

FagronLab™ WetMill Compact

Nassmahlsystem

Studien



Wissenschaftlicher Hintergrund

Mit der **FagronLab™ WetMill Compact** wurden mehrere Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Gerätes während der Herstellung zu belegen.

Verschlussintegrität

Aerosolisierte Pulver

Zur Validierung der Verschlussintegrität der **FagronLab™ WetMill Compact** während der Herstellung wurde eine Studie durchgeführt, um die Abwesenheit von Pulveraerosolisierung zu überprüfen. Methylenblau und Rifampicin wurden aufgrund ihrer starken chromophoren Eigenschaften als Testverbindungen ausgewählt. Die Proben wurden 10-minütigen Zyklen unterzogen um eine Stressbedingung zu schaffen. Nach dem Test wurde an dem Gerät mit einem mit Methanol getränkten Tupfer ein Abstrich vorgenommen. Die Ergebnisse belegten, dass unter allen Testbedingungen kein Methylenblau oder Rifampicin auf der Oberfläche der Flaschen oder des Gerätes nachgewiesen wurde, was zeigt, dass kein Risiko einer Kreuzkontamination besteht, während verschiedene Formulierungen gleichzeitig im Gerät vermahlen wurden.

Thiamin-HCl

Ein zweiter Test* wurde durchgeführt, um die Verschlussintegrität der **FagronLab™ WetMill Compact** zu bestätigen. In diesem Fall wurde Thiamin-HCl als Muster-Rohstoff verwendet. Vier Flaschen gefüllt mit 25 mg/ml Thiamin-HCl wurden insgesamt 30 Minuten lang gemischt. An der Oberfläche der Flaschen sowie an der Maschine (innen und außen) wurde mit Hilfe eines Tupfers ein Abstrich vorgenommen. Dieser wurde mit einer validierten Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einer Nachweisgrenze von 0,02 µg/ml auf Spuren von Thiamin-HCl analysiert. Die Ergebnisse belegten, dass in keiner der analysierten Proben Thiamin-HCl vorhanden war.

Die durchgeführten Studien zeigen, dass die **FagronLab™ WetMill Compact** eine exzellente Verschlussintegrität aufweist und daher besonders für die Herstellung von gefährlichen Arzneimitteln auf eine sicherere Art und Weise verwendet werden kann.

*Der Test mit Thiamin-HCl wurde insgesamt dreimal hintereinander durchgeführt.

Gleichmäßigkeit der Partikel

Sondengängigkeit für die enterale Ernährung¹

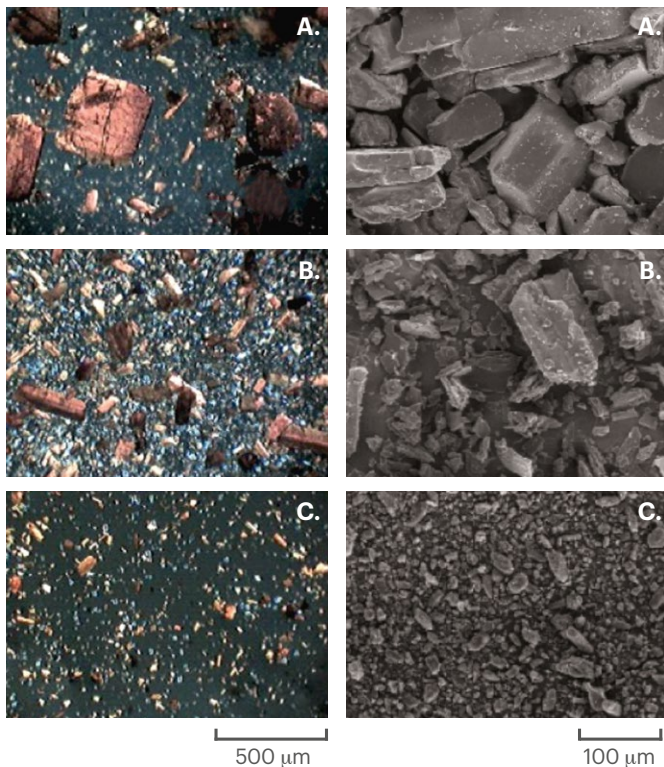
Die Verstopfung medizinischer Sonden während der Verabreichung oraler Suspensionen ist ein weit verbreitetes Problem, das zu Unannehmlichkeiten für den Patienten, zu einem erhöhten Patientenrisiko und zu zusätzlichen Kosten führt.² In einer Studie wurde untersucht, wie sich die Art der Suspensionszubereitung von Rifampicin-Kapseln auf die Verstopfung nasogastraler Sonden auswirkt.

Die verwendeten Suspensionsvehikel waren:

1. Wasser
2. Einfacher Sirup
3. Zuckerfreies Vehikel zur oralen Suspension
4. Eine Mischung aus 2 Vehikeln zur oralen Suspension
5. Einzelnes Vehikel zur oralen Suspension

Suspensionen wurden mit (A) Mörser und Pistill oder (B) der **FagronLab™ WetMill Compact** hergestellt. Die Injektionsfähigkeit der Suspension durch die nasogastrale Sonde wurde in vitro gemessen, um festzustellen, welches Suspensionsvehikel und welche Zubereitungsmethode am besten zur Aufrechterhaltung der Sondengängigkeit beiträgt.

Die Studie zeigte, dass die Herstellung von Rifampicin-Suspensionen aus Kapseln mit Hilfe der Nassmahltechnik zu kleineren, einheitlicheren Partikelgrößen und einer höheren Beständigkeit gegen Sedimentation führte. Die Abbildung zeigt polarisationsmikroskopische (links) und elektronenmikroskopische (rechts) Aufnahmen der Formulierungspartikel.



Bei Zugabe eines oralen Suspensionsvehikels wurde die Durchgängigkeit der nasogastralen Sonde für 7 Tage aufrechterhalten, wobei im Vergleich von Methode A (Trockenmahlverfahren mit Mörser und Pistill) keine Sondenblockade bei Methode B (Nassmahltechnik mit **FagronLab™ WetMill Compact**) beobachtet wurde. Suspensionen in diesen Vehikeln zeigten einen guten Durchfluss durch die Spritze und die sehr kleinen (8F) nasogastralen Sonden (Tabelle 1).

Formulierung	Methode	Tage							
		0	1	2	3	4	5	6	7
1	A	✓	✓	x	x	x	x	x	x
	B	✓	✓	✓	x	x	x	x	x
2	A	✓	✓	✓	x	x	x	x	x
	B	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x
3	A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
	B	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4	A	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x
	B	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5	A	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
	B	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 1. Die Injektionsfähigkeit der Suspensionen durch eine 8F nasogastrale Sonde, gemessen mit einer Spritzenpumpe alle 24 Stunden über sieben Tage. Eine Schlauchblockade wird durch (x), ein erfolgreicher Durchfluss durch (✓) angezeigt.

Methode A: Mörser und Pistill

Methode B: FagronLab™ WetMill Compact

Kleinere und einheitlichere Partikelgrößen innerhalb der Suspension sowie eine bessere Sondendurchgängigkeit konnten durch den Einsatz der **FagronLab™ WetMill Compact** erzielt und belegt werden.

Abbildung 1. (links) Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Rifampicin-Kristallen. (rechts) Elektronenmikroskopische Aufnahmen von in Wasser suspendiertem Rifampicin-Pulver. A. Kapselpulver. B. Kapselpulver, das mit Mörser und Pistill in Wasser suspendiert wurde; C. Kapselpulver, das mit Nassmahlung in Wasser suspendiert wurde.

Homogenität der Rezeptur

Zubereitung einer oralen Suspension mit Clonidinhydrochlorid 20 µg/ml für neonatale Patienten unter Verwendung von Tabletten

In einer Studie, die durchgeführt wurde, um die Effizienz der **FagronLab™ WetMill Compact** bei der Herstellung einer niedrig konzentrierten Rezeptur für Neugeborene zu demonstrieren, wurden ganze Tabletten mit Clonidinhydrochlorid und Wasser in die Mahlflaschen gegeben und ein 10-minütiger Zyklus durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Homogenität der Rezeptur innerhalb von 1 % (RDS = 0,84 %) lag. Die Ergebnisse der Langzeitstabilität lagen bei Raumtemperatur innerhalb von 5 % der Vorgabe.

Herstellung von oralen Flüssig-Rezepturen zweier gefährlicher Arzneimittel (Tacrolimus 1 mg/ml und Hydroxycarbamid 100 mg/ml) unter Verwendung ungeöffneter Kapseln

Eine weitere Studie, zur Demonstration der Effizienz der **FagronLab™ WetMill Compact** bei der Herstellung von gefährlichen Arzneimitteln, wurde durchgeführt. Für die Herstellung einer 1 mg/ml bzw. 100 mg/ml flüssigen Suspension zur oralen Anwendung wurden ganze Kapseln von Tacrolimus und Hydroxycarbamid verwendet. Es wurde ein 32-minütiger Zyklus angewandt. Die Ergebnisse haben belegt, dass die Dosierungsgleichmäßigkeit der Formulierungen innerhalb von 7 % des geforderten Gehalts für Tacrolimus (RDS = 5,5 %) und innerhalb von 2 % für Hydroxycarbamid (RDS = 1,1 %) lag. Auch hier lagen die Ergebnisse der Langzeitstabilität mit 3 % für Tacrolimus und weniger als 8 % für Hydroxycarbamid bei Raumtemperatur deutlich innerhalb der Spezifikationen.

Diese Studien belegen die Effektivität der **FagronLab™ WetMill Compact** bei der Herstellung von flüssigen Formulierungen zur oralen Anwendung mit ganzen Kapseln und Tabletten. Die Daten heben die hervorragende Einheitlichkeit des Inhalts hervor, sowohl für niedrig- als auch hochdosierte Suspensionen.

Homogenität der Rezeptur unter Verwendung einer hochdosierte Formulierung mit Paracetamol und SyrSpend® SF PH4

Die Zugabe eines geeigneten Suspensionsvehikels ist unerlässlich, um eine gute Einheitlichkeit des Inhalts während der gesamten Therapie des Patienten zu gewährleisten. SyrSpend® SF PH4 ist ein gebrauchsfertiges Suspensionsvehikel mit einzigartigen Suspensionseigenschaften und hervorragender Verträglichkeit, das die Herstellung von sicheren Zubereitungen für Patienten ermöglicht. In dieser Studie wurde die Einheitlichkeit des Wirkstoffes anhand einer hochdosierten Paracetamol-Formulierung (50 mg/ml, Rohstoff) analysiert. Nach einem 10-minütigen-Zyklus wurden 6,5 g SyrSpend® SF PH4 Pulver zugegeben und durch 1 Minute gründliches Schütteln der Flasche homogenisiert. Es wurden insgesamt 8 Proben erstellt. Die Proben wurden gelagert und nach 14 Tagen resuspendiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die hergestellte Paracetamol-Suspension eine ausgezeichnete Einheitlichkeit des Wirkstoffes aufwies, die innerhalb von 5 % der Vorgabe lag.

Verarbeitung von SyrSpend® SF Pulver mit der FagronLab™ WetMill Compact

Mit Hilfe der **FagronLab™ WetMill Compact** kann man Rezepturen mit verschiedenen Verdünnungsmitteln herstellen. Wasser ist in Bezug auf die Energieübertragung beim Nassmahlen am effizientesten und wird daher empfohlen. Nach der Zubereitung der Suspension mit Wasser ist es ratsam, ein Suspensionsmittel hinzuzufügen, um eine ordnungsgemäße Suspension und damit eine optimale Dosierung und Sicherheit für den Patienten zu gewährleisten. SyrSpend® SF PH4 NEO (konserviert), SyrSpend® SF PH4 Pulver oder SyrSpend® SF Alka sind weltweit verfügbare, handelsübliche Vehikel, die eine optimale Suspendierung der gemahlene Tabletten oder Kapseln ermöglichen. Darüber hinaus hat SyrSpend® SF eine nachgewiesene physikalisch-chemische Stabilität mit über 100 verschiedenen pharmazeutischen Wirkstoffen in 150 verschiedenen Rezepturen. Durch die Kombination der

FagronLab™ WetMill Compact Technologie und SyrSpend® SF gewährleisten wir höchste Qualitätsstandards in allen hergestellten Rezepturen mit validierter Stabilität und Homogenität.

Die Gleichmäßigkeit der gemahlene Partikel, die bewährte Verschlussintegrität des Systems und die nachgewiesene Homogenität in Kombination mit SyrSpend® SF machen die **FagronLab™ WetMill Compact** zu einer ausgezeichneten Alternative zu den herkömmlichen Verfahren, die für die Herstellung besonders von gefährlichen Arzneimitteln verwendet werden und schützen gleichzeitig das Apothekenpersonal.

Weitere Wirkstoffe, die mit der **FagronLab™ WetMill Compact** und der Suspensionsgrundlage SyrSpend® SF getestet wurden:

Azathioprin (aus Tabletten)	Hydroxycarbamid (aus ganzen Kapseln)	Sildenafil
Amlodipin (aus Tabletten)	Lisinopril	Spironolacton (aus Tabletten)
Baclofen	6-Mercaptopurin (aus Tabletten)	Tacrolimus (aus ganzen Kapseln)
Clonidin	Methotrexat (aus Tabletten)	Topiramal (aus Tabletten)
Dexamethason	Metronidazol	Ursodiol
Haloperidol	Rifampicin	

Quellen:

1. De Villiers MM, Vogel L, Bogenschütz MC, Fingerhut BJ, D'Silva JB, Moore A. Compounding rifampin suspensions with improved injectability for nasogastric enteral feeding tube administration. *Int J Pharm Compd.* 2010;14(3):250-256.
2. Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol.* Published online 2014. doi:10.3748/wjg.v20.i26.8505