pharm. Qualität
  - FAM: z.B. Cefaclor-Saft
  - enthalten in SyrSpend

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Erhöhung der Viskosität

- **Hydroxyethylcellulose**
  - Celluloseether mit unterschiedlichen Substitutionsgraden und Viskositäten
  - Konzentration: 0,5-8%
  - stabil im pH-Bereich 2-12
  - in pharmazeutische Qualität verfügbar
  - Löslichkeit in kaltem und warmem Wasser
  - enthalten in InOrpha

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## ZUCKER UND SÜßUNGSMITTEL

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



### Zucker und Süßungsmittel

Saccharose Glucosemonohydrat Fructose	Zucker
---	--------

---

Sorbit Xylitol	Zuckeraustauschstoffe
-------------------	-----------------------

---

Aspartam Natriumcyclamat Saccharin-Natrium Sucralose	Süßstoffe
---	-----------

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober





## Zucker

- 4 kcal/g
- Karies
- **Saccharose = Sucrose**
  - Disaccharid aus Glucose und Fructose
  - CAVE: hereditäre Fruktoseintoleranz
  - vermeintlich niedrigere Osmolarität
- **Fructose**
  - CAVE: hereditäre Fruktoseintoleranz
- **Glucose**

## Zuckeraustauschstoffe

- **Sorbit**
  - 4 kcal / g
  - Hepatische Metabolisierung in Glucose und Fructose
  - osmotische Diarrhöen möglich
- **Xylit**
  - 2,4 g / kcal
  - Kühlender Effekt auf der Mundschleimhaut

## Zuckerersatzstoffe

- **Saccharin-Natrium**
  - Süß mit bitter-metallischem Beigeschmack
  - Keine Metabolisierung
- **Natriumcyclamat**
  - Bitter-metallischer Beigeschmack
  - Keine Metabolisierung

## Zuckerersatzstoffe

- **Aspartam**
  - Intensiv süß, geschmacksverstärkend
  - Metabolisierung:  
Hydrolyse zu Asparaginsäure, Phenylalanin  
und Methanol
  - Kontraindikation: Phenylketonurie (PKU)
- **Sucralose**
  - chloriertes Disaccharid
  - 600x süßer als Saccharose → Süßstoff
  - kaum resorbiert und kaum metabolisiert
  - persistiert lange in der Umwelt

## FAZIT

- Zur Erhöhung der Viskosität  
→ Hydroxyethylcellulose
- Zur Verbesserung des Geschmacks  
→ Glucosemonohydrat

## KONSERVIERUNGSMITTEL

## Konservierungsmittel

- schwieriges Thema
  - insbesondere bei Früh- und Neugeborenen
  - Akzeptanz stark abhängig von der Einstellung der behandelnden Ärzte
  - wenige belastbare Daten zu den verschiedenen Konservierungsmitteln vorhanden
- Bedenken:
  - KM können eigene Nebenwirkungen auslösen
  - KM werden von Erwachsenen toleriert, aber wie sieht es bei Kindern aus?

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Konservierungsmittel

- KEINE einfache, pauschale Aussage möglich
- **ablehnende Haltung:**
  - Alle Konservierungsmittel in allen Altersklassen verbieten?
  - Konservierungsmittel in besonders jungen Patienten verbieten – Früh- und Neugeborene?
  - Langzeitanwendung verbieten?
- **entspannte Haltung:**
  - kein Problem für ältere Kinder – wer ist „älter“???
  - für Kurzzeitgebrauch in Ordnung

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Konservierungsmittel

- **welche Substanzen gibt es?**
  - Kaliumsorbat / Sorbinsäure
  - Natriumbenzoat
  - Methyl- und Propylhydroxybenzoat
  - Propylenglycol

## Kaliumsorbat / Sorbinsäure

- Konzentration: 0,14% bzw. 0,1%
- pH-Bereich: 3,5 bis 5,5
- Konservierungsmittel der Wahl für alle Altersklassen
- EFSA: 9200 mg/kg KG bei Ratten ohne Nebenwirkungen
- empfohlener ADI: 3 mg/kg KG pro Tag
- Fertigarzneimittel mit Kaliumsorbat/Sorbinsäure, z.B.:
  - SAB-Simplex
  - KA-VIT-Tropfen
  - Isocillin-Trockensaft

## Natriumbenzoat

- Konzentration: 0,1% bis 0,2%
- pH-Bereich: < 5
- mögliche Nebenwirkungen:
  - kann Bilirubin aus der Albuminbindung verdrängen und zu einem Ikterus führen
- EMA-Empfehlung:
  - no-observed-adverse-effect level (NOAEL) 500 mg/kg KG pro Tag
  - acceptable daily intake ADI wurde auf 0-5 mg/kg KG festgelegt
- Fertigarzneimittel mit Natriumbenzoat, z.B.:
  - SAB-Simplex, Isocillin-Trockensaft, Fenistil-Tropfen, Infektodexakrupp-Lösung, Sedaplust Saft

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Methyl- und Propylparaben

- Konzentration: 0,05% bis 0,2%
  - Methylparaben-Konz. alleine sollte bei 2mg/ml liegen
- pH-Bereich: 1 bis 8,5
- mögliche Nebenwirkungen:
  - allergische Reaktionen
  - Propylparaben bindet an Östrogenrezeptoren
- EMA-Empfehlungen:
  - Methylparaben: bis 0,2% kein Risiko
  - Propylparaben: nicht für Kinder unter 2 Jahren empfohlen
- Fertigarzneimittel
  - mit Methylparaben: ACC-Saft, Ambroxol-Tröpf. Cetirizin-Saft, Ibuprofen-Saft etc.
  - mit Propylparaben: Ben-u-ron-Saft, Flumucil-Kindersaft, Infectomycin-Saft etc.

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Propylenglycol

- Konzentration: 15 bis 30%
- mögliche Nebenwirkungen:
  - alkoholartige Symptome
  - hyperosmotische Serumwerte, Lactatacidose, Krämpfe bei Überdosierung durch Einnahme
  - kritischer Hilfsstoff bei Früh- und Neugeborenen, wegen Kumulationsgefahr aufgrund unzureichender Verstoffwechslung
- Empfehlungen:
  - max. 50 mg/kg KG pro Tag für Kinder unter 5 Jahren
  - max. 1 mg/kg KG pro Tag bei Früh- und Neugeborenen
- Fertigarzneimittel mit Propylenglycol:
  - Codein-Tropfen ct, Fenistil-Tropfen, Silomat-Tropfen, Bronchostad-Hustenlöser etc.

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Konservierungsmittel

### Fazit

- Konservierungsmittel der Wahl sind Kaliumsorbat und Methylparaben
- alle anderen haben mehr oder weniger starke Einschränkungen (max. Einnahmemenge, Altersgrenze, Nebenwirkungsrisiko etc.)
- ABER: alle Stoffe sind in Fertigarzneimitteln enthalten, die auch für (kleine) Kinder zugelassen sind
- Problem: für Früh- und Neugeborene gibt es nahezu keine Daten

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## VERFÜGBARE INDUSTRIELLE GRUNDLAGEN

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



### Verfügbare industrielle Grundlagen

- SyrSpend (Fagron)
  - SyrSpend SF NEO (angekündigt)
- Ora-Plus, Ora-Sweet, Ora-Blend  
(ehemals Fagron, aktuell nur als Import)
- InOrpha (Inresa)

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober





## Nachteile der Fertigprodukte

- Abhängigkeit von Firmen
  - Lieferfähigkeit
  - Stabilitätsdaten
- relativ teuer
- Lieferfähigkeit über den Großhandel teilweise schwierig
- Konservierung nicht frei wählbar
- komplexe Zusammensetzung
- Nur teilweise Angaben zur Prüfanweisung

## Vorteile der Fertigprodukte

- teilweise große Kompatibilitätstabellen vorhanden
- schnelle und einfache Herstellung möglich
- wenige zusätzliche Ausgangsstoffe (meist nur Wirkstoff und Grundlage)

## SyrSpend®

- 4 Produkte:
  - konservierte, flüssige Version mit und ohne Aroma (SyrSpend® flüssig pH4)
    - Gereinigtes Wasser, Vorverkleisterte Stärke, Natriumcitrat, Citronensäure, Sucralose, Natriumbenzoat, Äpfelsäure, Simethicon, (Kirscharoma)
  - als unkonserviertes Pulver (SyrSpend® Pulver pH4)
    - Vorverkleisterte Stärke, Natriumcitrat, Citronensäure, Sucralose
  - als alkalisches Pulver für säurelabile Stoffe (SyrSpend® Alka Pulver)
    - Calciumcarbonat, Vorverkleisterte Stärke, Sucralose

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## SyrSpend®

- Vorteil:
  - sehr große Kompatibilitätstabelle
  - geringe Osmolarität
  - gute Verfügbarkeit über den Großhandel
  - damit guter Übergang von KH zu öffApo
- Nachteil
  - Konservierung mit Natriumbenzoat – lt. Fagron erst ab 2 Jahren empfohlen
  - Haltbarkeit der unkonservierten Lösungen problematisch
  - wenig Daten zum Einsatz von Sucralose in der Pädiatrie
  - Lieferschwierigkeiten in der Vergangenheit

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## SyrSpend SF NEO

- Inhaltsstoffe:
  - Gereinigtes Wasser, modifizierte Maisstärke, Natriumcitrat, Kaliumsorbat, Citronensäure, Sucralose, Äpfelsäure, Simethicon, (Kirscharoma)
- Mitte Dezember 2018 erstmals von Fagron angekündigt für Anfang 2019
- noch keine weiteren Daten vorhanden

## Ora-Produkte

- Ora-Plus:
  - Suspensionshilfsmittel
  - Gereinigtes Wasser, Microkristalline 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 = sугgarfree“-Varianten
  - zusätzlich Propylparaben

## Ora-Produkte

- Vorteil
  - in den USA breit eingesetzt, daher viele Stabilitätsdaten vorhanden
  - ein großer Teil der internationalen Publikationen zu oralen Suspensionen haben damit gearbeitet
  - (Konservierung mit Methylparaben und K-Sorbat)
- Nachteil:
  - Fagron hat den Europavertrieb eingestellt, da sie SyrSpend in den Markt gebracht haben → jetzt nur noch als Import erhältlich
  - sehr hohe Osmolarität
  - Aromastoffe
  - sehr komplexe Zusammensetzung, dadurch werden Stabilitätstest schwierig und es besteht ein hohes Interaktionspotential mit dem Wirkstoff
  - SF-Variante u.a. mit Propylparaben konserviert

## InOrpha

- Zusammensetzung:
  - Gereinigtes Wasser, Glycerol, Hydroxyethylcellulose, Citronensäure, Natriumcitrat, Bitterblocker, Karamellaroma, Sucralose, Kaliumsorbit
- Vorteil:
  - Konservierung mit K-Sorbit
- Nachteil:
  - Aromastoffe
  - enthält Glycerol
  - Verfügbarkeit nur direkt
  - nur sehr wenige Stabilitätsdaten vorhanden
  - Preis (1 Liter = 42€ + MwSt.)

## NRF-SUSPENSIONSGRUNDLAGE

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



### bestehende NRF-Suspensionsgrundlage

- **NRF 26.4 HCT-Saft 2mg/ml**
- basiert auf einer Entwicklung von Bruns et al.
- Inhaltsstoffe der Grundlage:
  - Saccharose, NaCl, Kaliumsorbat, Citronensäure, Tragant, Wasser

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## neue NRF-Suspensionsgrundlage

### NRF S.52 Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen

- **Hintergrund:**
  - einfache Zusammensetzung ohne bedenkliche Inhaltsstoffe
  - optisch klare Lösung
  - firmenunabhängige Grundlage
    - Lieferausfälle
    - Produktumstellungen
  - jede Apotheke kann die Grundlage aus den einzelnen Bestandteilen selbst herstellen
  - Stammzubereitung aber auch schon fertig verfügbar
  - einfacher Übergang vom KH zur ambulanten Versorgung

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## NRF-Suspensionsgrundlage

- Hydroxyethylcellulose 10 000 0,50 g
- Glucose-Monohydrat 11,0 g
- Kaliumsorbat 0,14 g
- Citronensäure 0,07 g
- Gereinigtes Wasser zu 100,0 g
  
- pH-Wert: 4,6
- Osmolarität: ca. 690 mosmol/kg
- Dichte: 1,04 g/ml

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg | Dr. Michael Ober



## Stabilitätsdaten

- ursprüngliches Ziel:
  - Ermittlung der Stabilitätsdaten der wichtigsten pädiatrischen Wirkstoffe im Klinikalltag
  - Stabi-Daten sollten nach und nach durch verschiedene Krankenhausapotheken ermittelt werden
  - langsames Wachsen einer Datenbank
- Kooperation:
  - industrieller Partner hat angeboten die Entwicklung zu unterstützen
  - Finanzierung der Stabi-Untersuchungen der ersten 10 Wirkstoffe
  - ABER: dadurch zeitlicher Druck und im Nachgang verschiedene Probleme