

# Doseerhomogeniteit van meer dan honderd SyrSpend SF suspensies onderzocht na bewaren

Eli Dijkers<sup>\*</sup>, Hudson Polonini en Anderson de Oliveira Ferreira

Fagron Nederland B.V., Rotterdam.

<sup>\*</sup> Correspondentie: eli.dijkers@fagron.com.

Het houdbaarheidsonderzoek waaruit de data is gegenereerd, is gefinancierd door Fagron Nederland B.V. De auteurs zijn in functie bij Fagron Nederland B.V.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Dijkers E, Polonini H, Ferreira AO. Always the Right Dose? Content Uniformity in Over 100 Different Formulations Tested. *Int J Pharm Compd.* 2020 Sep-Oct;24(5):408-412.

Citeer als: Dijkers E, Polonini H, Ferreira AO. Doseerhomogeniteit van meer dan honderd SyrSpend SF suspensies onderzocht na bewaren. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2022;7:a1757.

## KERNPUNTEN

- Bij kinderen en ouderen blijft behoefte aan medicatie op maat.
- In deze studie werden 104 verschillende formuleringen in SyrSpend SF onderzocht.
- Alle 104 formuleringen (89 unieke actieve stoffen, 6414 geanalyseerde monsters) voldeden na bewaren ruimschoots aan de eisen zoals gesteld in de monografie *Unlicensed Medicines: Oral Suspensions - Homogeneity of Suspension* van de Britse Farmacopee.

## INLEIDING

Bij de behandeling van kinderen en ouderen met geneesmiddelen doen zich specifieke farmaceutische problemen voor. Bij geriatrische patiënten moet de dosering vaak worden aangepast vanwege leeftijdsgerelateerde fysiologische veranderingen in farmacokinetiek, waaronder de opname, verspreiding en uitscheiding van geneesmiddelen [1]. Bij kinderen is tijdens de ontwikkeling sprake van grote veranderingen in gewicht en lichaamsgrootte. Wanneer ze eenmaal volgroeid zijn, kunnen ze twintig keer zwaarder zijn dan bij hun geboorte en tot wel een honderdvoudige dosering nodig hebben [2,3]. Bovendien kan bij pediatrische patiënten

## ABSTRACT

*Homogeneity in over 100 different SyrSpend SF suspensions tested after storage*

### Introduction

There is still an evident need for non-sterile compounded medications for paediatric and elderly patients in cases where patients require dose adjustments or have swallowing difficulties. Pharmacists generally have the choice between compounding capsules or oral liquids. In daily pharmacy practice, extemporaneous capsules are, from time to time, seen as a better alternative to oral liquid medication. However, various published studies also indicate that weight variation and content uniformity can be significantly out of specification for compounded capsules.

### Objective

To investigate the homogeneity and resuspendability of SyrSpend SF suspensions.

### Methods

HPLC analysis with the ready-to-use oral liquid vehicle SyrSpend SF was performed in 104 different formulations with 89 unique active pharmaceutical ingredients (6,414 individual samples).

### Conclusion

All samples in SyrSpend SF were compliant with the specifications set by the British Pharmacopoeia monograph *Unlicensed Medicines: Oral Suspensions - Homogeneity of Suspension*.

de biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel variëren doordat het absorptieoppervlak tijdens de groei verandert [4]. Dysfagie, moeite met slikken, is een andere reden om medicatie bij kinderen en ouderen aan te passen. Voor kinderen tot zes jaar zijn gangbare toedieningsvormen dikwijls ongeschikt, en 25% tot 45% van de kinderen lijdt aan dysfagie [5,6].

Het aantal toedieningsvormen dat speciaal is bedoeld voor kinderen en ouderen neemt weliswaar toe, maar veel geneesmiddelen moeten nog steeds op kleine schaal of op individuele basis door (ziekenhuis)apothekers worden bereid voor deze doelgroepen. In dergelijke gevallen zullen apothekers doorgaans capsules maken of kiezen voor orale vloeistoffen. Oplossingen en suspensies hebben als voordeel dat ze relatief snel kunnen worden klaargemaakt en de dosering gemakkelijk is aan te passen, maar voor apothekers is het vaak lastiger formuleringen te vinden waarbij de fysische en chemische stabiliteit voldoende is onderbouwd. Veel *Active Pharmaceutical Ingredients* (API's) zijn slechts beperkt oplosbaar, waardoor een suspensie wordt gevormd. Het risico van suspensies is het irreversibele uitzakken, het zogenaamde 'caking'. Daarnaast bestaat voor suspensies de kans dat, wanneer geproduceerd in grotere hoeveelheden en het actieve ingrediënt in kleine hoeveelheden aanwezig is, segregatie optreedt tijdens bereiding [7-9]. Om deze redenen en de langere houdbaarheid, wordt soms de voorkeur gegeven aan handmatig bereide capsules boven orale vloeistoffen.

Om de veilige en nauwkeurige toediening van handmatig bereide geneesmiddelen te garanderen, moet het gehalte van de werkzame stoffen binnen de grenzen blijven, zoals die worden gesteld door de geldende farmacopees. Apothekers beschikken doorgaans over twee testen om te bepalen of de bereide geneesmiddelen aan de vereisten voldoen en dus betrouwbaar zijn: 1) gewichtsvariatie en 2) gelijkmatigheid van gehalte [10,11]. De in de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) en Amerikaanse Farmacopee (USP) beschreven monografieën voor gelijkmatigheid van gehalte (*Content Uniformity* [CU]) zijn uitsluitend van toepassing op toedieningsvormen voor enkelvoudige dosering [10,11]. De Britse Farmacopee (BP) daarentegen, heeft een specifieke monografie om de doseerhomogeniteit na resuspenden van orale suspensies te beoordelen [12]. De testen op gewichtsvariatie en gelijkmatigheid van gehalte van capsules zijn in de verschillende farmacopees grotendeels geharmoniseerd [10-12].

SyrSpend SF is een kant-en-klare suspensiebasis met specifieke reologische eigenschappen die een constante dosering garanderen. De thixotropische eigenschappen van de basis voorkomen het neerslaan van API's, door de viscositeit te vergroten wanneer de vloeistof stilstaat.

De pseudoplastischeit van SyrSpend SF vergemakkelijkt homogenisering door verlaging van de viscositeit, wanneer de vloeistof wordt geschud [13].

In dit artikel bespreken we de doseerhomogeniteit na resuspenden van meer dan honderd verschillende formuleringen in SyrSpend SF, bewaard in de koelkast en bij kamertemperatuur. Deze studie is een vervolg op een eerdere publicatie waarin de CU van een beperkt aantal API's in SyrSpend SF was beschreven [14].

## METHODEN

Voor de bereiding van de suspensies met de actieve component is, waar mogelijk, gebruikgemaakt van grondstoffen. De grondstoffen werden geleverd door Fagron (St. Paul, Minnesota, USA). Indien een grondstof niet beschikbaar was, werd gebruikgemaakt van het geregistreerde handelspreparaat. In deze gevallen staat dat duidelijk aangegeven in tabel 1. Ongeacht de herkomst van de actieve stof (grondstof of handelspreparaat) zijn de suspensies op de volgende wijze verkregen [15-36]:

1. De benodigde hoeveelheid van alle componenten werd berekend.
2. Elk ingrediënt werd nauwkeurig afgewogen.
3. De actieve stof werd met behulp van mortier en stamper gemalen tot een fijn poedermengsel.
4. Een kleine hoeveelheid SyrSpend SF PH4 (vloeibaar) werd aan het poedermengsel toegevoegd en gemengd tot een uniforme pasta.
5. De resterende hoeveelheid SyrSpend SF PH4 (vloeibaar) werd in gelijke delen toegevoegd, waarbij na elke toevoeging het mengsel goed gehomogeniseerd werd.
6. Tenslotte werd SyrSpend SF PH4 (vloeibaar) toegevoegd tot een volume van 300 mL.
7. Het eindproduct werd vervolgens verpakt in een lichtresistente, zuurarme farmaceutische verpakking en gelabeld.
8. De suspensies werden onmiddellijk geanalyseerd ( $t = 0$ ).
9. De monsters werden gesplitst in koelkasttemperatuur (2-8 °C) en kamertemperatuur (15-25 °C).
10. Temperatuur en luchtvochtigheid werden gedurende het gehele experiment gemeten.

Alle data zijn verkregen in één enkel ISO (Internationale Organisatie voor Standaardisatie) en GLP (Goede

**TABEL 1 OVERZICHT VAN ALLE IN SYRSPEND SF ONDERZOCHE FORMULERINGEN**

Acetazolamide 25 mg/mL	Diclofenac natrium 5 mg/mL	Levofloxacin 50 mg/mL	Pyrazinamide 100 mg/mL (tabletten)
Allopurinol 20 mg/mL	Diltiazem HCl 12 mg/mL	Lisinopril 1 mg/mL	Pyridoxine (Vit. B6) 50 mg/mL
Alprazolam 1 mg/mL	Dipyridamol 10 mg/mL	Loperamide 1 mg/mL	Rabeprazol 3 mg/mL
Amitriptyline HCl 10 mg/mL	Domperidon 5 mg/mL	Lorazepam 1 mg/mL	Riboflavine (Vit. B2) 10 mg/mL
Amlodipine besilaat 1 mg/mL	Enalapril maleaat 1 mg/mL	Mebeverine HCl 10 mg/mL	Sertraline HCl 10 mg/mL
Atenolol 1 mg/mL	Esomeprazol 3 mg/mL	Mercaptopurine 10 mg/mL	Sotalol HCl 5 mg/mL (tabletten)
Atenolol 5 mg/mL	Ethambutol 2 HCl 100 mg/mL	Methotrexaat 2,5 mg/mL	Spirolacton 2 mg/mL
Atropine sulfaat 0,1 mg/mL	Ethambutol 2 HCl 50 mg/mL	Metoprolol tartraat 10 mg/mL	Spirolacton 2,5 mg/mL
Azathioprine 50 mg/mL (tabletten)	Ethambutol 2 HCl 50 mg/mL (tabletten)	Minocycline HCl 10 mg/mL	Sulfadiazine 100 mg/mL
Azathioprine 50 mg/mL	Fenytoïne 15 mg/mL	Nadolol 10 mg/mL	Sulfasalazine 100 mg/mL
Baclofen 10 mg/mL	Folinezuur 1 mg/mL	Naltrexon HCl 1 mg/mL	Tacrolimus monohydraat 0,5 mg/mL
Baclofen 2 mg/mL	Glutamine 250 mg/mL	Naproxen 25 mg/mL	Tacrolimus monohydraat 1 mg/mL
Carbamazepine 25 mg/mL	Griseofulvine 25 mg/mL	Nitrofurantoïne 10 mg/mL	Terbinafine 25 mg/mL
Carbidopa (als levodopa/carbidopa) 1,25 mg/mL	Haloperidol 0,5 mg/mL	Nitrofurantoïne 2 mg/mL	Tetracycline HCl 25 mg/mL
Carvedilol 1 mg/mL	Hydralazine HCl 4 mg/mL	Omeprazol 5 mg/mL	Thiamine (Vit. B1) 100 mg/mL
Carvedilol 5 mg/mL	Hydralazine HCl 4 mg/mL (tabletten)	Ondansetron HCl 0,8 mg/mL	Tioguanine 2,5 mg/mL
Chloroquine fosfaat 15 mg/mL	Hydrochlorothiazide 2 mg/mL	Oseltamivir 6 mg/mL (tabletten)	Topiramaat 5 mg/mL
Clomipramine HCl 5 mg/mL	Hydrochlorothiazide 5 mg /mL	Oxandrolon 3 mg/mL	Tramadol HCl 10 mg/mL
Clonazepam 0,2 mg/mL	Imipramine HCl 5 mg/mL	Pantoprazol 3 mg/mL	Trimethoprim 10 mg/mL
Clonidine HCl 0,1 mg/mL	Isoniazide 10 mg/mL	Paracetamol 50 mg/mL	Ursodiol 20 mg/mL
Clonidine HCl 0,1 mg/mL (tabletten)	Ketoconazol 20 mg/mL	Penicillamine D 50 mg/mL	Valsartan 4 mg/mL
Clopidogrel bisulfaat 5 mg/mL (tabletten)	Ketoprofen 20 mg/mL	Pentoxifylline 20 mg/mL	Vancomycine 25 mg/mL
Coffeine 10 mg/mL	Kinidine sulfaat 10 mg/mL	Pregabaline 20 mg/mL	Verapamil 50 mg/mL
Colecalciferol (Vit. D3) 50.000 IE/mL	Lamotrigine 1 mg/mL	Propranolol 0,5 mg/mL	Zonisamide 10 mg/mL
Dapson 2 mg/mL	Lansoprazol 3 mg/mL	Propranolol 5 mg/mL	
Dexamethason 1 mg/mL	Levodopa (als levodopa/carbidopa) 5 mg/mL	Propylthiouracil 5 mg/mL	

Laboratorium Praktijken) gecertificeerd laboratorium. De stabiliteit van elk afzonderlijke API in SyrSpend SF is bepaald door gedurende negentig dagen op verschillende momenten te meten hoeveel procent van de werkzame stof nog in de vloeistof aanwezig was. De metingen werden uitgevoerd met behulp van hogedruk-vloeistofchromatografie (HPLC) met UV-detectie en hielden rekening met mogelijke degradatie van de actieve component. Er werd – waar mogelijk – gebruikgemaakt van de analyseprotocollen zoals beschreven in de USP [11]. Het onderzoek vond plaats volgens, in overeenstemming met de International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-richtlijnen [37]. Tijdens validatie van de HPLC-analyse, werden de monsters op verschillende manieren bewerkt: met zuur, base, ultraviolet licht, verhitting en oxidatie ('geforceerde degradatie'). Dit om er zeker van te kunnen zijn dat degradatieproducten gescheiden konden worden van de actieve component. Het gehalte van de monsters werd bepaald met behulp van HPLC, op vooraf vastgestelde tijdstippen. De onderzochte formuleringen werden voor analyse één minuut met de hand geschud. De 60 seconden schudden is langer dan de 30 seconden die beschreven staan in de BP [12] of de bereidingsinstructies van de SyrSpend SF kits, maar hiervoor is gekozen om inhomogeniteit zoveel mogelijk uit te sluiten als oorzaak voor een mogelijk lager gehalte.

Voor de metingen werden volumetrisch monsters genomen uit het midden van de fles, zonder het binnoppervlak van de fles aan te raken. Ze werden verdund om werkoplossingen te verkrijgen zoals eerder beschreven [15-36]. De monsters werden op verschillende momenten genomen: op dag 0 (basislijn), 7, 14, 30, 60 en op dag 90. Bij elf monsters die al eerder bij een andere concentratie waren bestudeerd en die een goede fysisch-chemische compatibiliteit lieten zien, werd het gehalte uitsluitend op dag 0, 30, 60 en 90 bepaald. Alle bepalingen werden per tijdstip in zesvoud gemeten. Uit deze metingen werd het percentage van de werkzame stof dat nog in de vloeistof aanwezig was ten opzichte van  $t = 0$  (zoals vastgesteld met HPLC) bepaald. Daarnaast werden het gemiddelde en de standaarddeviatie van alle bepalingen berekend [15-36].

Zoals in de inleiding aangegeven, beschrijft alleen de BP eisen voor de homogeniteit van orale suspensies. De geanalyseerde data zijn dan ook geëvalueerd op basis

van deze monografie. De BP-monografie *Unlicensed Medicines: Oral Suspensions - Homogeneity of Suspension* stelt dat de homogeniteit na resuspendieren van een orale suspensie voldoet, als alle 10 de geanalyseerde monsters zich tussen 85% en 115% van de gemiddelde dosis bevinden. Het preparaat voldoet niet aan de eisen als meer dan één meting buiten deze grenzen valt of als één afzonderlijke dosis buiten de grenzen van 75% tot 125% valt [12].

## RESULTATEN

In deze studie werden 104 verschillende formuleringen bestudeerd met 89 unieke API's. In totaal werden 6414 verschillende monsters geanalyseerd, waarvan de meeste werden getest bij zowel kamer- (15-25 °C) als koelkasttemperatuur (2-8 °C). Een volledig overzicht van de verschillende geteste formuleringen en bijbehorende concentratie is te vinden in tabel 1. Data-analyse werd uitgevoerd overeenkomstig de BP-monografie *Unlicensed Medicines: Oral Suspensions - Homogeneity of Suspension*. Alle waarden, van alle API's, vielen ruim binnen de eis (85-115% van het opgegeven gehalte). De gemiddelde concentratie van alle monsters was 100,30% en 100,34% voor respectievelijk kamer- en koelkasttemperatuur. Alle 6414 afzonderlijke datapunten zijn weergegeven in figuur 1.

## BESCHOUWING

De actieve componenten, onderzocht in SyrSpend SF, laten een goede fysisch-chemische stabiliteit zien. Enerzijds wordt dit verklaard door het feit dat – door keuze van de chemische vorm – een deel van de actieve componenten zeer beperkt oplosbaar is in water en als zodanig beperkt reactief is. Anderzijds is de pH, naast temperatuur, een belangrijke bepalende factor voor de stabiliteit van een geneesmiddel door hydrolytische degradatie. De pH kan een katalyserende werking hebben op de rol die waterstof- en hydroxide-ionen spelen in diverse reacties en daarmee op de snelheid waarmee een geneesmiddel degradeert. De degradatie van actieve componenten door hydrolyse of oxidatie is direct gerelateerd aan de concentratie van waterstof- en hydroxyde-ionen. Over het algemeen vinden deze reacties frequenter plaats in een neutraal of alkalisch milieu. Voor de meeste hydrolyseerbare geneesmiddelen geldt dat ze het meest stabiel zijn in een licht zuur milieu (pH 5-6).

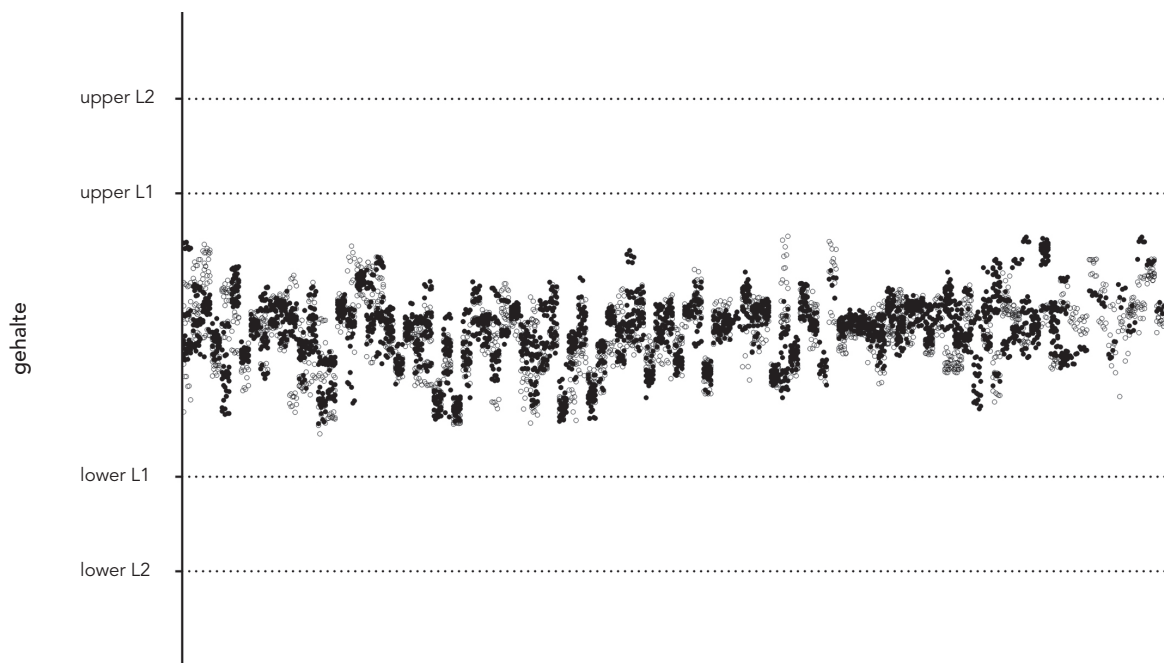
Fenolbevattende geneesmiddelen, zoals bepaalde amines, oxideren snel bij een neutrale of licht alkalische pH. Deze reactie vindt echter veel trager plaats bij een pH onder de 4 [38-44].

Binnen de farmacie wordt steeds meer aandacht besteed aan de veiligheid van kindermedicatie [45,46]. Dat is ook terecht, want veel geneesmiddelen hebben een smal therapeutisch venster waardoor kleine afwijkingen van het gehalte verstrekkende gevolgen kunnen hebben voor de patiëntveiligheid. Uit dit onderzoek blijkt dat met SyrSpend SF alle meer dan 6000 onderzochte monsters binnen de specificaties voor doseerhomogeniteit vallen, ongeacht de gebruikte API, de bewaaromstandigheden of het moment van analyse.

Zoals in de inleiding beschreven, wordt in de praktijk vaak voor capsules gekozen vanwege het risico op uitzakken van suspensies. Uit de literatuur blijkt echter dat

ook op kleine schaal, handmatig bereide capsules buiten de specificaties voor CU kunnen vallen, zelfs wanneer wordt voldaan aan de eisen voor gewichtsvariatie. De kans hierop lijkt toe te nemen bij laaggedoseerde capsules. Markman et al. beoordeelden bereide simvastatinecapsules 40 mg van 18 verschillende apotheken. In 22% van de gevallen vielen de capsules buiten de specificaties voor gewichtsvariatie, maar een nog groter percentage voldeed niet aan de specificaties voor CU: 72% [47]. In een andere studie met simvastatinecapsules 20 mg voldeed 37% van de capsules niet aan de criteria voor CU [48]. Colucci et al. stelden vast dat captoprilcapsules met een microdosis van 1 mg allemaal binnen de aanvaardbare grenzen voor gewichtsvariatie in de USP vielen, maar dat de aan de patiënten toegediende dosis met maar liefst 25% kon variëren wanneer het gehalte werd geanalyseerd [49]. Raffl publiceerde een studie waarbij

**FIGUUR 1 DOSEERHOMOGENITEIT WEERGEGEVEN OVEREENKOMSTIG DE MONOGRAFIE IN DE BRITSE FARMACOPEE OVER DOSEERHOMOGENITEIT VAN ORALE SUSPENSIES**



De stippellijnen geven het doel van 100% gehalte aan. Het eerste bereik refereert aan de 85-115% gehalte en het tweede bereik is 75-125% van het gehalte. De dichte datapunten zijn monsters die bij kamertemperatuur (15-25 °C) zijn bewaard; de open datapunten de monsters die zijn bewaard bij gecontroleerde koelkasttemperatuur (2-8 °C).

capsules van 0,1 mg of 1 mg met natriumchloride als model-API werden beoordeeld. Alle monsters voldeden aan de vereisten in de USP voor gewichtsvariatie, maar 46% van de capsules van 1 mg en 64% van de capsules van 0,1 mg voldeden niet aan de criteria zoals gesteld voor CU [50]. Neumann et al. verzamelde in Duitsland steekproefsgewijs handmatig bereide hydrocortisoncapsules voor kinderen met congenitale bijnierhyperplasie. Na HPLC-analyse van 56 verschillende batches met in totaal 1125 capsules, bleek dat 21,4% niet voldeed aan de specificaties voor gewicht en/of gehalte [51]. In een andere studie werden bij acht apotheken handmatig bereide veterinaire trilostaancapsules gekocht van 15, 45 of 100 mg, waarvan vervolgens het gehalte werd vastgesteld. In totaal viel 38% van de handmatig bereide partijen onder de aanvaardingscriteria voor het gehalte [52]. Morita et al. analyseerden capsules met de schildklierhormonen levothyroxine (T4) en liothyronine (T3) van vijf verschillende apothekers. Daaruit bleek dat 40% tot 100% van de geanalyseerde capsules buiten de speci-

ficaties voor CU vielen [53]. Op basis van bovenstaande literatuur zou het daarom interessant zijn om in een vervolgstudie handmatig bereide, laaggedoseerde capsules direct te vergelijken met in SyrSpend SF bereide suspensies met dezelfde API.

## CONCLUSIE

Er is nog altijd een duidelijke behoefte aan geneesmiddelen op maat voor kinderen en ouderen bij wie de dosis moet worden aangepast of die moeite hebben met slikken. Gewoonlijk hebben apothekers de keus tussen handmatig bereide capsules en orale vloeistoffen. Uit dit onderzoek blijkt dat alle 104 verschillende onderzochte formuleringen (89 unieke API's, 6414 analysepunten) ruimschoots voldoen aan de eisen zoals gesteld door de BP-monografie *Unlicensed Medicines: Oral Suspensions - Homogeneity of Suspension*. ■

Zie voor literatuurreferenties: [NPFO.nl](http://NPFO.nl).