

Das ZL untersuchte die Stabilität von Suspensionen verschiedener Amlodipin-Fertigarzneimittel in unterschiedlichen Grundlagen.

Foto: ZL

AMLODIPINBESILAT

Suspensionen mit Fertigdarzneimitteln

Von Mona Abdel-Tawab¹, Rolf Daniels², Jürgen Meins¹, Andrea Roth¹, Susanna Vetter¹ und Iska Wagner¹ / Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker hat am Beispiel Amlodipinbesilat die Verarbeitbarkeit von Fertigdarzneimitteln in Suspensionen untersucht.

Nachdem bereits das Sedimentationsverhalten, die Redispersierbarkeit und die Wirkstoffstabilität von Hydrocortison in verschiedenen Suspensionsgrundlagen untersucht wurden (siehe PZ 34/2021), widmete sich das ZL der Fragestellung, welchen Einfluss die Verarbeitung von Fertigdarzneimitteln bei der Herstellung von Suspensionen hat. Als Wirkstoff wurde Amlodipinbesilat gewählt. Als Calciumkanalblocker stellt dieser einen wichtigen Wirkstoff zur Behandlung von Hypertonie im Kindesalter dar, weshalb der Bedarf an kindgerechten Zubereitungen groß ist. Suspensionen lösen die klassische Kapselherstellung immer mehr ab und stellen eine sinnvolle Alternative dar. Amlodipin-Suspensionen werden in der Pädiatrie in einer Dosierung von 1 mg/ml eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war Amlodipin noch nicht als Ausgangsstoff erhältlich, die einzige Möglichkeit zur Herstellung von Zubereitungen bestand in der Verwendung von Fertigdarzneimitteln.



sionen werden in der Pädiatrie in einer Dosierung von 1 mg/ml eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war Amlodipin noch nicht als Ausgangsstoff erhältlich, die einzige Möglichkeit zur Herstellung von Zubereitungen bestand in der Verwendung von Fertigdarzneimitteln.

Zur Untersuchung des Sedimentationsbeziehungsweise Ausflockungsverhaltens und der Dispergierbarkeit wurden aus sechs Suspensionsgrundlagen und drei verschiedenen Amlodipin-Fertigarzneimitteln Suspensionen in einer Konzentration von 1 mg/ml hergestellt. Es wurden jeweils 10-mg-Tabletten der Firmen 1A Pharma, FairMed und Wörwag Pharma (Amlodigamma TOP) eingesetzt. Als Suspensionsgrundlagen wurden das ADKA-Basissuspensionsmedium, SyrSpend® Flüssigkeit und NEO Pulver, InOrpha® sowie die NRF-Grundlage S.52. gewählt (Kasten). Die NRF-Grundlage wurde analog zur Empfehlung der Firma Caelo auch mit einem Zusatz von 1 mg/ml Aerosil und 5 mg/ml mikrokristalliner Cellulose geprüft.

Die Suspensionen wurden gravimetrisch mit Fantaschale und Pistill gemäß dem dreistufigen Schema für Suspensionszubereitungen nach DAC/NRF-Text I.6.3.2 hergestellt. Die Zubereitungen wurden in Klarglas-Medizinflaschen abgefüllt, die mithilfe von Aluminiumfolie vor Licht geschützt wurden. Jeweils drei Proben zur kontinuierlichen Prüfung und eine Lager-

Untersuchte Suspensionsgrundlagen

- ADKA pädiatrisches Basissuspensionsmedium
- Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen nach NRF S.52. (Caelo)
- Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen nach NRF S.52. (Caelo) mit 1 mg/ml Aerosil und 5 mg/ml mikrokristalline Cellulose
- InOrpha® (Inresa)
- SyrSpend® SF pH 4 Flüssigkeit mit Kirscharoma (Fagron)
- SyrSpend® SF pH 4 NEO Pulver (Fagron) (verdünnt mit 0,1-prozentiger Natriumbenzoat-Lösung)

Untersuchte Fertigdarzneimittel

- Amlodipin 1A Pharma 10 mg Tabletten
- Amlodipin FairMed 10 mg Tabletten
- Amlodigamma TOP 10 mg Tabletten (Wörwag Pharma)

Zielkonzentration: 1 mg/ml Amlodipin

¹ Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

² Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen

kontrollprobe wurden bei Raumtemperatur (25 °C und 60 Prozent relativer Feuchte) über 28 Tage gelagert. Die Lagerkontrollprobe wurde als Vergleich erst nach 28 Tagen geprüft. Arbeitstäglich wurde über 14 Tage die Sedimentation oder Ausflockung beobachtet und, falls vorhanden, die Höhe des Sediments gemessen. Zu sechs Prüfzeitpunkten wurden Proben zur Gehaltsbestimmung genommen. Hierzu wurden die Proben durch fünf Kippbewegungen gleichmäßig aufgeschüttelt und mithilfe einer Kolbendosierpipette Proben für die Gehaltsbestimmung entnommen. Die Probenahme fand unmittelbar nach der Redispergierung und nach einer Wartezeit von fünf Minuten statt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte mittels ZL-validierter HPLC-UV-Analytik bei 240 nm.

Ausflockungs- und Sedimentationsverhalten

SyrSpend® Flüssigkeit zeigte innerhalb von 28 Tagen mit allen drei Fertigarzneimitteln keine Bildung eines Sediments und erschien optisch stabil. SyrSpend® NEO Pulver bildete in Kombination mit den Fertigarzneimitteln von 1A Pharma und Wörwag Pharma (Amlodigamma TOP) ein flockiges Sediment, das sich durch fünf Kippbewegungen resuspendieren ließ. Auch das ADKA-Basis-suspensionsmedium zeigte ein Sediment, das flockig und aufschüttelbar war. Die InOrpha®- und die NRF-Grundlage S.52. (sowohl mit als auch ohne Zusatz von Aerosil und mikrokristalliner Cellulose) bildeten dagegen mit allen drei Fertigarzneimitteln ein Sediment, das sich durch fünf Kippbewegungen nicht vollständig aufschütteln ließ. Hier war ein kräftigeres Schütteln nötig. Bei der NRF-Grundlage S.52. trat eine Farbveränderung auf: Nach vier Wochen waren die Proben leicht gelblich. Auch die InOrpha®-Grundlage veränderte ihre Farbe, sie zeigte nach vier Wochen eine deutliche Grünfärbung (Foto).

Beurteilung des Wirkstoffgehalts

• Suspensionen mit ADKA-Basis-suspensionsmedium, SyrSpend® Flüssigkeit und SyrSpend® NEO Pulver

In allen Grundlagen nimmt der Wirkstoffgehalt an Amlodipin über den Zeitraum von 28 Tagen ab (Abbildung 1 und Abbildung 2, Seite 59). Bei den Grundlagen ADKA-Basis-suspensionsmedium, SyrSpend® Flüssigkeit und SyrSpend®



Grünfärbung der Amlodipin-Suspensionen mit InOrpha an Tag 28

Foto: ZL

NEO Pulver können nach 28 Tagen nur noch 85 bis 95 Prozent Amlodipin (bezogen auf den deklarierten Gehalt) nachgewiesen werden. Zwischen der Gehaltsbestimmung nach fünf Minuten Wartezeit und den unmittelbar nach der Resuspendierung gewonnenen Proben besteht nur ein geringer, vernachlässigbarer Unterschied. Die Proben wurden zunächst händisch durch fünf Kippbewegungen um 180 Grad resuspendiert. So wurde eine nicht optimale Anwendung des Patienten nachgestellt.

Zur Klärung, ob der geringe Gehaltswert von < 90 Prozent auf die fehlende Homogenisierung zurück-

zuführen ist, wurden die Proben nach einer Lagerdauer von 28 Tagen zusätzlich solange durch händisches Schütteln homogenisiert, bis sie visuell gleichmäßig erschienen, und anschließend analysiert. Bei den Suspensionsgrundlagen ADKA-Basis-suspensionsmedium, SyrSpend® Flüssigkeit und SyrSpend® NEO Pulver änderte sich der zuvor ermittelte Wirkstoffgehalt nach der zusätzlichen Homogenisierung nur geringfügig (Tabelle). Die Suspensionen mit dem ADKA-Basis-suspensionsmedium zeigte als einzige Grundlage mit allen drei Fertigarzneimitteln einen Wirkstoffgehalt von über 90 Prozent

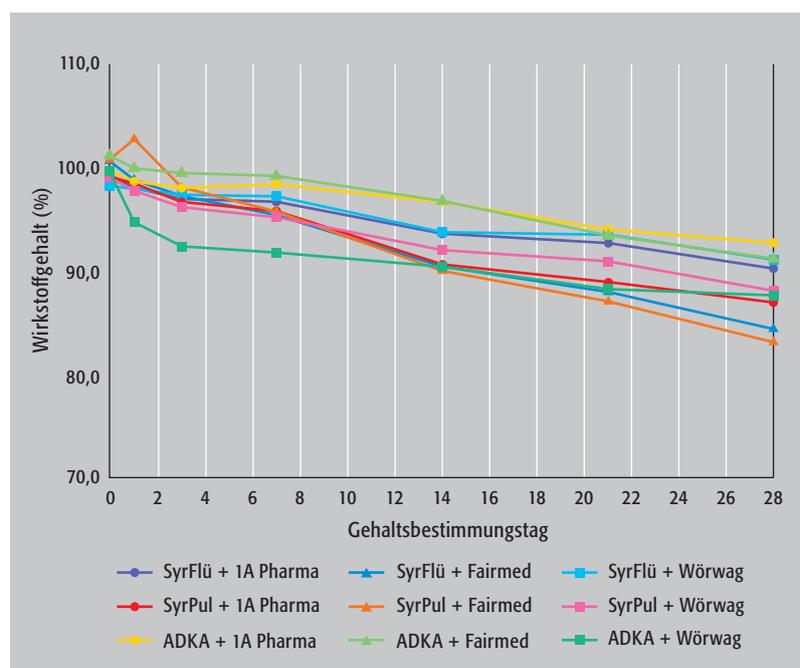


Abbildung 1: Wirkstoffgehalt der Amlodipin-Suspensionen (bezogen auf den deklarierten Gehalt) direkt nach der Resuspendierung mit den Suspensionsgrundlagen ADKA-Basis-suspensionsmedium (ADKA), SyrSpend® Flüssigkeit (SyrFlü) und SyrSpend® NEO Pulver (SyrPul) über 28 Tage bei Raumtemperatur

und erfüllte somit die geforderte Spezifikation von 90 bis 110 Prozent Wirkstoffgehalt. Dennoch ist aufgrund des grenzwertigen Ergebnisses die Begrenzung der Aufbrauchsfrist auf 14 Tage in Erwägung zu ziehen.

In der SyrSpend® Flüssigkeit lag der Amlodipin-Wirkstoffgehalt nach 28 Tagen knapp unter 90 Prozent und im SyrSpend® NEO Pulver bei circa 85 Prozent. Eine Begrenzung der Aufbrauchsfrist der Zubereitung mit SyrSpend® Flüssigkeit auf 14 Tage ist auch hier empfehlenswert. Die Stabilitätsdaten der Firma Fagron bescheinigen eine deutlich längere Aufbrauchsfrist von 90 Tagen bei Raumtemperatur. In der zugrunde liegenden Untersuchung wurde jedoch der pulverisierte Ausgangsstoff anstelle von Fertigarzneimitteln eingesetzt, die Suspension über eine Minute geschüttelt und die Probenahme erfolgte aus der Mitte der untersuchten Probe. Ergänzende Untersuchungen im ZL mit nicht mikronisiertem Wirkstoff über 14 Tage deuten auf eine Instabilität von Amlodipin in den Suspensionsgrundlagen hin, es

PZ-ORIGINALIA ...

In der Rubrik Originalia werden wissenschaftliche Untersuchungen und Studien veröffentlicht. Eingereichte Beiträge sollten in der Regel den Umfang von vier Druckseiten nicht überschreiten und per E-Mail geschickt werden.

Die PZ behält sich vor, eingereichte Manuskripte abzulehnen. Die veröffentlichten Beiträge geben nicht grundsätzlich die Meinung der Redaktion wieder.

pz-redaktion@avoxa.de

bedarf aber weiterer Untersuchungen zur Festlegung der Haltbarkeit bei der Verwendung von Ausgangsstoff.

• **Suspensionen mit NRF-Suspensionsgrundlage S.52. mit und ohne Zusatz von Aerosil und mikrokristalliner Cellulose**

Die untersuchten Suspensionen mit der NRF-Grundlage nach S.52. zeigten über die gesamte Lagerdauer ein eher

festeres Sediment, das sich schlecht aufschütteln ließ. Dies spiegelt sich auch in den Wirkstoffgehaltswerten nach 28 Tagen wider. Abhängig vom eingesetzten Fertigarzneimittel konnten ein Wirkstoffgehalt von lediglich 55 bis 71 Prozent nach fünf Kippbewegungen ermittelt werden. Der Zusatz von Aerosil und mikrokristalliner Cellulose erhöht zwar geringfügig die Viskosität der Zubereitungen und verbessert die Resuspendierbarkeit, führt aber nicht zu einer deutlichen Erhöhung der Wirkstoffkonzentration in der entnommenen Probe. Nach der händischen Homogenisierung konnten nur etwa 80 Prozent des deklarierten Wirkstoffs in den Suspensionen nachgewiesen werden, weshalb von einem Wirkstoffabbau bei Raumtemperatur auszugehen ist. Die Stabilitätsdaten der Firma Caesar & Lorentz empfehlen, die Haltbarkeit ebenfalls auf 28 Tage zu begrenzen und die Suspensionen im Kühlschrank zu lagern. Eine ausreichende Verbesserung der Stabilität durch die Lagerung im Kühlschrank ist durch die vorliegenden Daten plausibel.

Verwendete Suspensionsgrundlage	Verwendetes Fertigarzneimittel	Mittelwert zum Startzeitpunkt	Mittelwert nach fünf Kippbewegungen (nach 28 Tagen Lagerung)	Mittelwert nach händischer Homogenisierung durch Schütteln (nach 28 Tagen Lagerung)
ADKA-Basissuspensionsmedium	1A Pharma	99,6	92,0	92,5
	Fairmed	101,6	90,4	91,1
	Wörwag	99,2	92,8	93,0
SyrSpend® Flüssigkeit	1A Pharma	100,4	89,7	89,6
	Fairmed	100,6	86,2	87,4
	Wörwag	99,5	90,4	90,3
SyrSpend® NEO Pulver	1A Pharma	99,7	86,2	86,0
	Fairmed	102,3	83,6	82,6
	Wörwag	98,2	82,2	82,7
NRF-Grundlage S.52.	1A Pharma	96,8	68,7	84,7
	Fairmed	99,2	61,5	82,6
	Wörwag	94,6	55,1	81,4
NRF-Grundlage S.52. mit Zusatz Aerosil/mikrokr. Cellulose	1A Pharma	98,2	71,13	84,5
	Fairmed	98,4	67,8	81,0
	Wörwag	96,8	61,1	80,8
InOrpha®	1A Pharma	93,8	47,8	56,3
	Fairmed	95,3	41,8	54,1
	Wörwag	92,9	36,1	63,1

Tab. 1: Wirkstoffgehalt der Amlodipin-Suspensionen nach 28 Tagen (bezogen auf den deklarierten Gehalt)

• Suspensionen mit InOrpha®

Die Suspensionen mit der Grundlage InOrpha® zeigen den stärksten Wirkstoffabbau, nach 28 Tagen befinden sich in diesen Suspensionen nur noch circa 40 Prozent des deklarierten Wirkstoffs. Auch durch bessere Homogenisierung sind nur noch circa 55 Prozent des Wirkstoffs nachweisbar. Zudem verfärben sich die Suspensionen grünlich und deuten daher auch optisch auf Abbaureaktionen der Bestandteile hin. Grund für die Verfärbungen könnten die enthaltenen Aromastoffe sein.

Unterschiede zwischen den Fertigarzneimitteln

Die eingesetzten Amlodipin-Fertigarzneimittel der Firmen 1A Pharma, Fairmed und Wörwag Pharma (Amlodigamma) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zusammensetzung: Amlodigamma von Wörwag Pharma enthält Crospovidon als Zerfallsmittel und Povidon K30 als Bindemittel, das in den anderen beiden Tabletten nicht enthalten ist. Die Tabletten von Fairmed enthalten als einziges Fertigarzneimittel Aerosil. Dennoch unterscheiden sich die Ergebnisse einer Grundlage kaum zwischen den einzelnen Fertigarzneimitteln. Insofern können nur individuelle Empfehlungen pro Grundlage ausgesprochen werden. So konnten die besten Ergebnisse bei SyrSpend®-Flüssigkeit idealerweise mit Amlodipin-Tabletten von 1A Pharma oder Wörwag Pharma erzielt werden, während dies bei ADKA-Basisuspensionsmedium mit 1A Pharma und Fairmed der Fall war. Die gleiche Zusammensetzung wie 1A Pharma haben beispielsweise auch Abz, AL, CT, Dexcel, Dura, Ratiopharm, Stada oder Wintrop. Fairmed entspricht auch Axcount.

Fazit

Nur das ADKA-Basisuspensionsmedium und die SyrSpend® SF pH 4 Flüssigkeit sind für die Herstellung von amlodipinhaltigen Suspensionen mit Fertigarzneimitteln geeignet. Die Er-

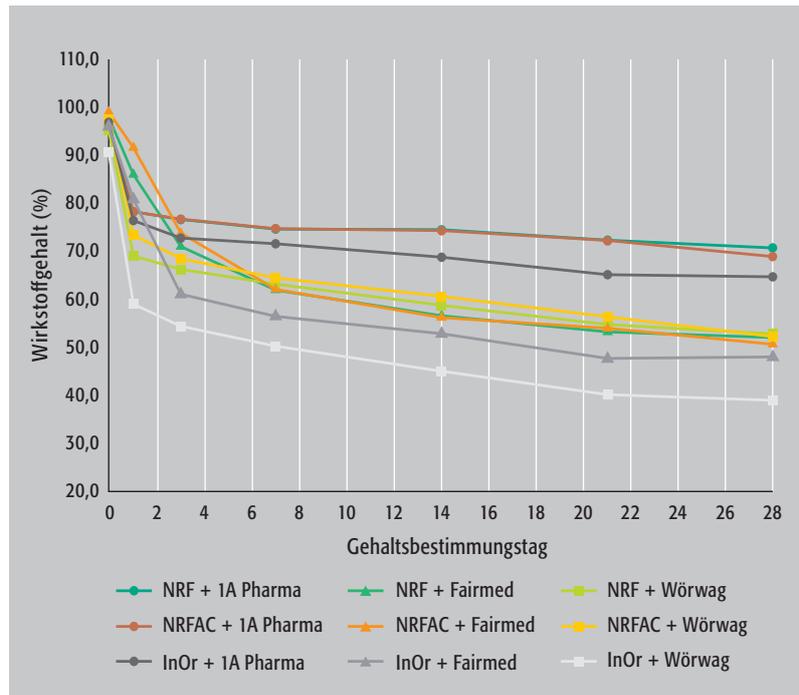


Abbildung 2: Wirkstoffgehalt der Amlodipin-Suspensionen (bezogen auf den deklarierten Gehalt) direkt nach der Resuspendierung mit den Suspensionsgrundlagen NRF-Grundlage S.52. (NRF) sowie mit Zusatz von Aerosil und mikrokristalliner Cellulose (NRFAC) und InOrpha (InOr) über 28 Tage bei Raumtemperatur

gebnisse der Probenahme direkt nach der Resuspendierung und nach fünf Minuten Wartezeit sind vergleichbar, was eine sichere Anwendung für den Patienten gewährleistet. Auch wenn der Wirkstoffgehalt nach vier Wochen im Mittel noch bei etwa 90 Prozent lag, sollte die Aufbrauchsfrist sicherheits halber auf 14 Tage begrenzt werden. Möglicherweise wäre eine Lagerung im Kühlschrank vorteilhaft, für eine abschließende Empfehlung sind aber weitere Untersuchungen nötig. Zum Zeitpunkt der Studie war kein Amlodipinbesilat in mikronisierter Form erhältlich, mittlerweile ist dieses bei der Firma Fagron verfügbar.

Für eine wässrige Lösung der Konzentration 0,5 mg/ml mit Methyl-4-hydroxybenzoat-Konservierung und Zucker-Sirup liegen in der Literatur Stabilitätsdaten vor, die eine Stabilität von sechs Monaten bei Lagerung im

Kühlschrank versprechen. Zubereitungen mit Methylparabenen dürfen im Gegensatz zu Propylparabenen in geringen Konzentrationen im Kühlschrank gelagert werden. Aufgrund der Verfügbarkeit des pharmazeutischen Ausgangsstoffs stellt diese Zubereitung eine Alternative zur Herstellung von Suspensionen mit Amlodipinbesilat dar.

Die durchgeführte Untersuchung zeigt dennoch deutlich, dass die Verarbeitung von Fertigarzneimitteln eine große Unbekannte in die Rezeptur einbringt und durch die enthaltenen Hilfsstoffe Interaktionen nicht auszuschließen sind. Auch der Wechsel zwischen verschiedenen Präparaten kann die Stabilität der hergestellten Zubereitungen beeinflussen. Es sollten daher vorzugsweise pharmazeutische Ausgangsstoffe zur Herstellung von Rezepturen eingesetzt werden. /