

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

Herstellung

Hinweise:

- Glucose-Monohydrat kann durch wasserfreie Glucose in äquivalenter Menge ersetzt werden, s. auch Abschnitt „Herstellungstechnik und Abfüllung“.
- Der im Prüfzertifikat der Hydroxyethylcellulose angegebene Wert der Viskosität soll möglichst nahe oder leicht über dem Nominalwert von 10 000 mPa · s liegen.
- Nach der beschriebenen Zubereitung kann die Grundlage bereits abgefüllt oder verwendet werden, auch wenn die Quellung der Hydroxyethylcellulose noch nicht abgeschlossen ist, s. Pharmazeutische Erläuterungen.
- Soll die gesamte Stammzubereitung umgehend zu einem Rezeptur- oder Defekturarzneimittel weiterverarbeitet und nicht als Zwischenprodukt in der Apotheke gelagert werden, entfallen die Vorgaben unter den Abschnitten „Kennzeichnung“, „Haltbarkeit“, „Freigabepfung“ und „Lagerung“, s. Allgemeine Hinweise **I.2.4.**
- Diese Lösungs- und Suspensionsgrundlage ist Gegenstand des eingetragenen Gebrauchsmusters DE 20 2018 000 323 der AVOXA – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, die die Zubereitungsfreiheit der Apotheker(innen) analog §11 Nr. 3 Patentgesetz für den Gegenstand dieses Gebrauchsmusters hiermit anerkennt.

Bestandteile

100 g Zubereitung enthalten:

Hydroxyethylcellulose 10000.....	0,50 g
Glucose-Monohydrat.....	11,0 g
Kaliumsorbat.....	0,14 g
Citronensäure.....	0,07 g
Gereinigtes Wasser.....	zu 100,0 g

Zubereitung

1. Kaliumsorbat und Citronensäure werden einzeln separat gewogen.
2. In ein mit Glasstab oder Rührlöffel tariertes Becherglas werden Hydroxyethylcellulose und Glucose-Monohydrat eingewogen, das separat gewogene

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

Kaliumsorbat wird ergänzt und die Feststoffe werden trocken gemischt. Größere Pulverklumpen werden zerkleinert.

- Das Gereinigte Wasser wird zu dem Pulver hinzugefügt, der Ansatz wird sofort verrührt.

Inprozessprüfung: Der Ansatz muss fast farblos und trüb aussehen. Er darf noch unvollständig gequollene kleine Gelklumpen enthalten.

- Citronensäure wird unter Rühren hinzugefügt.
- Der Ansatz wird abgedeckt und unter gelegentlichem Rühren stehen gelassen (bei Ansätzen von 1–2L bis zu 2 Stunden, kleinere Ansätze ggf. kürzer).
- Verdunstungsverluste werden mit Gereinigtem Wasser ersetzt und der Ansatz wird nochmals gerührt.

Inprozessprüfung: Die Flüssigkeit muss dickflüssig sein, fast klar aussehen oder schwach opaleszieren und fast farblos aussehen. Nach intensivem Rühren muss sich an der Oberfläche der Flüssigkeit Schaum bilden und mehrere Minuten lang bestehen bleiben. Der potentiometrisch an einer entnommenen Probe oder durch Tüpfeln auf einen feinskalierten Indikatorstreifen bestimmte pH-Wert muss zwischen 4,0 und 5,0 liegen.

Abfüllung

Die Lösung wird unverzüglich nach der Zubereitung in eine Braunglasflasche abgefüllt.

Kennzeichnung

Auf dem Standgefäß wird mindestens die Kennzeichnung gemäß Apothekenbetriebsordnung angebracht. Folgende Angaben sind einzubeziehen:

- „Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen (S.52.)“,
- „Verwendbar bis ...“ (Enddatum der Verwendbarkeitsfrist, s. Abschnitt „Haltbarkeit“),
- „Ch.-B.: ...“ (Chargenbezeichnung laut Herstellungsprotokoll).

Haltbarkeit

Verwendbarkeitsfrist: 6 Monate.

Freigabeprüfung

Die im Zusammenhang mit der Freigabe vorzunehmende Prüfung muss am Einzelfall orientiert und risikobasiert mindestens die sensorische Prüfung durch den verantwortlichen Apotheker bzw. seinen Stellvertreter einschließen.

Sensorische Prüfung

Aussehen ohne Öffnung des Behältnisses: dickflüssig, klar, hell.

Lagerung

Dicht verschlossen. Vor Licht geschützt.

Pharmazeutische Erläuterungen

Verwendung

Die Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen orientiert sich an den Erfordernissen der Versorgung pädiatrischer Patienten, der einfachen Herstellung aus leicht erhältlichen Bestandteilen und der Eignung für den Zusatz einer Vielzahl von Wirkstoff-Rezeptursubstanzen oder Fertigarzneimitteln. Die Grundlage enthält deshalb keine Aromen, keine Puffersubstanzen über die zur pH-Einstellung erforderliche Menge Citronensäure hinaus, weder zu Fructose metabolisierbare Zuckerstoffe noch andere, für Kinder aller Altersstufen einschließlich für Neugeborene potenziell kritische Bestandteile. Auch die Osmolalität ist im Gegensatz zur absichtlich stark osmotisch aktiven Viskosen Grundlösung DAC (Monographie **G-110** mit Herstellungsanweisung in Vorschrift **S.20.**) angemessen begrenzt. Bei Verwendung für pädiatrische Rezepturarzneimittel handelt es sich bei diesen definitionsgemäß um „Tropfen zum Einnehmen“, soweit das Volumen der Einzeldosis 5 mL nicht übersteigt. Solche spezifischen wirkstoffhaltigen Zubereitungen sind meist Lösungen oder Suspensionen, wobei im Falle der Verwendung geeigneter Fertigarzneimittel der Wirkstoff neben suspendierten Hilfsstoffen auch gelöst vorliegen kann. Rezepturformeln unter Zusatz der für Apotheken erhältlichen Wirkstoff-Rezeptursubstanzen oder geeigneter Fertigarzneimittel müssen auf Plausibilität beurteilt werden.

Informationen zur Konzeption, Zubereitung und Konfektionierung der Darreichungsformen „Tropfen zum Einnehmen“, „Lösungen zum Einnehmen“ und „Suspensionen zum Einnehmen“ werden im Kapitel **I.11.** gegeben. Die Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen ist nur schwach gepuffert, bei Bedarf kann der pH-Wert spezifischer Rezepturzubereitungen unter Berücksichtigung des zu verarbeitenden Wirkstoffes im pH-Bereich unterhalb etwa 5,5 eingestellt werden. Höhere pH-Werte über 6 gefährden die mikrobiologische Stabilität (18, 19).

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

Chemische, physikalische und galenische Eigenschaften

Hydroxyethylcellulose ist ein Reaktionsprodukt alkalisierter und durch kontrollierten oxidativen Kettenabbau gereifter Cellulose mit Ethylenoxid (8). Als hydrophiles, nichtionisches Verdickungsmittel sind ihre wässrigen Lösungen robust gegenüber hohen Elektrolytkonzentrationen. Hydroxyethylcellulose 10000 gehört zu den stark verdickend wirkenden Typen (8, 15). Hydroxyethylcellulose ist hygroskopisch, der noch zulässige 10-prozentige Trocknungsverlust wird im Gleichgewicht bei etwa 60% relativer Luftfeuchte erreicht (14). Frische Rezeptursubstanz hat etwa 3% Trocknungsverlust, was die scheinbare Viskosität der Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen überproportional erniedrigt, da keine Kompensation durch einen Einwaagekorrekturfaktor vorgesehen ist. Noch stärkeren Einfluss auf die Viskosität hat die chargenspezifische Abweichung vom Nominalwert (10000 mPa·s) mit den zulässigen Grenzwerten bei 75% und 140% des Nominalwertes. Rezeptursubstanz zeigt meist Werte zwischen 10000 und 11000 mPa·s, aber auch Chargen mit Werten um 8000 mPa·s kommen vor. Deshalb wird eine besser definierte Viskosität der Grundlage erreicht, wenn die Viskosität der zur Herstellung verwendeten Hydroxyethylcellulose nahe oder leicht über dem Nominalwert liegt. Hydroxyethylcellulose setzt die Oberflächenspannung herab, sodass die Lösung bei kräftigem Schütteln schäumt und auch zugesetzte lipophile Wirkstoffe und Dosiervorrichtungen ausreichend benetzt. Hydroxyethylcellulose enthält in geringer Menge in Wasser nicht vollkommen lösliche, faserartige Bestandteile, die zu einer klar aussehenden, aber im analytischen Sinne der Arzneibuchmethode 2.2.1 nicht vollkommen klaren Lösung führen. Diese Bestandteile setzen sich nach langer Lagerung ab, werden aber beim Schwenken leicht wieder aufgewirbelt.

Die Dickflüssigkeit erleichtert die Dosierung der Lösung und bewirkt, dass der unangenehme Geschmack zugesetzter Wirkstoffe weniger intensiv wahrgenommen wird. Weder Aromen noch einen bitteren Geschmack spezifisch maskierende Zusatzstoffe sind enthalten. Eine Geschmackskorrektur erfolgt durch Glucose-Monohydrat. Glucose hat die 0,74fache Süßkraft der Saccharose (10). Auch Glucose-Monohydrat trägt zur Viskosität bei, es ist wesentlich verantwortlich für die osmotische Aktivität (7, 10). Die Glucose-Konzentration wirkt sich stark auf den Brechungsindex sowie auf die Dichte als ein kritisches Merkmal der bestimmungsgemäß aus der Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen hergestellten Zubereitungen aus. Im stark Sauren kann sich aus Glucose Hydroxymethylfurfural bilden, und in Kombination mit bestimmten Amin-Verbindungen können gefärbte polymere Verbindungen durch die Maillard-Reaktion entstehen (7, 10).

Die übliche Konzentration für Sorbinsäure als Konservierungsstoff liegt mit 0,1% nur wenig unterhalb der Löslichkeit bei etwa 0,18% (11). Das leicht in Wasser lösliche, annähernd pH-neutral reagierende Kaliumsorbat ist nur unterhalb von etwa pH 5,5 ausreichend antimikrobiell wirksam, weil dann ein nen-

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ auf Seite B der Ph. Eur.

nenswerter Anteil Sorbinsäure im Gleichgewicht mit dem Salz vorliegt ($pK_s = 4,76$) (11, 12, 19). Zur Regulation auf etwa pH 4,5 ist deshalb Citronensäure enthalten. Citronensäure hat die drei Dissoziationskonstanten $pK_{s1} = 3,13$, $pK_{s2} = 4,76$ und $pK_{s3} = 6,34$ und reagiert stark sauer (9). Die Kaliumsorbat-Konzentration liegt mit 0,14% etwa 4,5% über der zur nominalen Sorbinsäure-Konzentration 0,1% äquivalenten Konzentration 0,134%. Diese Aufrundung kann als Produktionszuschlag bzw. Stabilitätszuschlag für den oxidationsempfindlichen Hilfsstoff angesehen werden. Bei der Oxidation durch Luftsauerstoff, besonders unter Lichteinwirkung, entstehen u.a. 1,3-Propanal (Malondialdehyd), Propenal (Acrolein) und 2-Butenal (Crotonaldehyd) (11, 12).

Typische Werte charakteristischer Kenngrößen der Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen sind:

- Gefrierpunktserniedrigung $\Delta T = 1,24 \text{ K}$ entsprechend etwa der Osmolalität $\xi = 690 \text{ mosmol/kg}$,
- scheinbare Viskosität frisch nach Herstellung etwa $200 \text{ mPa} \cdot \text{s}$,
- Dichte $\rho = 1,04 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,
- Brechungsindex $n_D^{20} = 1,349$,
- pH 4,6.

Herstellungstechnik und Abfüllung

Die Anteile der Hilfsstoffe sollen möglichst genau eingehalten werden, um die Prüfmerkmale, wie Brechungsindex, Dichte und pH, in engen Grenzen spezifizieren zu können. Für Hydroxyethylcellulose wird Chargenselektion mit dem Ziel möglichst geringer Abweichung zum Nominalwert von $10000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ empfohlen. Den größten Feststoffanteil hat das Glucose-Monohydrat. Im Gegensatz zur wasserfreien Glucose löst es sich rasch im Ansatz. Glucose in äquivalenter Menge kommt zwar grundsätzlich alternativ infrage, die manuelle Herstellung im Becherglas ist jedoch schwieriger. Wird der Ansatz auf Zusatz des Wassers nicht rasch und intensiv genug gerührt, kann die Glucose am Boden verbacken. Bei Verwendung des Glucose-Monohydrat ist dieser Schritt unkritisch. Geschwindigkeitsbestimmend bei der Herstellung ist die Quellung der Hydroxyethylcellulose. Hydroxyethylcellulose 10000 quillt und löst sich kolloidal sehr viel langsamer in Wasser als ein weniger stark verdickender Typ, wie Hydroxyethylcellulose 250. Stabile Messwerte der scheinbaren Viskosität werden bei Raumtemperatur erst bei Aufbewahrung über Nacht erreicht.

Apothekengerechte Herstellungsverfahren kommen ohne Wärmeanwendung aus. Die beschriebene Herstellungstechnik mit dem Pulvermischverfahren im Becherglas eignet sich für Rezepturmengen und mehrere Liter große Ansätze gleichermaßen. Bei größeren Ansatzmengen ist ein Rührlöffel anstelle des Glasstabes zu empfehlen. Der Ansatz ist bei Zusatz des Wassers sofort kontinuierlich

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

und gründlich zu rühren. Er wird mit Citronensäure verrührt, abgedeckt und unter gelegentlichem Umrühren stehen gelassen. Weitere Verfahren sind praktikabel, u. a. Aufstreuung der Hydroxyethylcellulose zur Lösung der anderen Bestandteile im Becherglas, Zusatz der Hydroxyethylcellulose-Glucose-Pulvermischung zur Lösung der anderen Bestandteile im Becherglas oder Zusatz der Lösung der anderen Bestandteile zur Hydroxyethylcellulose-Glucose-Pulvermischung in ein Weithalsglas, in dem der Ansatz zur Mischung geschüttelt wird. Die Schütteltechnik kommt der schlechten Handhabbarkeit bei größeren Mengen wegen eher für Kleinansätze infrage. Die Eignung hochtouriger Rührgeräte oder Homogenisatoren wurde bisher nur ansatzweise untersucht. Gegenüber der Handherstellung ist die Viskosität der Grundlage dabei niedriger.

Konservierung

Die Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen ist mit Kaliumsorbat konserviert und mikrobiell nicht anfällig.

Stabilität

Die Prüfung der Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen auf Stabilität ist noch nicht abgeschlossen. Als haltbarkeitsbestimmende Merkmale kommen Viskositätsverlust durch Alterung der Hydroxyethylcellulose, Bildung von Hydroxymethylfurfural aus Glucose und Zersetzung der aus Kaliumsorbat gebildeten Sorbinsäure infrage. Erfahrungsgemäß sind diese Prozesse pH- und temperaturabhängig, die Zersetzung der Sorbinsäure wird durch Licht und Sauerstoff beschleunigt. In vergleichbar zusammengesetzten Lösungen sind bei Lagerung bei Raumtemperatur nach 6 Monaten nur noch etwa 90% der anfänglichen Kaliumsorbat-Konzentration vorhanden (16, 17).

Historie

Die Grundlage für Suspensionen zum Einnehmen wurde vor dem Hintergrund einer Vielzahl ähnlicher flüssiger Arzneiträger, die z. T. in geschützter und mengenmäßig nicht genau bekannter Zusammensetzung vorgefertigt angeboten werden, an den Erfordernissen der Versorgung pädiatrischer Patienten orientiert entwickelt. Sie soll als lagerfähige offizinelle Grundlage für die Zubereitung von Lösungen und Suspensionen zum Einnehmen mit Herstellungsanweisung und Prüfmerkmalen zur Verfügung stehen. Eine viskose Hydroxyethylcellulose-Lösung mit Paraben-Konservierung war in der DDR offizinell (3), viskose Trägerlösungen auf Basis von Tragant wurden in der Krankenhauspharmazie vorgeschlagen (1), und viskose Trägerlösungen auf Basis von Xanthangummi sind im US-amerikanischen Arzneibuch monographiert (13).

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ auf Seite B der Ph. Eur.

Literatur

1. Bruns, C., Lemcke, I., Herstellung und Analytik von oralen Liquida für die Pädiatrie, Krankenhauspharmazie 22 (2001) 76–80.
2. Hofbauer P., Flüssige Kinder-Oralia – Kapseln oder „Saft“?, ÖAZ 24 (2015) 46–48.
3. N. N., Monographie: Mucilago Hydroxyethylcellulosi 8% ASR. In: Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Hrsg.), Standardrezepturen 1990 (SR 90). Für das Apothekenwesen bestimmte Ausgabe, 15. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1990.
4. The European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Paediatric Committee (PDCO). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA-Dokument EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2 (Stand: 01.08.2013). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf. Lesedatum: 05.04.2018.
5. Erdmann, J.-H., Ober, M., Ackermann, B., Rezeptur – Moderne Herstellung kindgerechter Arzneimittel: Rezepturarmittel für (Klein-)Kinder, Pharm. Ztg. 160 (2015) 2986–2990.
6. Lein, A., Ng, S. W., Oral Liquids. In: Bouwman-Boer, Y., Fenton-May, V., Le Brun, P. (Hrsg.), Practical Pharmaceutics. An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products, Springer, Cham 2015, S. 77–97.
7. Quinn, M. E., Monographie: Dextrose. In: Sheskey, P. J., Cook, W., Cable, C. G. (Hrsg.), Handbook of pharmaceutical excipients, 8th Ed., American Pharmacists Association/Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, London, Washington 2017, S. 307–309.
8. Balsler, K., Iseringhausen, M., Celluloseäther. In: Bartholomé, E., et al. (Hrsg.), Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 9, 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1975, S. 192–212.
9. Bracher, F., Neubeck, M., Monographie: Citronensäure (57. Lieferung 2017). In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart/Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn.
10. Krauß, H.-J., Monographien: Glucose. Glucose-Monohydrat (57. Lieferung 2017). In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart/Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn.
11. Seitz, G., Monographie: Sorbinsäure (57. Lieferung 2017). In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsge-

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

- sellschaft, Stuttgart/Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn.
12. Seitz, G., Egerer, H., Monographie: Kaliumsorbat (57. Lieferung 2017). In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart/Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn.
 13. Council of experts, Monographien: Vehicle for Oral Solution NF, Sugar Free Vehicle for Oral Solution NF, Vehicle for Oral Suspension NF, Suspension Structured Vehicle NF, Sugar Free Suspension Structured Vehicle NF. In: The United States Pharmacopeial Convention (Hrsg.), USP NF 2017. USP 40 – The United States Pharmacopeia/NF 35 – The National Formulary, Rockville 2016.
 14. Ashland-Produktinformation PHA18-101: formulating elegant liquid and semisolid drug products – natrosol 250 hydroxyethylcellulose (HEC), 2018.
 15. Ashland-Produktdatenblatt 4636-3: Natrosol 250 Hydroxyethylcellulose Pharm – for pharmaceutical uses.
 16. Metze, C., Stabilitätsuntersuchungen einer konservierten Sotalolhydrochlorid-Lösung 20 mg/ml zur Anwendung in der Pädiatrie, Diplomarbeit, Biologisch-Pharmazeutische Fakultät, Pharmazeutisches Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena 2015.
 17. Klovřzová, S., et al., Extemporaneous sotalol hydrochloride oral solutions for use in paediatric cardiology: formulation and stability study, *Eur. J. Hosp. Pharm.* 23 (2016) 33–37.
 18. Boxell, K. E., Monographie: Potassium Sorbate. In: Sheskey, P. J., Cook, W., Cable, C. G. (Hrsg.), *Handbook of pharmaceutical excipients*, 8th Ed., American Pharmacists Association/Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, London, Washington 2017, S. 779–781.
 19. Quinn, M. E., Monographie: Sorbic Acid. In: Sheskey, P. J., Cook, W., Cable, C. G. (Hrsg.), *Handbook of pharmaceutical excipients*, 8th Ed., American Pharmacists Association/Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, London, Washington 2017, S. 899–901.