

Ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln in SyrSpend® SF möglich?

Grundsätzlich ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln z.B. Tabletten oder Kapseln möglich, jedoch sind verschiedene Faktoren zu beachten. Diese sind im Rahmen der Plausibilitätsprüfung durch den verantwortlichen Pharmazeuten abzuwägen.

1. Art der Darreichungsform

Es wird nicht empfohlen, Tabletten oder Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreigabe (zur Vermeidung der sofortigen Dosisfreisetzung) oder magensaftresistent beschichtete Tabletten (zur Vermeidung eines schnellen Abbaus des API) zu verwenden.

2. Wirkstoffprofil

Option 1

Für den gewünschten Wirkstoff liegt eine chemische und physikalische Stabilitätsstudie vor, welche der Kompatibilitätstabelle entnommen werden kann. Hier gilt es zu überprüfen, um welchen Wirkstoff es sich genau handelt, z.B. Amlodipin oder Amlodipinbesilat.

Beispielberechnung:

Amlodipin ist verordnet und nur Amlodipinbesilat kann bezogen werden, hier erfolgt die Umrechnung durch die molare Masse:

- Amlodipin (Säure/Base) $M_r = 409 \text{ g/mol}^*$
- Amlodipinbesilat (Salz) $M_r = 567 \text{ g/mol}^*$
- $\frac{\text{Amlodipinbesilat (Salz)}}{\text{Amlodipin (Säure/Base)}} = \frac{M_r = 567 \text{ g/mol}}{M_r = 409 \text{ g/mol}} = \text{Faktor}_{S/B}$

= Faktor $S/B = 1,39$

Beispielverordnung:

Amlodipin 0,7047 mg/ml Suspension 100 ml
Gesamtmenge Amlodipin $100\text{ml} \times 0,7047 \text{ mg/ml}$
= 70,47 mg (0,0704 g)

Amlodipin **70,47 mg** × Faktor S/B **1,39**
(× Einwaagekorrekturfaktor Amlodipinbesilat **1,021**)
= Menge Amlodipinbesilat **X**

X = 100 mg Amlodipinbesilat

Diese Rechnung kann mit der vom NRF/DAC zur Verfügung gestellten Excel-EKF-Tabelle ebenfalls berechnet werden.
<https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/tools/einwaagekorrekturfaktoren>



TIPP

* Quelle: Gelbe Liste

Ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln in SyrSpend® SF möglich?

Option 2

Es liegt keine chemische und physikalische Stabilitätsstudie vor, der gewünschte Wirkstoff ist nicht in der Kompatibilitätstabelle enthalten.

Bei jeder Suspension ist es wichtig, sich zuvor **zwei Stabilitätstypen** anzusehen:

- die **mikrobiologische Stabilität** der Suspension
- die **chemisch-physikalische Stabilität** des API in der Suspension.

Die Gesamtstabilität wird stets durch die kürzeste Stabilität von beiden bestimmt.

Die unten aufgeführten Schritte 1 – 4 können zur Schätzung einer Stabilität durch den verantwortlichen Apotheker durchgeführt werden.

Schritt 1

Chemisch-physikalische Stabilität:

Bestimmen Sie, ob das API in einer sauren oder alkalischen Umgebung stabil ist.

Der Martindale, Trissel's oder NRF/DAC sind gute Quellen für diese Art Information. Für säurestabile APIs verwenden Sie SyrSpend® SF PH4 (flüssig oder Pulver), für alkalisch stabile (säurelabile) APIs verwenden Sie SyrSpend® SF Alka (Pulver, zur Rekonstitution).

Schritt 2

Chemisch-physikalische Stabilität:

Bestimmen Sie die Empfindlichkeit des API gegenüber thermischem Abbau.

Sofern dieser empfindlich ist, wird die Aufbewahrung im Kühlschrank empfohlen. Eine Suche in PubMed und/oder Trissel's wird für gewöhnlich Ergebnisse darüber liefern, ob Zubereitungen mit einem spezifischen API für gewöhnlich im Kühlschrank zu lagern sind.

Schritt 3

Chemisch-physikalische Stabilität:

Bestimmen Sie die Wasserlöslichkeit des API.

Durch Hydrolyse und Oxidation ist Wasser die Hauptursache von API-Zerfall. Die Menge des zu irgendeinem Zeitpunkt gelösten API kann in den meisten Fällen der Bestimmungsfaktor der Stabilität sein. Im Martindale oder Trissel's sind gute Hinweise über wässrige Zubereitungen mit einer vergleichbaren Zusammensetzung von SyrSpend® SF zu finden. Bitte bedenken Sie, dass die Änderung der Salzform eines API oder des pH-Wertes der Grundlage die Löslichkeit und somit die Stabilität verändern kann.

Schritt 4

Mikrobiologische Stabilität:

Bei der Herstellung von Rezepturen mit SyrSpend® SF muss die Aufbrauchsfrist durch die fachliche Beurteilung des Apothekers, die geltende Gesetzgebung sowie die anerkannten pharmazeutischen Regeln festgelegt werden.

Zusätzlich empfiehlt Fagron der herstellenden Apotheke, die hygienischen Bedingungen im Patientenumfeld mit einzubeziehen.

Die modifizierte Stärke in SyrSpend® SF reagiert allgemein inert auf chemische Reaktionen und macht SyrSpend® SF kompatibel mit einer großen Anzahl von APIs. Bei Fällen, in denen eine bestimmte Studie oder Stabilitätsklärung für ein bestimmtes (Ingredient) API in SyrSpend® SF nicht verfügbar ist, empfiehlt Fagron ein maximales Haltbarkeitsdatum von 14 Tagen und die Lagerung im Kühlschrank gemäß USP Kapitel 795 [USP 2015] / sowie die Empfehlung des NRF/DAC -Haltbarkeitsempfehlung von Oralia nichtkonserviert im NRF/DAC. (Tab. I.4.-2: Darreichungsformspezifische Richtwerte für Aufbrauchsfristen beim Patienten für chemisch und physikalisch stabile Rezepturarzneimittel zur Anwendung in Mehrdosenbehältnissen.)

Ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln in SyrSpend® SF möglich?

Option 3

Ist es möglich, die physikalischen und chemischen Kompatibilitätsdaten aus der Kompatibilitätstabelle auf verschiedene Salzformen eines bestimmten Wirkstoffs in die Suspension zu extrapolieren?

Im Allgemeinen sind Salze leichter löslich und daher anfälliger für den Abbau als die Base. Eine Änderung der Salzform eines Wirkstoffs kann die Löslichkeit und damit die Kompatibilität verändern. Wasser ist die Hauptursache für den Abbau von Wirkstoffen in SyrSpend® SF durch Hydrolyse und Oxidation. Die Menge des zu einem beliebigen Zeitpunkt gelösten Wirkstoffs ist in den meisten Fällen der entscheidende Faktor für die

Kompatibilität. Martindale, Trissel oder NRF/DAC sind gute Quellen, um Informationen zur Löslichkeit von Wirkstoffen zu finden. Eine schnelle PubMed-Suche (Internet-Quelle für Studie) gibt in der Regel Aufschluss über die Stabilität eines Wirkstoffs in wässrigen Zubereitungen oder anderen Zubereitungen mit einer mit SyrSpend®SF vergleichbaren Zusammensetzung.

3. Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Für die meisten Tabletten/ Kapseln erwarten wir keine Probleme, seien Sie dennoch vorsichtig bei Tabletten oder Kapseln, die Jod enthalten, da dies mit der Stärke in SyrSpend® SF interagiert. Kovalent gebundenes Jod in der chemischen Struktur von Wirkstoffen geht keine Wechselwirkung mit der Stärke ein. Dies ist nur bei freiem Jod und Jodidsalzen der Fall, die eine Blaufärbung der Suspension verursachen können.

4. Hilfsstoffe im Fertigarzneimittel

Alle Bestandteile der Tablette bzw. Kapsel sollten auf einen möglichen „Nachquellenden“-Effekt geprüft werden. Ein Beispiel hierfür wäre die mikrokristalline Cellulose.

Beachtet werden sollte außerdem die Menge der Hilfsstoffe im Verhältnis zum Wirkstoff, da ein hoher Hilfsstoffanteil nicht nur zum „Nachquellen“ führen kann, sondern auch ein zu hoher Pulveranteil auf die Gesamtmenge der Rezeptur als kritisch zu erachten ist.

5. Mögliche Fehlerquellen

Grundsätzlich empfiehlt Fagron, aus Rohstoffen herzustellen, um folgendes zu verhindern:

- **Berechnungsfehler**
- **Zusätzliche Hilfsstoffe (chemische Reaktionen, Nebenwirkungen)**
- **Gabe von mehr festen Partikeln als nötig**
- **Verteilung inhomogener Partikelgrößen**

Die zuvor genannten Herstellungsfehler können beim Patienten zu Komplikationen führen.

Ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln in SyrSpend® SF möglich?

6. Abweichende Viskosität z.B. Herstellung aus Tabletten mit einem hohen Hilfsstoffanteil

Empfohlenes SyrSpend® SF bei einer abweichenden Viskosität?

→ **SyrSpend® SF PH4 Pulver (bei säurestabilen Wirkstoffen)**

Mit dem nicht konservierten SyrSpend® SF PH4 Pulver kann die einzusetzende Menge experimentell ermittelt werden. Die mindestens einzusetzende Menge für 100 ml sind 4,5 g SyrSpend® SF PH4 Pulver, damit die Suspensions-Technologie erhalten bleibt. (Einsatzmengen SyrSpend® SF PH4 Pulver >6,5 g auf 100 ml wären auch möglich, wenn die Suspension zu flüssig wäre!) Nun kann Schritt für Schritt SyrSpend® SF PH4 Pulver ergänzt werden, bis die gewünschte Viskosität erreicht ist.

Was ist zu beachten?

Genug „Puffer“ bei der Wassermenge beachten, damit SyrSpend® SF PH4 Pulver noch ergänzt werden kann (80 % gereinigtes Wasser). Es kann mit Kaliumsorbat und wasserfreier Citronensäure nachkonserviert werden.

Warum kann dann nicht das SyrSpend® SF PH4 Neo verwendet werden, dies wäre schon konserviert?

Da bei einer Verringerung der Pulvermenge die Suspension nicht mehr ausreichend konserviert ist.

7. Kann SyrSpend® SF PH4 flüssig verdünnt werden und somit die Viskosität eingestellt werden?

Beim Hinzufügen von Wasser gilt folgendes zu beachten: Wenn eine Suspension mit SyrSpend® SF PH4 flüssig für eine ordnungsgemäße Verabreichung zu dick ist, können bis zu 50% gereinigtes Wasser hinzugefügt werden, um die Konsistenz anzupassen. Dies schadet der aktiven Suspendiertechnologie nicht. Wenn mehr als 10% gereinigtes Wasser zugesetzt werden, muss die Suspension als nicht konserviert betrachtet werden. Sie muss dann im Kühlschrank aufbewahrt werden und kann eine maximale Haltbarkeit von 14 Tagen (basierend auf USP-Kapitel 795 bzw. NRF Empfehlung für unkonservierte Oralia) erhalten, sofern der Wirkstoff ausreichend stabil ist. Oder es muss zusätzlich eine Nachkonservierung erfolgen.

Tipp

Zur sofortigen Verabreichung kann der Patient auch eine gemessene Einzeldosis nach Wunsch verdünnen.

Ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln in SyrSpend® SF möglich?

8. Was gibt es außerdem zu beachten bei der Herstellung aus Fertigarzneimitteln

Werden Tabletten verarbeitet und z.B. 4 Tabletten für die Herstellung benötigt, da diese rechnerisch den gewünschten Wirkstoffgehalt aufweisen, muss unbedingt eine „Mehreinwaage“ erfolgen!

D.h. nicht jede Tablette enthält die exakte Wirkstoffmenge, da auch hier Abweichungen erlaubt sind. Deshalb sollten mindestens 20 Tabletten gemörsert werden und rechnerisch ermittelt werden, wie viel Gramm der gemörserten Tabletten eingewogen werden müssen.

Beispiel:

Benötigt werden 40 mg Amlodipinbesilat für eine Suspension, verfügbar als Fertigarzneimittel gibt es 10 mg Amlodipinbesilat d.h. es werden rechnerische 4 Tabletten benötigt.

- 1 Tablette wiegt = 0,2214 g
- 20 Tabletten wiegen = 4,5392 g
- 4 Tabletten = X



$$X = \frac{4 \text{ Tabletten} \times 4,5392 \text{ g}}{20 \text{ Tabletten}}$$
$$X = 0,9078 \text{ g}$$

Einsatzmenge der gemörserten Tabletten
= 0,9078 g

9. Können Tabletten, welche z.B. zytotoxisch sind, schon „vorsuspendiert“ werden?

Für diese Herstellung eignet sich am besten SyrSpend® SF PH4 Pulver, vorausgesetzt es handelt sich um einen säurestabilen Wirkstoff. Bei einem säurelabilen Wirkstoff wird für die Herstellung SyrSpend® SF ALKA genutzt.

Es empfiehlt sich, die Tabletten in 80% des benötigten Wassers zu suspendieren und anschließend das SyrSpend® SF Pulver hinzuzufügen und zu homogenisieren. Anschließend die fehlende Menge Wasser ergänzen. Sollten sich zuvor Agglomerate gebildet haben, kann diese Wassermenge genutzt werden, um diese zu eliminieren.

Ist die Herstellung aus Fertigarzneimitteln in SyrSpend® SF möglich?

10. Was tun wenn das pH-Optimum des Wirkstoffes zwischen pH 5-7 liegt?

1. SyrSpend® SF PH4 Pulver auswählen bzw. einsetzen.
2. Den pH-Wert der Suspension mit Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat einstellen.
*Hinweis: Zuerst braucht es etwas mehr Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat.
Da SyrSpend® SF PH4 eine gewisse Pufferkapazität hat, wird der pH-Wert anfangs langsam ansteigen.
Danach wird der pH-Wert schnell ansteigen.*
3. Haltbarkeit stark verkürzen auf max. 7 Tage im Kühlschrank, da man eine ungepufferte und unkonservierte Suspension erhält.

Hinweis: Aufgrund der CO₂ Bildung können Bläschen entstehen. Dies kann auch zur Inprozessprüfung genutzt werden.

11. Ist die Herstellung mit Injektionslösungen möglich?

Wir empfehlen die Herstellung mit dem SyrSpend® SF PH4 Pulver, bei der Verarbeitung von Ampullen.

Orientieren können Sie sich an der allgemeinen volumetrischen Herstellenweisung.

→ Wenn Sie aus einer Injektionslösung herstellen, müssen Sie im Prinzip nur Ihren Wasseranteil in der Injektionslösung mit der benötigten Wassermenge verrechnen.

Wichtig:

SyrSpend® SF PH4 Pulver zügig mit 80% der Wasserphase (komplett hinzufügen) vermischen, damit keine Klumpen entstehen. **Im folgendem Video erklärt:**



Zusammengefasst:

Schritt 1: Injektionslösung + q.s. gereinigtes Wasser = 80% der Gesamtmasse in Fantaschale vorlegen

Schritt 2: 6,5 g SyrSpend® SF PH4 Pulver bzw. 6,3 g SyrSpend® SF ALKA Pulver hinzufügen (komplett) und homogenisieren

Schritt 3: ca. 5 ml gereinigtes Wasser in den Messzylinder füllen (vereinfacht später die Entnahme der ganzen Suspension)

Schritt 4: Suspensionsansatz in tarierten Messzylinder überführen (Tara notieren)

Schritt 5: ad 100 ml mit gereinigtem Wasser ergänzen

Schritt 6: Messzylinder wiegen (bei der nächsten Herstellung mit demselben FAM ist nun eine gravimetrische Herstellung möglich!)

→ Messzylinder „leer“ minus „Messzylinder „mit Suspension“ = Gewicht von 100 ml Suspension

Schritt 7: Suspension in Primärpackmittel überführen

! Bitte beachten Sie, dass diese Rezeptur so als unkonserviert zu betrachten ist.

API = Active Pharmaceutical Ingredient
= Aktive pharmazeutische Wirkstoffe

Stand: August 2023, Änderungen vorbehalten