



Lösungen und Suspensionen - flexible pädiatrische Arzneiformen

Dr. Stefanie Melhorn

Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium

Eschborn

Interessenskonflikte – Stefanie Melhorn



- Arbeitgeber: Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH
- Beziehungen zu Unternehmen/Auftraggeber: keine
- Beratertätigkeit: keine
- Autorentätigkeit: Honorare (Der Hautarzt, Pharmazeutische Zeitung)
- Fortbildungen/Kongresse: Honorare (Caelo, DPhG, Landesapothekerkammern)

Lernziele

- Geeignete Darreichungsformen in der Pädiatrie
- Lösungen zum Einnehmen
 - Beispiele
 - Herstellung
- Suspensionen zum Einnehmen
 - Beispiele
 - Herstellung
- Applikationshilfen für flüssige Oralien



#unverzichtbar
Individuelle Rezepturen für Babys.

**„Wir brauchen nicht
irgendwas, sondern
genau das Richtige.“**



EINFACH UNVERZICHTBAR.

Die Vor-Ort-Apotheke fertigt individuelle Arzneimittel an. Viele Kinder und Babys sind darauf angewiesen.

📍 Meine Apotheke in Südhessen.

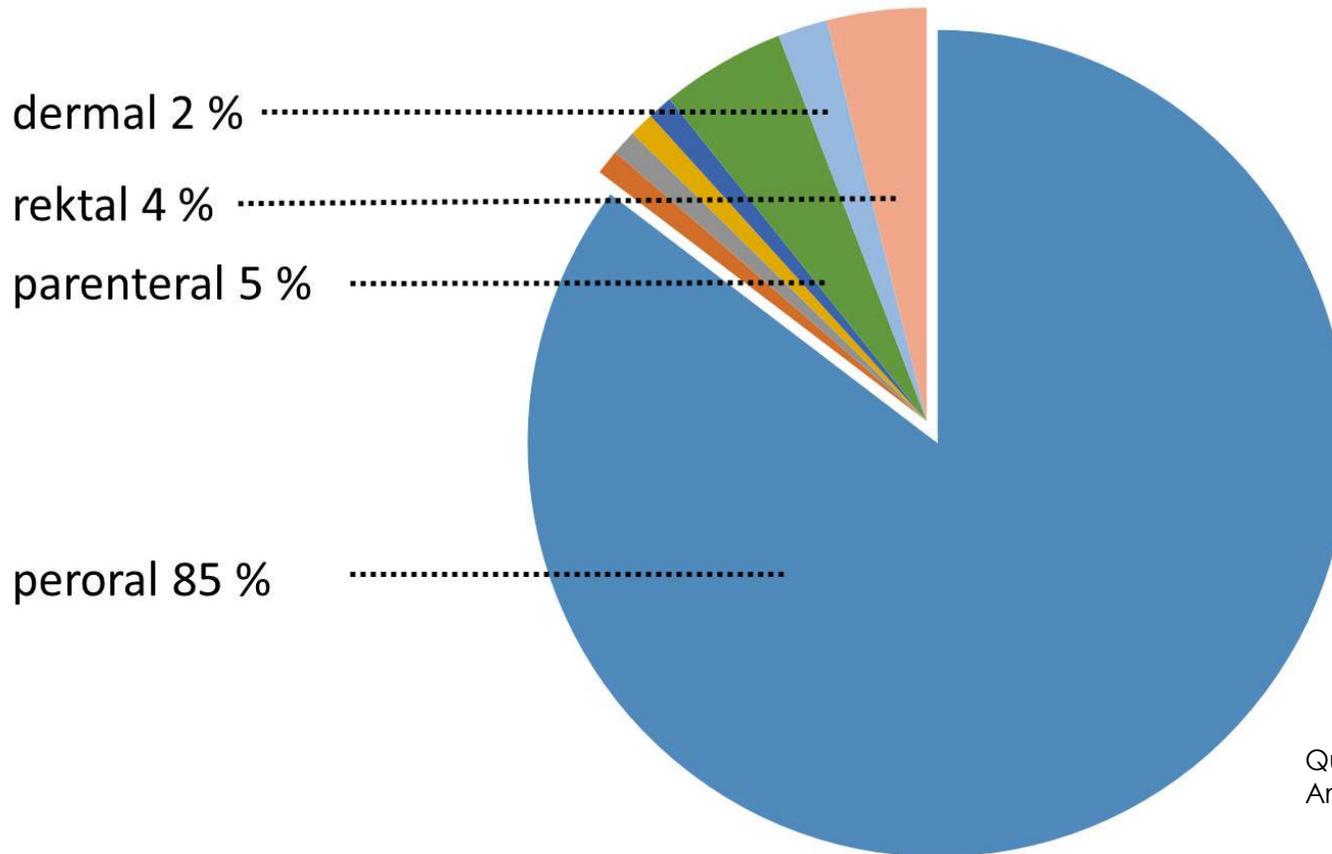
www.einfach-unverzichtbar.de

Quelle: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.

Arzneimitteltherapie bei Kindern

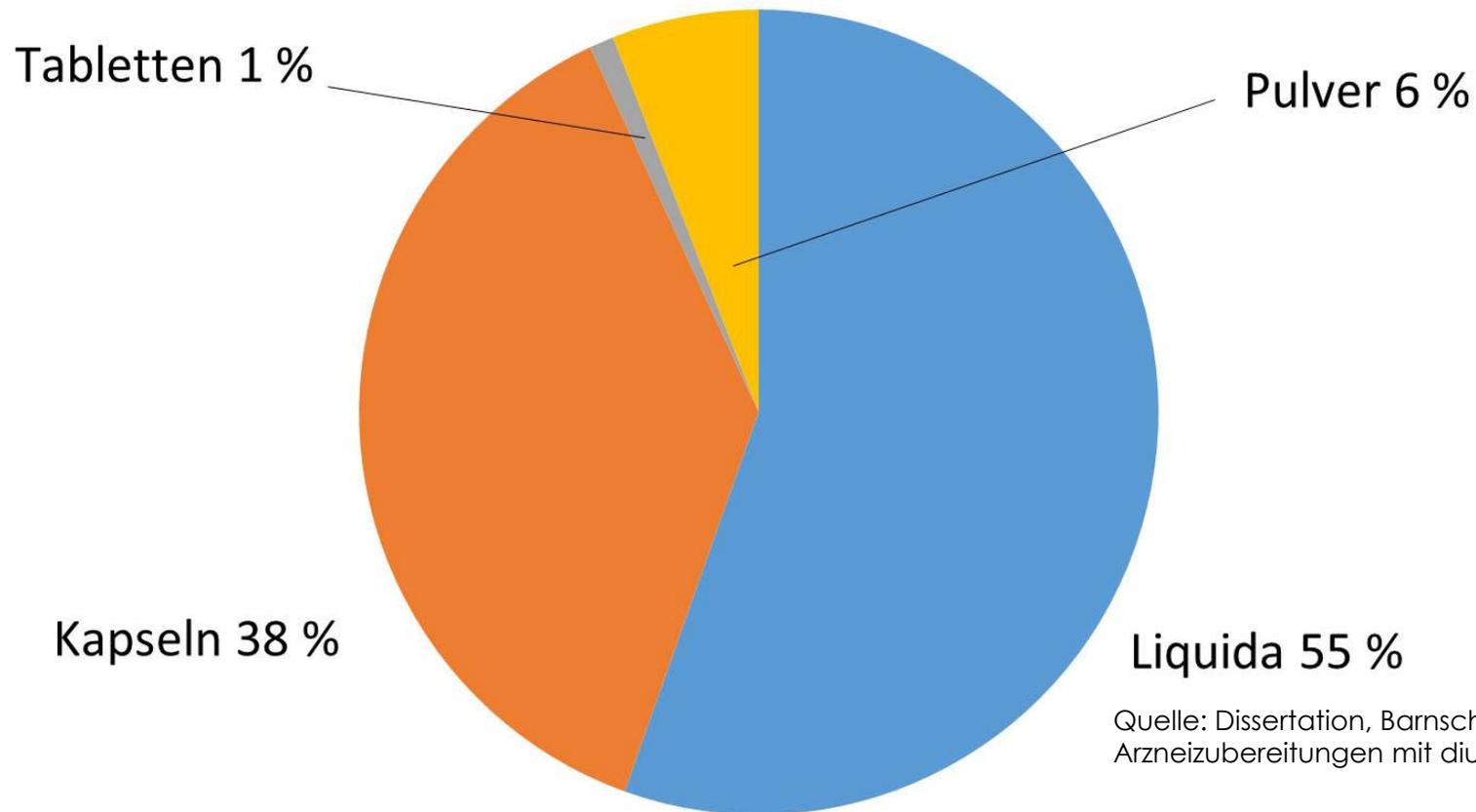
- Fertigarzneimittel meistens an Erwachsenen ausgerichtet
- Keine Zulassung für entsprechende Altersgruppen
- Unpassende Dosierung
- Ungeeignete Darreichungsformen
- Schlechte Akzeptanz (z. B. Geschmack)

Häufigkeit verschiedener Applikationswege



Quelle: Dissertation, Barnscheidt, L., Kindgerechte Arzneizubereitungen mit diuretischen Wirkstoffen, 2007

Perorale Arzneiformen in der Pädiatrie



Quelle: Dissertation, Barnscheidt, L., Kindgerechte Arzneizubereitungen mit diuretischen Wirkstoffen, 2007

Orale Liquida in der Pädiatrie



Table 3.1 Matrix: Route of administration/dosage form vs. Age

Route Dosage Form	<i>Preterm newborn infants</i>	<i>Term newborn infants (0d-28d)</i>	<i>Infants and Toddlers (1m-2y)</i>	<i>Children (pre school) (2-5y)</i>	<i>Children (school) (6-11y)</i>	<i>Adolescents (12-16/18y)</i>
Peroral						
Solution/ Drops	2	4	5	5	4	4
Emulsion/ Suspension	2	3	4	5	4	4
Effervescent DF*	2	4	5	5	4	4
Powders/ Multiparticulates	1	2	2	4	4	5
Tablets	1	1	1	3	4	5
Capsules	1	1	1	2	4	5
Orodispersable DF	1	2	3	4	5	5
Chewable tablets	1	1	1	3	5	5

Quelle: EMA – reflection paper „formulations of choice for for the paediatric population“

Rolle des DAC/NRF

- Standardisierung von pädiatrischen Rezepturen
 - Kapseln
 - Lösungen bzw. Suspensionen zum Einnehmen
 - Zäpfchen
 - Dermatika
- In Zusammenarbeit mit ADKA



©fotolia

Allgemeine Hinweise I.11. in DAC/NRF

I.11. Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen

In der Apotheke werden flüssige Zubereitungen zum Einnehmen in unterschiedlichen Darreichungsformen hergestellt. Die Standard-Terms des EDQM wurden in Übereinstimmung mit dem Arzneibuch wie folgt festgelegt (1):

- „Tropfen zum Einnehmen, Lösung“,
- „Tropfen zum Einnehmen, Suspension“,
- „Tropfen zum Einnehmen, Emulsion“,
- „Flüssigkeit zum Einnehmen“,
- „Lösung zum Einnehmen“,
- „Suspension zum Einnehmen“,
- „Emulsion zum Einnehmen“,
- „Sirup“.

Auch Flüssigkeiten, die bestimmungsgemäß aus Pulvern zu bereiten sind, müssen der Arzneibuchmonographie „Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen“ entsprechen, im Wesentlichen betrifft dies „Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“, vgl. Allgemeine Hinweise I.10.

TOP 10 Wirkstoffe in der Pädiatrie



Rohstoff	Konzentration	Darreichungsform
Propranololhydrochlorid	1 mg/mL , evtl. zusätzlich 5 mg/mL	Lösung
Spiroinolacton	5 mg/mL	Suspension
Sildenafilcitrat	14,05 mg/mL Sildenafilcitrat (entspr. 10 mg/mL Sildenafil)	Suspension
Hydrochlorothiazid	2 mg/mL	Suspension
Hydrocortison	1 mg/mL, evtl. zusätzlich 10 mg/mL	Suspension
Flecainidacetat	5 mg/mL	Suspension
Enalaprilmaleat	1 mg/mL	Lösung
Acetazolamid	25 mg/mL	Suspension
Amlodipinbesilat	1,387 mg/mL Amlodipinbesilat (entspr. 1 mg/mL Amlodipin)	Suspension
Melatonin	2 mg/mL	Suspension

Überlegungen für galenisches Konzept

- Eigenschaften des Wirkstoffes (z. B. Löslichkeit in verschiedenen Trägermedien)
- Pädiatrie: Bestandteile alle geeignet?
- Geschmack bzw. Geschmacksmaskierung
- Volumendosierung
- Applikationsvolumen/Wirkstoffkonzentration

Darreichungsform: Lösung

- Wirkstoff löslich im Lösungsmittel
- Größe der gelösten Teilchen: $< 1 \text{ nm}$
- Löslichkeitsangaben in den Arzneibuchmonographien
- Verbesserung der Löslichkeit
 - Salzbildung
 - Lösungsvermittler
- Lösungsgeschwindigkeit ist abhängig von
 - Größe der Partikel
 - Abstand zur Sättigungskonzentration
 - Temperatur

NRF-Vorschriften: Lösungen



Psychoanaleptika	Coffein-Lösung 10 mg/mL (NRF 3.1.)
Herz-Kreislauf-Mittel	Metoprololtartrat-Lösung 1 mg/mL (NRF 10.3.) Captopril-Lösung 2 mg/mL (NRF 10.5.) Propranololhydrochlorid-Lösung 1 mg/mL (NRF 10.6.)
Dermatika	Propranolol-Lösung 5 mg/mL (NRF 11.142.)
Sedativa	Midazolam-Lösung 2 mg/mL (NRF 17.3.) Chloralhydrat-Saft 100 mg/mL (NRF 17.4.)
Psychopharmaka	Amfetaminsulfat-Saft 2 mg/mL (NRF 22.4.)
Diuretika	Furosemid-Lösung 2 mg/mL / 10 mg/mL (NRF 26.1. und 26.2.)
Opiatsubstitution	Morphinhydrochlorid-Lösung 0,5 mg/mL (NRF 29.3.)
Glucocorticoide	Prednisolon-Saft 1 mg/mL / 5 mg/mL (NRF 34.1.)

Zusammensetzung von Lösungen



Coffein-Lösung 10 mg/ml (NRF 3.1.)

Wirkstoff	1 ml enthält 10 mg Coffein
Sonstige Bestandteile	Wasserfreie Citronensäure, Gereinigtes Wasser
Konservierung	Kaliumsorbat
Darreichungsform	Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoff
Konservierungsmittel
Lösungsmittel

Propranololhydrochlorid-Lösung 1 mg/mL (NRF 10.6.)

Wirkstoff	1 mL enthält 1 mg Propranololhydrochlorid (entsprechend 0,876 mg Propranolol)
Sonstige Bestandteile	Hydroxyethylcellulose, Glucose, Citronensäure, Gereinigtes Wasser
Konservierung	Kaliumsorbat
Darreichungsform	Tropfen zum Einnehmen, Lösung

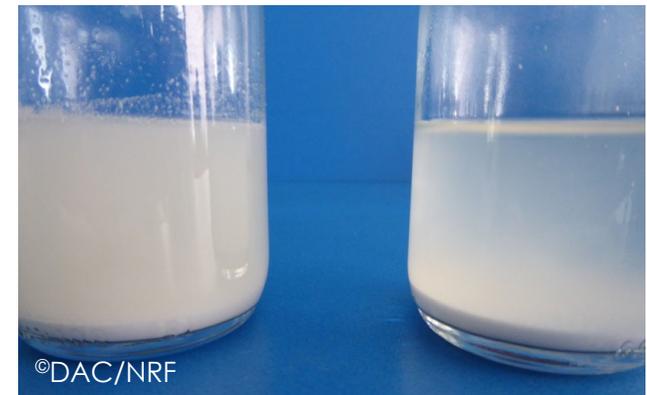
Wirkstoff
Verdickungsmittel
Süßungsmittel
Konservierungsmittel
Lösungsmittel

Herstellung von Lösungen

- Einwaage geringer Wirkstoffmengen auf Wägeunterlage mit Rückwägung.
- Herstellungsreihenfolge kann wichtig sein (z. B. erst Kaliumsorbat lösen, dann Ansäuern).
- Bei manchen Wirkstoffen ist ggf. Erwärmen nötig, dann unbedingt Verdunstungsverluste ausgleichen.
- Bei Wärmeanwendung muss der Wirkstoff auch bei Raumtemperatur sicher und vollständig in Lösung bleiben.

Darreichungsform: Suspension

- Praktisch unlöslich/schwer löslich in Wasser: Suspension
 - Größe der suspendierten Teilchen: $> 1\mu\text{m}$
 - fest/flüssig (flüssig/flüssig = Emulsion)
 - Wichtige Parameter, Beispiele:
 - Sedimentationsverhalten (behindert/unbehindert)
 - Aus-/Umkristallisierung bei teilweiser Löslichkeit
 - Aufschüttelbarkeit
 - Dosiergenauigkeit
- Entwicklungsaufwand höher



NRF-Vorschriften: Suspensionen



Analgetika	Naproxen-Suspensio 50 mg/mL (NRF 2.5.)
Herz-Kreislauf-Mittel	Sildenafil-Suspension 10 mg/mL (NRF 10.7.)
Antibiotika	Isotonische Nystatin-Suspension 100 000 I.E./mL / 500 000 I.E./mL ohne Konservierung (NRF 21.4.)
Diuretika	Hydrochlorothiazid-Suspension 2 mg/mL (NRF 26.4.) Spironolacton-Suspension 5 mg/mL (NRF 26.5.)

Pädiatrie: Bestandteile alle geeignet?

Funktion	Beispiele
Konservierungsmittel	Sorbinsäure (Kaliumsorbat + Citronensäure), Methyl-4-hydroxybenzoat (cave Pädiatrie kein Propyl-4-hydroxybenzoat)
Geschmackskorrigenzen	Glucose-Monohydrat, Saccharose, verschiedene Aromen, Pfefferminzöl, Saccharin-Natrium
Verdickungsmittel	Hydroxyethylcellulose, Tragant
Weitere Hilfsmittel	Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Glycerol 85 %, pH-Regulanzen (Trometamol, Natriumcitrat, Citronensäure), Antioxidantien
Vehikel	Wasser (cave Pädiatrie keine Alkohole, kein Propylenglycol)

Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen DAC (NRF S.52.)



Bestandteile	Funktion	Menge
Glucose-Monohydrat	Geschmackskorrigens	11,0 g
Hydroxyethylcellulose 10 000	Verdickungsmittel	0,5(5) g
Kaliumsorbat	Konservierung	0,14 g
Citronensäure	Konservierung	0,07 g
Gereinigtes Wasser	Vehikel	zu 100,0 g

Haltbarkeit: 6 Monate (Viskosität, Sorbinsäure)

Tragant-haltige Suspensionsgrundlage nach NRF 2.5. und 26.4.



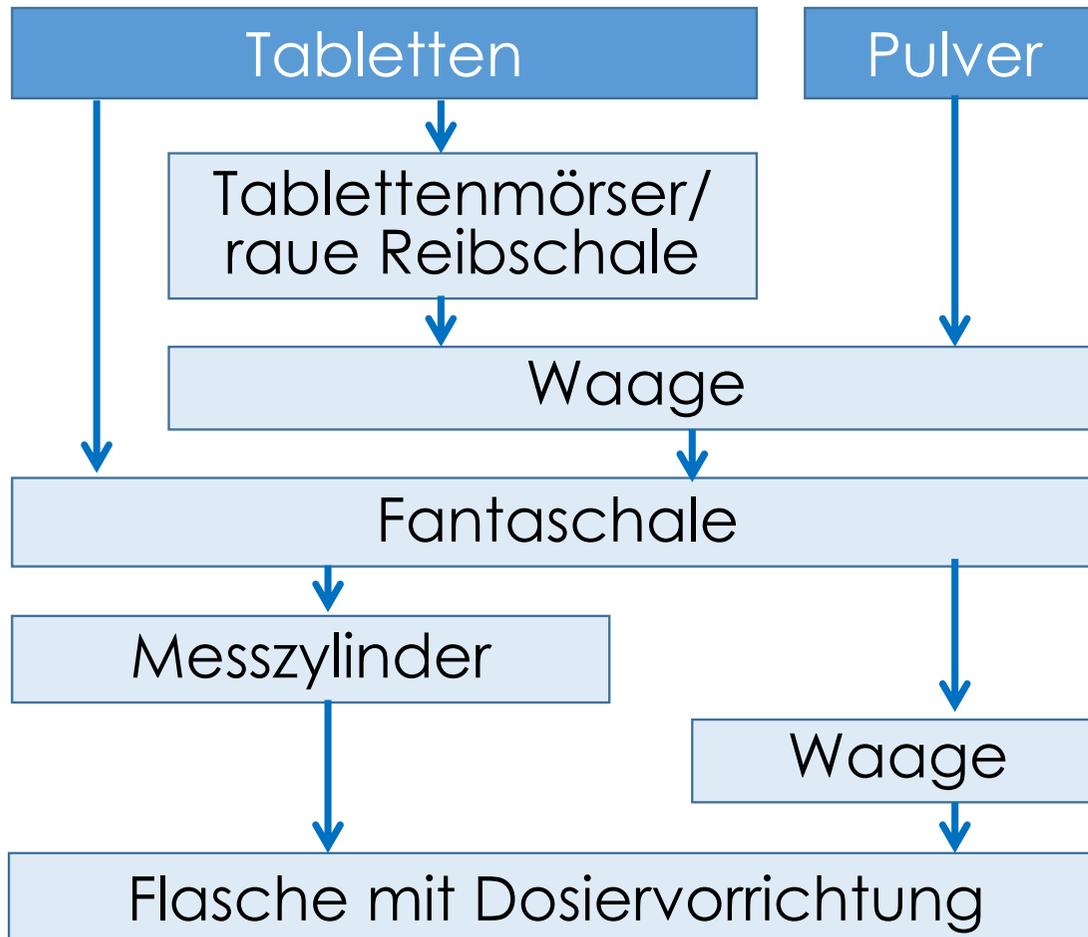
Bestandteile	Funktion	Menge
Saccharose	Geschmackskorrigens	22,0 g
Natriumchlorid	Geschmackskorrigens	0,5 g
Kaliumsorbat	Konservierung	0,15 g
Citronensäure	pH-Regulans	0,35 g
Tragant	Verdickungsmittel	0,6 g
Gereinigtes Wasser	Vehikel	zu 100,0 mL

Haltbarkeit: 3 Monate (Sorbinsäure)

Herstellung (Suspensionen)

- Kristalline Stoffe werden zerkleinert, sehr feine und mikrofeine Pulver können direkt verarbeitet werden.
- Anreiben der Feststoffe mit etwas Flüssigkeit, die das Pulver gut benetzt.
Funktioniert nicht immer:
 - Anreibung nicht homogen
 - Unzureichende Aufschüttelbarkeit
- Zugabe der Flüssigkeiten von viskos zu niedrig-viskos.
- Elektrische Mixer können hilfreich sein, Rührsysteme für halb feste Zubereitungen sind nur bedingt geeignet

Unterschiedliche Herstellungswege



Wirkstoffquelle

Tablettenzerkleinerung

für Tablettenaliquot/Pulver

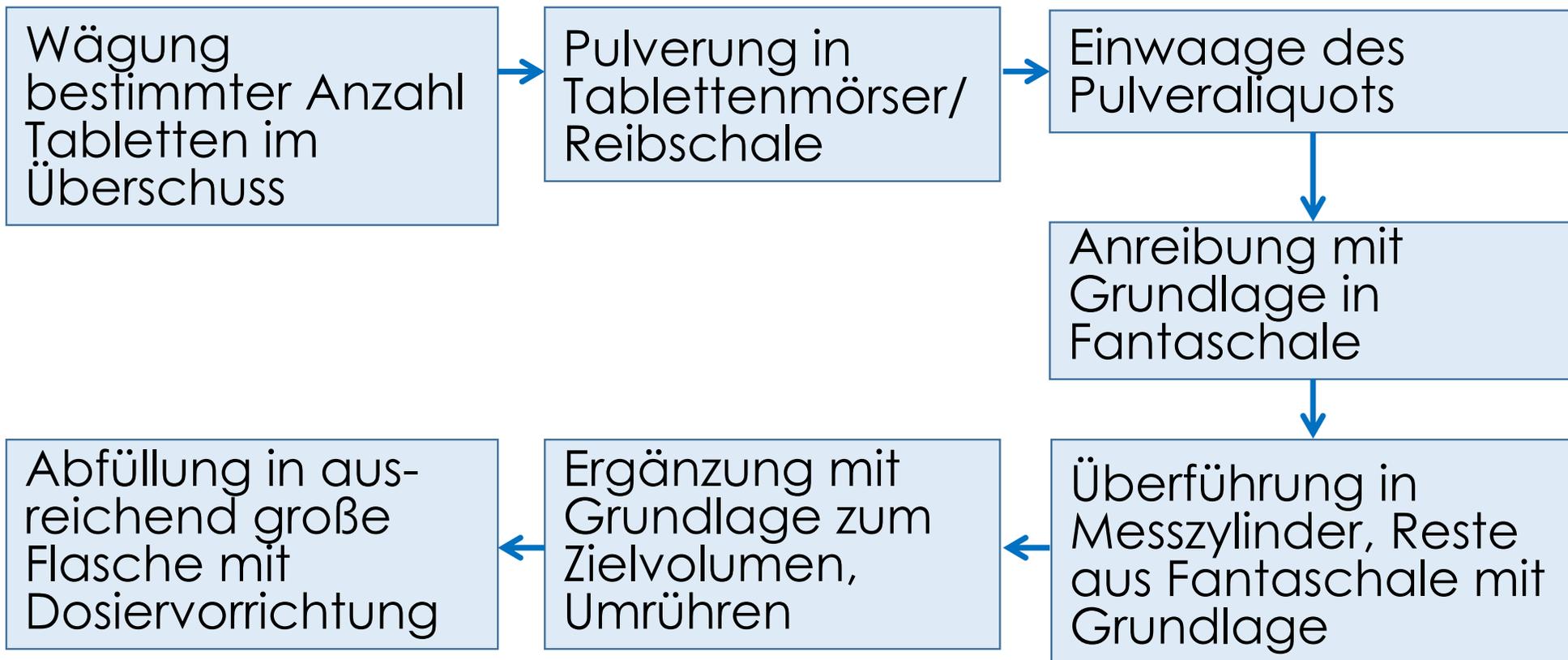
Anmischung/ggf. Auffüllung

Auffüllung, wenn nicht
gravimetrisch standardisiert

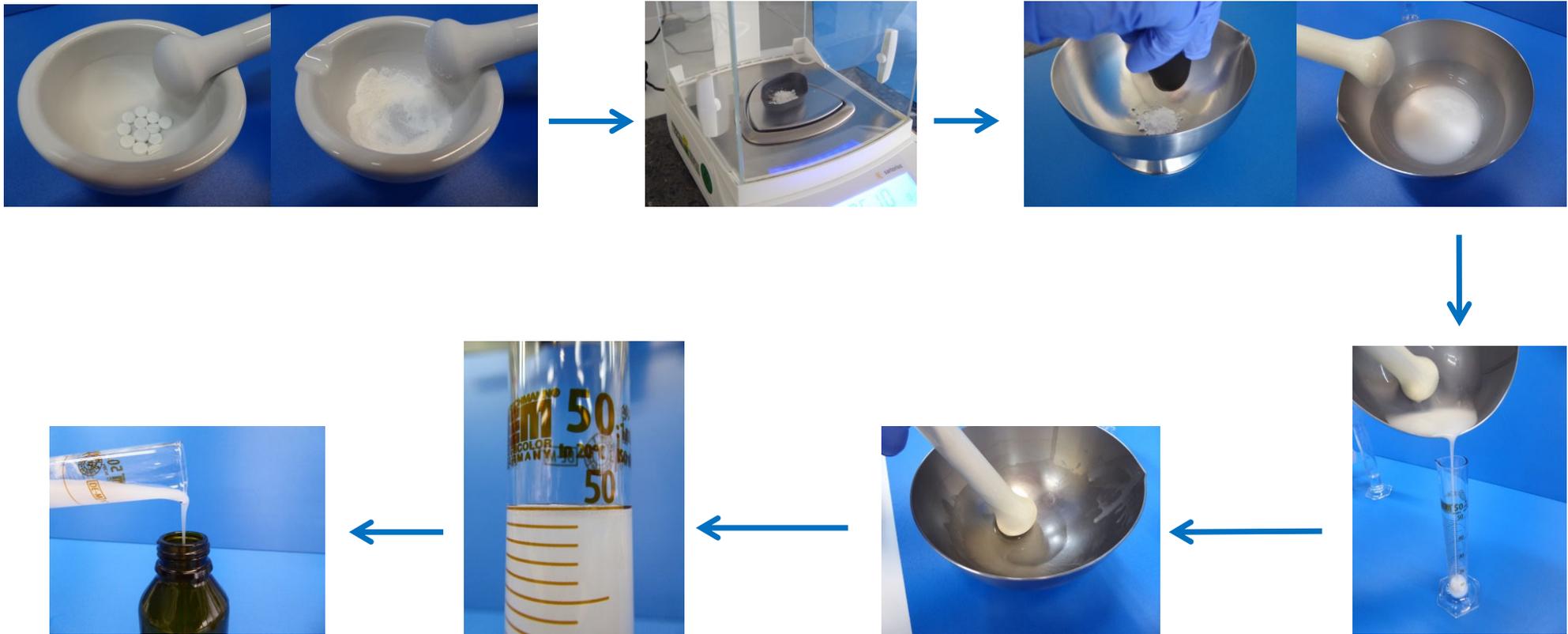
gravimetrische Auffüllung

Abfüllung

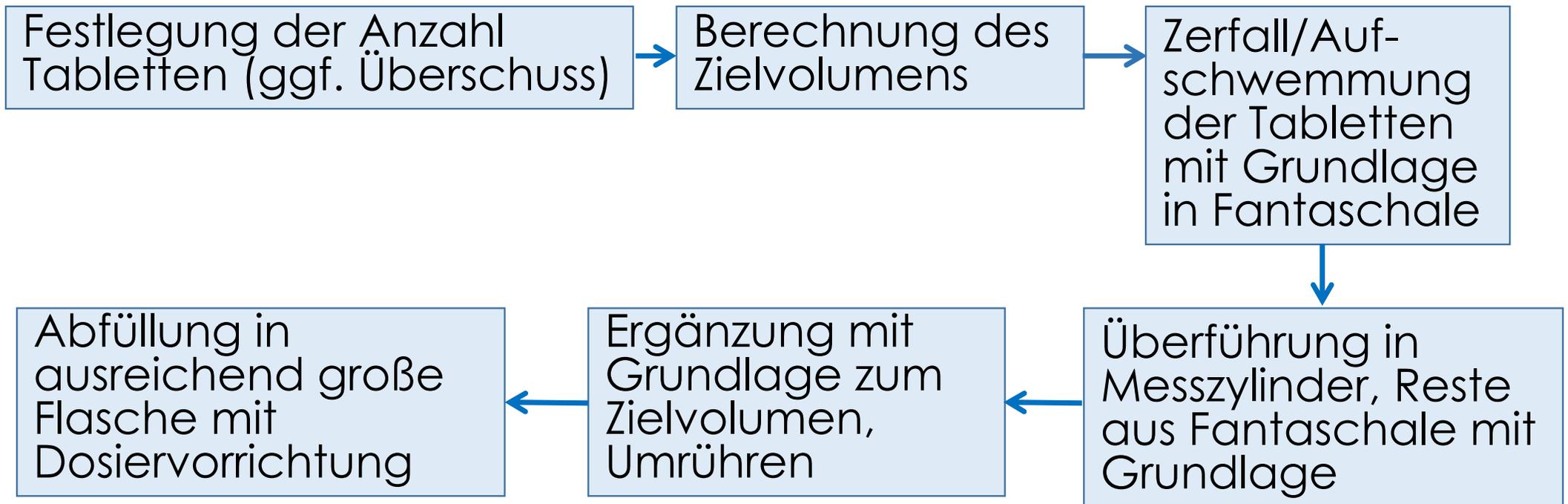
Fallbeispiel: schlecht zerfallende Tabletten, nicht gravimetrisch standardisiert



Herstellungstechniken



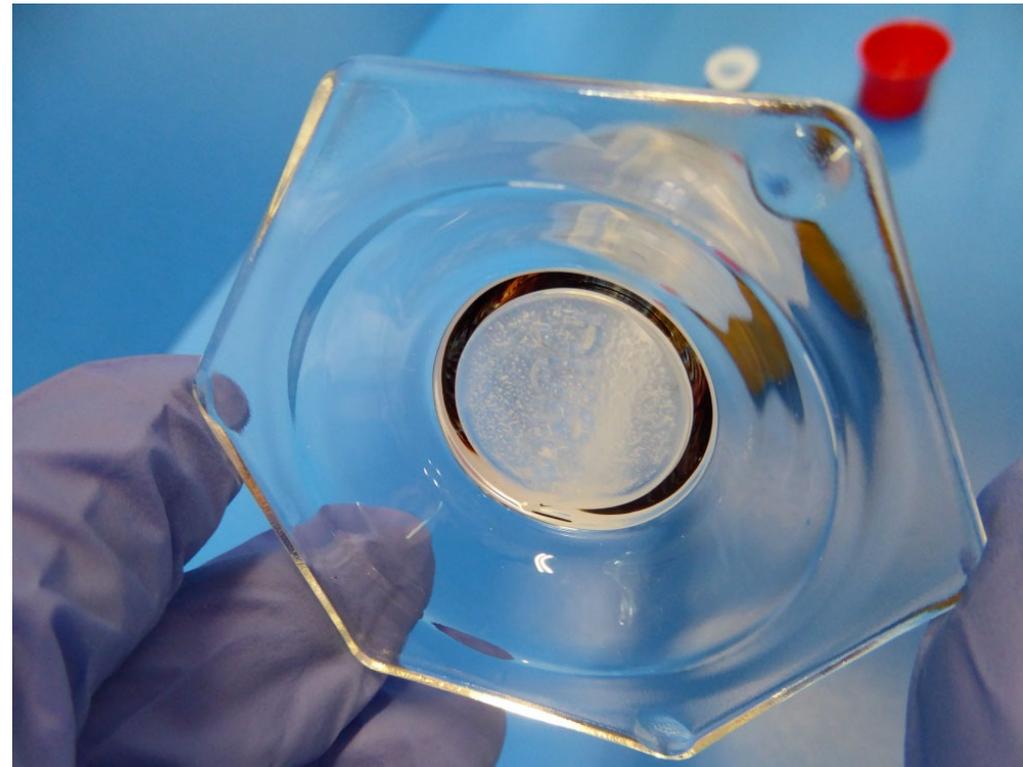
Fallbeispiel: leicht zerfallende Tabletten, nicht gravimetrisch standardisiert



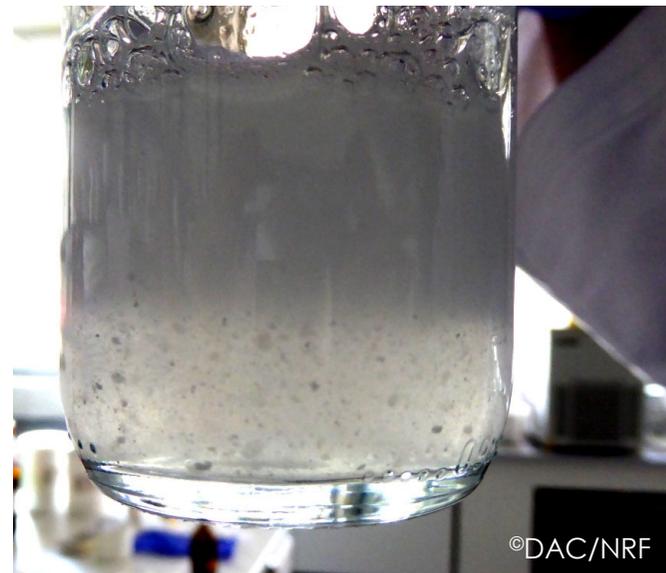
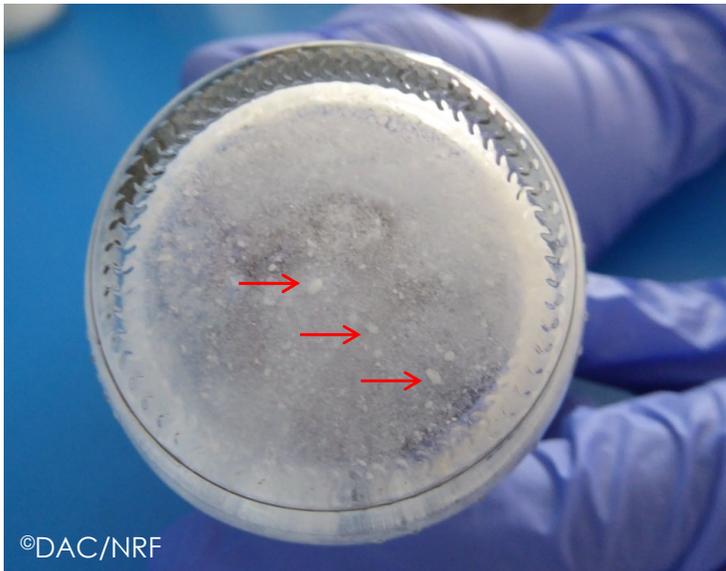
Herstellungstechniken



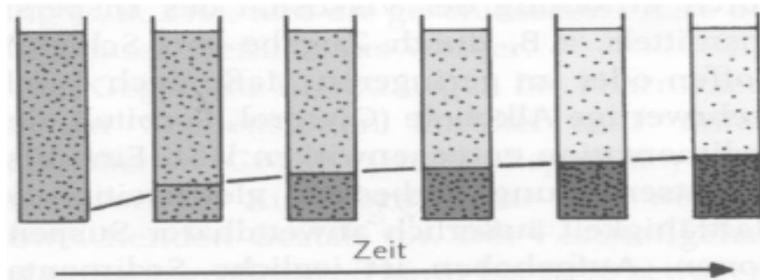
Kritischer Schritt – Messzylinder entleeren



So sollte es nicht aussehen

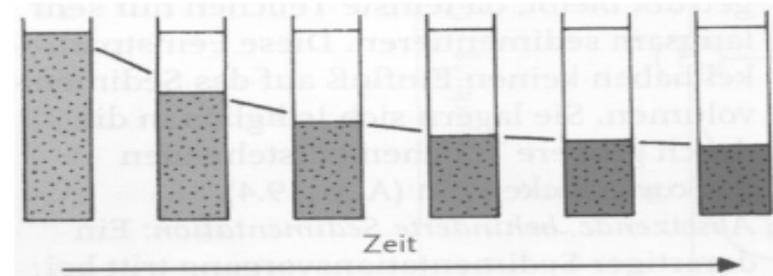


Sedimentbildung



Quelle: Voigt – Pharmazeutische Technologie, 12. Auflage

aufstockende, unbehinderte
Sedimentation



absetzende, behinderte Sedimentation

Ziel: lockere Sedimente mit großem Volumen.

Herstellung – die kritischen Punkte

- Homogenität des Wirkstoffes in der Grundlage
 - Dosiergenauigkeit
- Aufschüttelbarkeit
 - wichtiger als die Sedimentation
 - Dosiergenauigkeit
- Kurzzeithomogenität nach Aufschütteln
 - stabile Suspension für die Abteilung der Dosis
 - erfahrungsgemäß nicht kritisch

Beispiel Spironolacton-Suspension 5 mg/mL



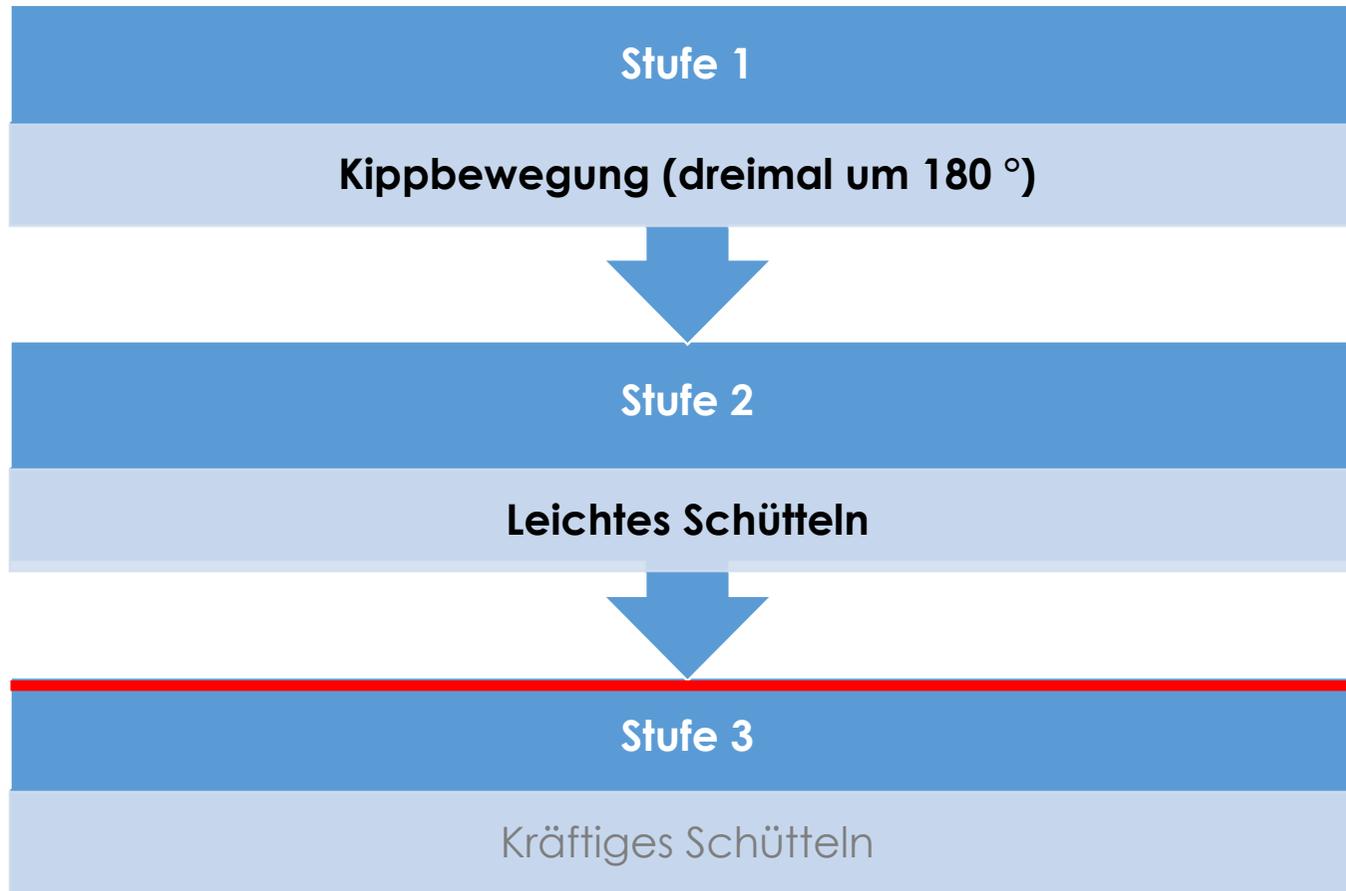
Inhaltsstoffe	Ansatz 1	Ansatz 2
Spironolacton	0,5 g	0,5 g
Hochdisperses Siliciumdioxid	-	0,1 g
Mikrokristalline Cellulose (100 µm)	-	0,5 g
Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen DAC (NRF S.52.)	zu 100,0 mL	zu 100,0 mL

Beispiel Spironolacton-Suspension 5 mg/mL



Inhaltsstoffe	Ansatz 3	Ansatz 4
Spironolacton	-	0,5 g
Spironolacton aus Tabletten	0,5 g	-
Tragant-haltige Grundlage nach NRF 2.5. oder 26.4.	-	zu 100,0 mL
Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen DAC (NRF S.52.)	zu 100,0 mL	-

Beurteilung der Aufschüttelbarkeit



Applikationshilfen



Kolbenpipette



- Mittel der Wahl
Dosiergenauigkeit ↑

„Kolbenpipette“

= Dosierspritze

= Dosierpipette

= Oral/Enteral Dispenser

Kindersicherung



- DAC/NRF-Text, Allgemeine Hinweise I.2.2.2., Kindergesicherte Behältnisse und Verschlüsse
- Hersteller und Produkte im DAC/NRF-Bezugsquellennachweis zu finden unter III.3.

Packmittel und Applikationshilfe richtig kombinieren



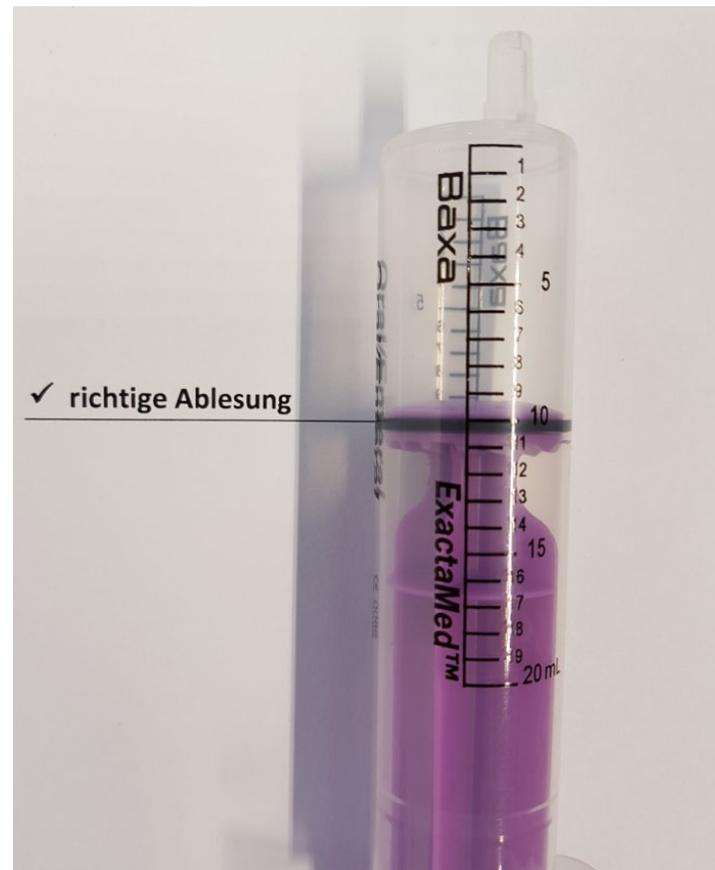
Set für große
Flaschen-
mündung



Set für kleine
Flaschen-
mündung

DAC/NRF Bezugsquellennachweis III.3.

Dosierung – richtig ablesen



Applikation

Tropflösung

Säugling stirbt nach Fehlanwendung

PZ, Ausgabe 02/2017

Von Daniela Hüttemann / Nachdem im Dezember ein Neugeborenes in Frankreich in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung des Vitamin-D-Präparats Uvestérol D gestorben war, ist das Präparat nun dort vom Markt genommen worden. Zwar ist ein ursächlicher Zusammenhang bislang nicht bewiesen. Trotzdem zeigt der Fall, wie wichtig eine korrekte Applikation flüssiger Arzneimittel bei Säuglingen ist.



Nicht in den Rachen spritzen, sondern
in die Wangentasche träufeln!
Kind aufrecht halten!

Vor- und Nachteile flüssiger Darreichungsformen



Vorteile	Nachteile
flexibel zu dosieren	gegenüber festen Darreichungsformen aufwendiger in der Konzeption (chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität)
anwendungsfertig	
kann leichter geschluckt werden als eine feste Darreichungsform (Pädiatrie/Patienten mit Schluckbeschwerden)	

Zusammenfassung



- Bedarf besteht für individuell dosierte, pädiatrische Zubereitungen
- Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen sind eine häufige Darreichungsform in der Pädiatrie
- Die Konzeption und Herstellung einer Lösung ist der einer Suspension vorzuziehen.
- Die Hilfsstoffe müssen für die Patienten geeignet sein (Pädiatrie).
- Suspensionen haben einen hohen Entwicklungsaufwand.
- Die Dosierung sollte im Hinblick auf Genauigkeit und Einfachheit nach Volumen mit Kolbenpipetten erfolgen.