

# Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3%

## 1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

## 2 Darreichungsform

Lösung

## 3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

Ambroxolhydrochlorid	0,3 g
----------------------	-------

Sonstiger wirksamer Bestandteil:

Benzoësäure	0,125 g
-------------	---------

Weitere Bestandteile:

Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend)	50,0 g
---	--------

Glycerol 85 %	10,0 g
---------------	--------

Natriumcyclamat	0,8 g
-----------------	-------

Wasserfreie Citronensäure	0,5 g
---------------------------	-------

Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % zur Einstellung auf pH-Wert 3,5	q. s.
--	-------

Gereinigtes Wasser	zu 100,0 ml
--------------------	-------------

## 4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge erforderlichen Mengen Sorbitol-Lösung 70 % und Glycerol 85 % werden mit etwa einem Drittel der benötigten Menge Wasser gemischt und die Mischung unter Rühren kurz aufgekocht. In der heißen Lösung werden dann die erforderlichen Mengen Benzoësäure, wasserfreie Citronensäure und Ambroxolhydrochlorid gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf ca. 30 bis 40 °C wird die erforderliche Menge Natriumcyclamat gelöst und der größte Teil des noch fehlenden Wassers zugegeben. Durch Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % wird der pH-Wert auf 3,5 eingestellt. Abschließend wird die Lösung mit dem restlichen Wasser auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse gebracht und dann in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

## 5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

– der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,148 bis 1,150

sowie

– des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,4 bis 3,6.

## 6 Eigenschaften und Prüfungen

### 6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare (AB. 2.2.1), farblose bis höchstens schwach gelbstichige Lösung; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,4 und 3,7; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,147 bis 1,150.

### 6.2 Prüfung auf Identität

1. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF<sub>254</sub> R.

Untersuchungslösung: Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wird zu gleichen Teilen mit Methanol R verdünnt.

Referenzlösung: 15 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids, 6,25 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure sowie 2,5 g Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) und 0,5 g Glycerol 85 % werden in Methanol R zu 10 ml gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 82 Volumteilen 1-Butanol R, 6 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 12 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft erfolgt die Auswertung im ultravioletten Licht bei 254 nm. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt u.a. Flecke, die in Bezug auf Lage und Intensität annähernd den Flecken des Ambroxolhydrochlorids und der Benzoesäure im Chromatogramm der Referenzlösung entsprechen.

2. 5 ml Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

### 6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Ambroxolhydrochlorid sowie höchstens 110,0 Prozent und mindestens eine Menge an Benzoesäure, die ausreicht, die Anforderungen an die „Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konserverung“ (AB. 5.1.3) zu erfüllen.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie (AB. 2.2.29).

Untersuchungslösung: 2,0 g Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % werden in Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 6,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids sowie 2,0 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure werden zunächst mit 1 ml Acetonitril R versetzt und nach ca. zweiminütigem Umschwenken mit Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 5,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids werden in 0,2 ml Methanol R gelöst, mit 0,04 ml einer Mischung von 1,0 ml Formaldehyd-Lösung R und 99 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang auf 60 °C erwärmt. Die Lösung wird im Stickstoffstrom zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird in Wasser zu 20,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser, gepackt mit cyanopropylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm)
- einer Lösung von 0,34 % Tetrabutylammoniumhydrogensulfat R und 0,68 % Kaliumdihydrogenphosphat R in Wasser, die mit festem Natriummonohydrogenphosphat R auf einen pH-Wert von 3,5 eingestellt wird, als Eluent A und Acetonitril als Eluent B als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute. Das Eluentenverhältnis wird für die ersten 2 Minuten konstant bei 0 % Eluent B und dann während der folgenden 9 Minuten stufenlos auf 20 % Eluent B verändert
- einem Spektrometer mit Wellenlängenschaltung oder einem Dioden-Array-Detektor mit multipler Wellenlängenaufzeichnung als Detektor bei einer Wellenlänge von 246 nm für Ambroxol und die Referenzlösung b sowie 230 nm für Benzoesäure.

Die Säule wird mit der mobilen Phase mit 20 % Eluent B bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute etwa 30 Minuten äquilibriert und vor jeder neuen Injektion mindestens 5 Minuten mit der mobilen Phase in der Ausgangszusammensetzung gespült. 20 µl Referenzlösung b werden eingespritzt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn im Chromatogramm 2 Hauptpeaks auftreten, deren Auflösung mindestens 6,0 beträgt.

Je 20 µl Untersuchungslösung und Referenzlösung a werden jeweils 3-mal getrennt eingespritzt. Die drei Flächenwerte jedes Peaks dieser Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Ambroxolhydrochlorid und Benzoesäure nach der Methode des externen Standards berechnet.

$$\text{mg Ambroxolhydrochlorid pro ml Saft} = \frac{F_U \times E_R \times \rho}{E_U \times F_R}$$

$F_U$  = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

$F_R$  = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

$E_U$  = Einwaage an Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % für die Untersuchungslösung in g

$E_R$  = Einwaage an Standard Ambroxolhydrochlorid für die Referenzlösung a in mg

$\rho$  = relative Dichte von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

$$\text{mg Benzoesäure pro ml Saft} = \frac{F_U \times E_R \times \rho}{E_U \times F_R}$$

$F_U$  = Fläche des Benzoesäurepeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

$F_R$  = Fläche des Benzoesäurepeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

$E_U$  = Einwaage an Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % für die Untersuchungslösung in g

$E_R$  = Einwaage an Standard Benzoesäure für die Referenzlösung a in mg

$\rho$  = relative Dichte von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

6.4 **Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 **Behältnisse**

Braunglas-Gewindeflaschen mit Schraubkappen aus Polypropylen und Gießringen aus Polyethylen sowie Messlöffeln mit einer Einteilung von 2,5 und 5 ml, die eine CE-Kennzeichnung gemäß Medizinproduktegesetz tragen.

8 **Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 **Zulassungsnummer**

2309.99.98

8.2 **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

8.3 **Hinweise**

Apothekenpflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

9 **Packungsbeilage**

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 **Stoff- oder Indikationsgruppe**

Arzneimittel zur Schleimlösung bei Atemwegserkrankungen mit zähem Schleim (Expektorans).

9.2 **Anwendungsgebiete**

Zur schleimlösenden Therapie bei akuten und chronischen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge mit zähem Schleim.

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

9.3 **Gegenanzeigen**

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht anwenden?

Sie dürfen Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid, den Wirkstoff von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %, oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel ist ungeeignet für Personen mit Fructose-Unverträglichkeit (hereditäre Fructoseintoleranz).

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht anwenden dürfen.

fen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, darf Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei einigen seltenen Erkrankungen der Bronchien, die mit übermäßiger Sekretansammlung einhergehen (z.B. malignes Ziliensyndrom) sollte Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit besonderer Vorsicht, d.h. unter ärztlicher Kontrolle, angewendet werden.

**Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?**

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% sollte während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

**9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise**

**Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?**

Es sind keine Besonderheiten zu beachten.

**9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

**Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3%?**

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% und hustenstillenden Mitteln (Antitussiva) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

**Welche anderen Mittel werden von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% beeinflusst?**

Die gleichzeitige Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% und antibakteriell wirksamen Substanzen (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin, Doxycyclin) kann zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe führen.

**9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung**

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% sonst nicht richtig wirken kann.

**Wie viel und wie oft sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% einnehmen?**

Kinder bis zu 2 Jahren:

Es wird 2-mal täglich je  $\frac{1}{2}$  Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft eingenommen (= 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:

Es wird 3-mal täglich je  $\frac{1}{2}$  Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft eingenommen (= 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren:

Es wird 2- bis 3-mal täglich je 1 Messlöffel voll mit 5 ml Saft eingenommen (= 30–40 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:

Normalerweise werden während der ersten 2–3 Tage 3-mal täglich je 2 Messlöffel mit 5 ml Saft (= 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 2 Messlöffel voll mit 5 ml Saft (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Hinweise:

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % vergrößert oder die Dosis vermindert werden. Dieses Arzneimittel enthält in 1 ml 0,35 g Sorbitol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung pro Messlöffel (5 ml) 1,75 g Sorbitol (ca. 0,15 Broteinheiten) zugeführt.

**Wie und wann sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % einnehmen?**

Der Saft wird nach den Mahlzeiten mit Hilfe des beigefügten Messlöffels eingenommen.

Hinweis:

Die schleimlösende Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wird durch Flüssigkeitszufuhr verbessert.

**Wie lange sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % anwenden?**

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Neben Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4–5 Tage lang ein.

#### 9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

**Was ist zu tun, wenn Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % in großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?**

Vergiftungsscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxolhydrochlorid nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Bei versehentlicher oder beabsichtigter extremer Überdosierung können vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Setzen Sie sich mit einem Arzt in Verbindung. Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei ex-

tremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine Therapie entsprechend den auftretenden Erscheinungen der Überdosierung.

**Was müssen Sie beachten, wenn Sie zu wenig Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?**

Wenn Sie einmal vergessen haben, Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% einzunehmen oder zu wenig eingenommen haben, setzen Sie bitte beim nächsten Mal die Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3%, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

**Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?**

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% keine Besonderheiten zu beachten.

## 9.8 Nebenwirkungen

**Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% auftreten?**

In seltenen Fällen können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen), Unverträglichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) an der Haut und Schleimhaut (z.B. Schwellung, Ausschlag, Rötung, Juckreiz), Atemnot, Gesichtsschwellung, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost.

Auf Grund des Gehaltes an Sorbitol können bei Einnahme dieses Arzneimittels Magenbeschwerden (Magenverstimmung) und Durchfall auftreten.

Ferner können nach Gabe von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% in seltenen Fällen Trockenheit des Mundes und der Atemwege, vermehrter Speichelfluss, vermehrte Sekretion der Nase, Darmträgheit und erschwertes Wasserlassen auftreten.

In Einzelfällen können plötzliche heftige Überempfindlichkeitsreaktionen, verbunden mit schweren Kreislaufstörungen, auftreten (anaphylaktischer Schock). In diesem Fall muss sofort ein Arzt zu Hilfe gerufen werden.

In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind oder die Ihnen schwerwiegend erscheinen, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

**Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?**

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion darf Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% nicht nochmals eingenommen werden. Informieren Sie Ihren Arzt, damit der über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

## 9.9 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

**10 Fachinformation**

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

**10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig.

**10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Benzylamin-Derivat, Broncho-Sekretolytikum.

**10.3 Anwendungsgebiete**

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

**10.4 Gegenanzeigen**

Das Arzneimittel darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol. Es ist ungeeignet für Personen mit hereditärer Fructoseintoleranz.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z.B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung darf Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % sollte während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

**10.5 Nebenwirkungen**

In seltenen Fällen können Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen) sowie allergische Reaktionen (z.B. Hautausschlag, Gesichtsschwellungen, Atemnot, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost) auftreten. Ferner wurde nach Gabe von Ambroxol in seltenen Fällen über Trockenheit des Mundes und der Atemwege, Sialorrhoe, Rhinorrhoe, Obstipation und Dysurie berichtet.

Auf Grund des Gehaltes an Sorbitol können bei Einnahme dieses Arzneimittels Magenbeschwerden und Durchfall auftreten.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks berichtet, weiterhin liegt ein Einzelfallbericht einer allergischen Kontaktdermatitis vor.

**10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass

die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Es ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden. Diese Interaktion wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Für Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% werden folgende Dosierungen empfohlen:

Kinder bis zu 2 Jahren:

2-mal täglich je  $\frac{1}{2}$  Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft einnehmen (= 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:

3-mal täglich je  $\frac{1}{2}$  Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft einnehmen (= 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren:

2- bis 3-mal täglich je 1 Messlöffel voll mit 5 ml Saft einnehmen (= 30–45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:

Normalerweise werden während der ersten 2–3 Tage 3-mal täglich je 2 Messlöffel voll mit 5 ml Saft (= 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 2 Messlöffel voll mit 5 ml Saft (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), eingenommen.

Hinweise:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% vergrößert oder die Dosis vermindert werden.

Dieses Arzneimittel enthält in 1 ml 0,35 g Sorbitol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung pro Messlöffel (5 ml) 1,75 g Sorbitol (ca. 0,15 Broteinheiten) zugeführt.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Der Saft wird nach den Mahlzeiten mit Hilfe des beigefügten Messlöffels eingenommen.

Über die Dauer der Anwendung sollte je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden.

Ohne ärztlichen Rat sollte Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% nicht länger als 4–5 Tage eingenommen werden.

Hinweis:

Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

Intoxikationen sind bei Überdosierung von Ambroxol nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu 25 mg/kg/Tag gut vertragen.

In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine symptomatische Therapie.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden jedoch sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchalsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleimes gefördert werden.

Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant („Surfactant-Aktivierung“) nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschanke gefunden.

Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6–12 Stunden an.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Da die LD<sub>50</sub> für Ambroxol bei der Ratte 13,5 g/kg Körpermasse beträgt, kann man auch für den Menschen auf eine sehr geringe Toxizität schließen. Siehe auch Punkt 10.11 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

**Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität:**

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an zwei Tierspezies zeigten keine substanzenbedingten Veränderungen.

**Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial:**

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol.

Ambroxol wurde bisher keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; Anhaltspunkte über mutagene Wirkungen liegen dennoch nicht vor.

**Reproduktionstoxizität:**

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte bzw. Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg/Tag bzw. 200 mg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg/Tag nicht beobachtet.

Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht beim Tier in die Muttermilch über. Mit der Anwendung beim Menschen bis zur 28. Schwangerschaftswoche und während der Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

**10.12.3 Pharmakokinetik**

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert.  $T_{max}$  nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca.  $\frac{1}{3}$  vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z.B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85% (80–90%). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7–12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90% renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10% der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten. Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20–40% vermindert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert.

Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

**10.12 Sonstige Hinweise**

Keine.

**10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Vor Licht geschützt aufbewahren.



## Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

### 5 Inprozess-Kontrollen

Die **Dichte** ist eine physikalische Größe, die die Gesamtheit der Zubereitung repräsentiert, besonders stark ist der Einfluss der mengenmäßigen Hauptkomponenten Sorbitol und Glycerol. Alle gelösten Feststoffe und Glycerol tragen zur Erhöhung der Dichte des Wassers bei, allerdings in unterschiedlicher Weise; deshalb ist die korrekte Dichte ein notwendiges, nicht jedoch hinreichendes Kriterium für die Qualität der Zubereitung.

Der pH-Wert wird auf einen Wert von 3,4 bis 3,6 eingestellt. Unter diesen Bedingungen liegt Natrium-cyclamat ( $pK_a$  Cyclamsäure 1,71) zu mehr als 98% in der Salzform, die Benzoësäure ( $pK_a$  4,19) zu 80%–86% in der protonierten Wirkform vor. Bei einer Erhöhung des pH-Wertes wird die Haltbarkeit stark erniedrigt werden.

### 6 Eigenschaften und Prüfungen

#### 6.1 Aussehen, Eigenschaften

Abweichend von den In-Prozess-Kontrollen sind hier für Dichte und pH-Wert größere Intervalle zugelassen: 1,147 bis 1,150 resp. 3,4 bis 3,7.

#### 6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mittels DC. Etwas unglücklich ist die Forderung formuliert „Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt u.a. Flecke, die in Bezug auf Lage und Intensität **annähernd** mit den Flecken des Ambroxolhydrochlorids und der Benzoësäure im Chromatogramm der Referenzlösung entsprechen“. Die Lage der Flecken sollte innerhalb festgelegter Intervalle übereinstimmen, zumal in Referenz- und Untersuchungslösung Substanzen und Hilfsstoffe in gleicher Konzentration vorliegen. Die Intensität der jeweiligen Flecken sollte nicht unterscheidbar sein. Als weitere Kriterien, die die Identität stützen, könnten das Intensitätsverhältnis von Benzoësäure- und Ambroxolfleck – Ambroxol deutlich intensiver als Benzoësäure – und die Farbreaktion des Ambroxolflecks mit Ehrlichs Reagenz (p-Dimethylaminobenzaldehyd) dienen (s. auch Komm. zu Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg).

#### 6.3 Gehalt

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels HPLC an Umkehrphasenkieselgel (Cyanopropyl) unter Verwendung der Gradiententechnik. Der wässrige Anteil der mobilen Phase enthält Tetrabutylammoniumnionen, die über Ionenpaarbildung oder dynamischen Ionenaustausch das tailing der Benzoësäure verhindert, die im Eluens zu 15–20% als Benzoat vorliegt. Als Detektor wird ein schaltbarer UV-Detektor oder ein Photodiodenarray-Detektor gefordert, da Ambroxol und Benzoësäure bei verschiedenen Wellenlängen detektiert werden. Dies ist sinnvoll, da sonst bei den gegebenen Konzentrationsverhältnissen und den Absorp-

# Monographien-Kommentar

2

tionskoeffizienten eine zu große Differenz in den Signalintensitäten resultieren könnte.

Zur Validierung der Trennleistung wird eine Auflösung zwischen Ambroxol und seinem Reaktionsprodukt mit Formaldehyd – einem Tetrahydrchinazolin, das in der Referenzlösung  $\beta$  erzeugt wird – von  $>6$  gefordert; damit ist die Anforderung an die Trennleistung gegenüber Ph.Eur.6 deutlich erhöht (Auflösung  $>4,0$ ). Die Auswertung erfolgt mittels Standard über Flächenvergleich der peaks. Es ist eine dreimalige Einspritzung von Standard- und Untersuchungslösung vorgeschrieben. Die angegebene Berechnungsformel ist unter statistischen Gesichtspunkten nur korrekt, wenn jeweils die drei Untersuchungs- und Referenzlösungen hintereinander eingespritzt werden. Werden die Lösungen jedoch paarweise – je Untersuchungs- ( $F_{U,i}$ ) und Referenzlösung ( $F_{R,i}$ ) – injiziert, ergibt sich die mittlere Konzentration  $\bar{\beta}$  des Ambroxol-HCl-Saftes aus den drei Messungen korrekt zu

$$\bar{\beta} = \frac{1}{3} \frac{E_R}{E_U} \cdot p \cdot \sum_{i=1}^3 \frac{F_{U,i}}{F_{R,i}}$$

Bei Einsatz der Gradiententechnik ist darauf zu achten, wie groß das zu pumpende Volumen ist, bis ein in der Zusammensetzung geändertes Eluens den Säulenkopf erreicht; hier unterscheiden sich Niederdruck- und Hochdruckgradientenformer. Gegebenenfalls könnte man das beschriebene HPLC-Verfahren durch ein isokratisches ersetzen, das dann natürlich validiert werden muss. Anregungen sind der Literatur zu entnehmen<sup>1-4)</sup>.

- [1] Zarzuelo A, Sayalero ML, Lopez FG, Lanao JM, J Liquid Chromatogr & Rel Technol 2001, 24(7), 1007–1014
- [2] Heinanen M, Barbas C, J Pharm Biomed Anal 2001, 24(5-6), 1005–1010
- [3] Koudourellis JE, Broussali TA, J Pharm Biomed Anal 2000, 23(2-3), 469–475
- [4] Satinsky et al., J Pharm Biomed Anal 2006, 40(2): 287

P. Surmann

## Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3%

### Anmerkungen zur Rezeptur und Herstellung des Fertigarzneimittels.

Ambroxolhydrochlorid liegt als weißes bis schwach gelbliches, kristallines Pulver vor. Ein Teil der geruchlosen, schwach bitter schmeckenden Substanz löst sich in 60 Teilen Wasser. Der Verteilungskoeffizient zwischen n-Octanol/Phosphatpuffer hat bei pH 5,3 einen Wert von 0,64. Der  $pK_a$ -Wert beträgt 8,5 [1]. Eine 1%ige wässrige Lösung hat bei Raumtemperatur einen pH-Wert von 4,9.

Vor Herstellungsbeginn ist sicherzustellen, dass die zur Fertigung und Kontrolle eingesetzten Maschinen, Apparate und Einrichtungen unter den tatsächlichen Arbeitsbedingungen die erwarteten Leistungen erbringen (Qualifizierung der Ausrüstung), Mess- und Regeleinrichtungen kalibriert sind und ausgebildetes Personal in geeigneten Räumlichkeiten zur Verfügung steht.

Große Bedeutung haben zudem die der Herstellung vorgeschalteten Reinigungsprozesse. Insbesondere die Reinigung der produktführenden Anlagenbereiche und Ausrüstungsgegenstände, vor allem dann, wenn unterschiedliche Produkte in ein und derselben Anlage hergestellt, gelagert oder abgefüllt werden sollen [2]. Die Reinigungsverfahren sind zu validieren, die Ergebnisse schriftlich niederzulegen unter Angabe einer detaillierten Reinigungsvorschrift, eines Probenziehplans, der analytischen Prüfmethode sowie der Festlegung von Grenzwerten für die verbleibenden Kontaminationen. Die jeweiligen Reinigungsprotokolle sind Bestandteil des Herstellungsprotokolls. Weiterführende Lit. s. [3–8].

Im Wesentlichen umfasst die Herstellung die drei Grundoperationen Rühren, Mischen und Lösen mit dem Ziel, durch diese Maßnahmen verschiedene Stoffe in einer kontinuierlichen, flüssigen Phase gleichmäßig zu verteilen und zu vereinigen.

Um Flüssigkeiten zu mischen, Feststoffe aufzulösen oder beim Heizen oder Kühlen für einen Temperaturausgleich zu sorgen, werden Rührer eingesetzt. Je nach Aufgabenstellung sind sie verschieden gestaltet und erzeugen unterschiedliche Strömungsformen. Axiale Strömung wird durch Propellerrührer hervorgerufen. Die Strömung orientiert sich in Abhängigkeit der Drehrichtung des Propellers zum Boden des Behälters hin oder zur Oberfläche des gerührten Produktes. Als besonders geeignet erweist sich dieser schnelle, kleine Rührertyp für die Mischung von Flüssigkeiten und das Auflösen von Feststoffen.

Das Mitrotieren der Flüssigkeit und damit die Trombenbildung, welche zum Einzug von Luft in das Produkt führt, kann in der Regel durch einen exzentrischen Einbau oder eine schräge Installation der Rührers weitgehend ausgeschaltet werden. Gleichermaßen gelingt auch durch Einbau von Strombrechern, welche die tangentiale Strömung in eine axiale umlenken und zusätzlich Turbulenzen erzeugen.

Zur Auflösung größerer Pulvermengen eignen sich Leitstrahlmixer auf Propellerbasis, die eine rasche und klumpenfreie Verteilung ermöglichen. Große Umwälzmengen werden durch langsame Ankerrührer erreicht. Sie erzeugen eine tangentiale Strömung des Produktes und verbessern den Wärmeaustausch im Rührkessel durch bewegliche, der Behälterinnenwand angepasste Abstreifer, die eine Ausbildung von Randschichten an der beheizten oder gekühlten Behälterwand verhindern.

# Monographien-Kommentar

2

In Prozessanlagen wird dieser Rührertyp häufig mit anderen kombiniert und damit die Voraussetzung geschaffen, dass sie sowohl für die Fertigung von flüssigen als auch halbfesten Produkten eingesetzt werden können. Es handelt sich somit um typische Mehrzweckanlagen, die in Verbindung mit der Vielzahl an Produkten und der oft relativ kleinen Ansatzgrößen in der pharmazeutischen Technologie bevorzugt verwendet werden. Ausgerüstet sind sie in der Regel mit allen Aggregaten, die zum Heizen, Kühlen, Mischen, Dispergieren, Homogenisieren und Entlüften notwendig sind sowie mit allen erforderlichen Mess-, Steuer- und Registriereinrichtungen [9, 10, 11].

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% kann unter Beachtung obiger Ausführungen entsprechend der unter Pkt. 4 der Monographie aufgeführten Vorschrift hergestellt werden. Andere Herstellungsverfahren können angewendet werden, wenn mit ihnen die gleiche Qualität des Endproduktes erreicht wird. Die unter Pkt. 5 aufgeführten Inprozess-Kontrollen sind an geeigneter Stelle durchzuführen.

Sorbitol dient in erster Linie als Süßungsmittel, um den leicht bitteren Geschmack des Saftes abzuschwächen. Die Substanz hat einen relativen Süßungsgrad von 0,6. Bezugsbasis ist Saccharose, deren Süßungsgrad auf 1,0 gesetzt wird. Die zahlenmäßige Festlegung der Süßkraft auf einen bestimmten Wert bedeutet jedoch nicht, dass es sich hierbei um eine Stoffkonstante handelt. Die Angabe erlaubt eine gewisse Orientierungshilfe und Einstufung der Substanz im Vergleich zur Süßkraft von Saccharose, denn der jeweilige Wert hängt eindeutig ab von der vorliegenden Konzentration, vom pH-Wert und vom Lösungsmittel. Daneben soll Sorbitol über gewisse strukturbrechende Eigenschaften verfügen und damit in der Lage sein, durch Reduktion der aus Wassermolekülen gebildeten Cluster die Lösungseigenschaften des Wassers zu verbessern.

Glycerol dient als Lösungsvermittler, hat aber auch Funktionen als Cosolubilisator zu anderen nichtionogenen Solubilisatoren. Eine Wirkung, die auf einer mengenmäßigen Zunahme der Wasserstoffbrücken beruht [12]. Daneben weist Glycerol einen mit Sorbitol vergleichbaren relativen Süßungsgrad auf.

Natriumcyclamat ist ein synthetischer, kalorienfreier, nichtkariogener Süßstoff und übertrifft die Süßkraft von Saccharose um ein Vielfaches.

An die mikrobiologische Qualität von Zubereitungen zur oralen Anwendung stellt die Ph.Eur. [13] unter Ziffer 5.1.4 folgende Anforderungen: Gesamtzahl Kolonie bildender, aerober Einheiten (2.6.12) höchstens  $10^3$  und höchstens  $10^2$  Pilze je Gramm oder Milliliter; Escherichia coli (2.6.13) darf nicht vorhanden sein (1,0 g oder 1,0 ml).

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% enthält einen hohen Wasseranteil, ist somit anfällig für mikrobielle Kontamination und muss dagegen geschützt werden. Der Schutz beginnt mit der Sauberkeit des Herstellungsbereichs und der Hygiene des dort eingesetzten Personals, setzt sich fort mit der Verwendung mikrobiologisch einwandfreier Wirk-, Hilfsstoffe sowie Packmittel und endet mit dem Zusatz eines Konservierungsmittels, um die geforderte Qualität auch während der Lagerung und nach Anbruch zu gewährleisten.

Als Konservierungsmittel dient Benzoesäure. Sie hat eine Säuredissoziationskonstante  $K_A$  von  $6,40 \times 10^{-5}$  bei 25°C. Entscheidend für die Wirksamkeit der Benzoesäure ist ihr undissoziierter, lipoidlöslicher Anteil, denn nur mit dem ist sie in der Lage, durch die semipermeable Zellwand der Mikroorganismen zu permeieren [14]. Bei pH 3,0 liegt ihr undissoziierter Anteil bei 94% (ca. 1,5% bei pH 6). Dem trägt die Herstellungsvorschrift Rechnung und fordert für den Saft einen pH-Wert von 3,5.

# Monographien-Kommentar

## Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3%

3

Da die eingesetzten Rohstoffe in der Regel nicht aus partikelkontrollierten Herstell- und Abfüllprozessen stammen, empfiehlt es sich, den Saft vor der Abfüllung einer Klärfiltration zu unterziehen. Erfasst werden mit dieser Methode Feststoffpartikel in einer Größenordnung bis zu 5 µm. Je nach Rückhaltefähigkeit der Filtermittel kann zwischen Oberflächenfilter und Tiefenfilter unterschieden werden. Das Trennprinzip der Oberflächenfilter beruht auf einer reinen Siebwirkung der Membranen (Porenweite Membran < Durchmesser Feststoffpartikel). Tiefenfilter dagegen verfügen über eine Porenweite, die größer ist als die abzutrennenden Feststoffpartikel. Die Partikel dringen durch die Poren in tiefere Bereiche des Filters ein und werden dort durch Adsorptions-, elektrostatische Kräfte oder Prallabscheidung festgehalten [9, 15].

Bei der Auswahl der Filterschichten stehen verschiedene Materialien zur Verfügung: Cellulosefasern, die zu Tiefenfilter mit Schichtdicken bis etwa 3–4 mm verpresst werden und dabei ein dreidimensionales, unregelmäßig geformtes Netzwerk bilden mit Zwischenräumen, in denen die abzutrennenden Partikel praktisch irreversibel gebunden werden. Ferner sind Tiefenfilter auf dem Markt, die aus einzelnen Schichten mit Fasern unterschiedlicher Dicke zusammengesetzt sind. Die dünneren Fasern befinden sich in tieferen Bereichen. Sie sind in der Lage, immer kleinere Partikel zurückzuhalten, während in den Zonen darüber Vorfilterbereiche vorhanden sind, die einen hohen Feststoffanteil aufnehmen können. Dies ist insofern von Bedeutung, da Tiefenfilter in der Regel nicht regenerierbare Speicherfilter darstellen, die bei Feststoffsättigung entsorgt werden müssen.

Celluloseacetat, -nitrat finden entweder alleine oder in Mischungen Anwendung bei der Herstellung von Membranfiltern mit Schichtdicken bis zu 300 µm. Weitere Materialien für Membranfilter sind Polyamide, Polysulfan, Polyharnstoff, auch Nylon 66. Letzteres ist z. B. als Ultipor® N<sub>66</sub> im Handel und wird vom Hersteller als ein „geschäumtes polymeres Material“ beschrieben. Der Vorteil der Filter aus diesem Material ist, dass sie im Gegensatz zu denen aus Celluloseestern in Gegenwart von Wärme (z. B. bei der Dampfsterilisation) kaum schrumpfen und damit die deklarierte Porenweite nahezu beibehalten.

Neben den Scheibenfiltern sind zickzackförmig gefaltete Membranen erhältlich. Sie verfügen über eine vergrößerte Filterfläche, werden von zylinderartig gestalteten Stützmänteln aufgenommen und in dafür vorgesehene Filtergehäuse eingebracht. Die Filtermittel werden von außen nach innen durchströmt und werden nach Sättigung entsorgt.

Je nachdem, ob die Filtergehäuse im Apothekenbereich oder im industriellen Rahmen eingesetzt werden sollen, differieren sie hinsichtlich ihrer Größe und Konstruktion. Unterschiede ergeben sich ferner, ob das Trennmedium für Scheibenmembranen oder Filterkerzen ausgelegt ist.

Für Filterarbeiten im Apothekenbereich eignen sich Filtergeräte, die nach der klassischen Methode der Filternutsche arbeiten. Die treibende Kraft für den Filtratfluß ist die Schwerkraft oder ein Unterdruck. Die Filtermittel sind meist Papiere und Membranen. Der Handel bietet Geräte an mit Wärmetauschern, die ein Arbeiten bei bestimmten Temperaturen gewährleisten, ebenso auch kleine, geschlossene Druckfiltrationsgeräte in Kompaktbauweise.

Im industriellen Rahmen werden in der Regel Filtrationssysteme eingesetzt, die höhere Durchflussleistungen und längere Standzeiten ermöglichen. Nach dem Prinzip der Druckfiltration arbeiten Drucknutschen und Kammer- bzw. Rahmenfilterpressen. Darüber hi-

# Monographien-Kommentar

4

naus werden Siebzentrifugen verwendet, welche die Fliehkraft zum Flüssigkeitstransport beim Aufbau der Feststoffschicht (Filterkuchen) während des Filtrationsvorgangs sowie beim Waschen und Entwässern der Schicht nutzen. Die sog. Scheidepressen eignen sich mehr für Gemische, die einen geringen Flüssigkeitsanteil besitzen. Weitere Einzelheiten zur Filtration bei [15].

Im Anschluss an den Filtrationsvorgang empfiehlt es sich, noch vor dem Abfüllprozess das Aussehen und die Eigenschaften von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3% entsprechend Pkt. 6.1 der Monographie zu kontrollieren. Aus Sicherheitsgründen kann es ferner durchaus geboten sein, den Gehalt von Ambroxolhydrochlorid in der Bulk-Ware zu bestimmen, um im Falle signifikanter Abweichungen bereits vor der Abfüllung Korrekturmaßnahmen ergreifen zu können.

Die in der Abfüllung von Flüssigkeiten eingesetzten Geräte arbeiten in der Regel entweder nach dem Prinzip der direkten oder nach der indirekten Dosierung. Bei der direkten Dosierung wird die Füllmenge volumetrisch bzw. gravimetrisch abgemessen. Bei der indirekten orientiert sich die Messgröße nicht direkt an der Füllmenge sondern wählt einen anderen Bezugspunkt.

Die direkte Volumen-/Mengenmessung kann nach dem klassischen Prinzip der Messzylinderfüllung erfolgen: Die Flüssigkeit wird in ein Gefäß mit vorgegebenen Volumen (Becher) bis zur Füllmarke eingebracht und jeweils in den vorgesehenen Endbehälter überführt. Das System hat eine hohe Dosiergenauigkeit. Im Handel ist das Gerät als einfacher Handfüller verfügbar. Ebenso jedoch auch in automatisierter Form. Ein weiteres Gerät ist der nach dem Prinzip der Kolbenpumpe arbeitende Kolbenfüller, bei dem das erforderliche Volumen durch eine variabel einstellbare Hublänge abgemessen wird. Bei dem Gewichtsfüller hingegen wird die Füllmenge gewogen, wobei das Füllventil nach Erreichen des Füllgewichtes über einen Kontakt geschlossen wird.

Zu den indirekten Dosiersystemen gehört der Turbinenfüller. Der Volumenstrom der Flüssigkeit steht unter Druck, strömt durch das Füllsystem und treibt dabei eine Turbine an. Deren Umdrehungszahl ist proportional dem Volumenstrom und damit der Dosiermenge. Die Festlegung beruht dabei auf vorab getätigten empirischen Ermittlungen. Nach Erreichen des Sollwertes wird der Füllprozess unterbrochen.

Der Höhenfüller arbeitet ähnlich wie der Becherfüller, unterscheidet sich jedoch dadurch, dass nicht über einen definierten Becher sondern über ein eingestelltes Füllniveau in der Flasche abgemessen wird. Toleranzen der Flasche werden somit voll als Fülltoleranzen weitergegeben. Ein recht einfaches System ist der Zeitfüller, bei dem das Füllventil über eine Zeitsteuerung geöffnet und nach einer zuvor empirisch ermittelten Zeitspanne wieder geschlossen wird [16].

Die Ph.Eur. fordert in der Monographie „Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen“ im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung für Zubereitungen, die Konservierungsmittel enthalten, den Nachweis der ausreichenden Konservierung und führt als eine geeignete Methode zur Prüfung und Kriterien zur Beurteilung der konservierenden Eigenschaften der Zubereitung die „Prüfung auf ausreichende Konservierung“ (5.1.3) auf. Bei der Beschriftung der Zubereitung ist der Name des zugesetzten Konservierungsmittels anzugeben.

Als Behältnisse eignen sich Gewindeflaschen aus Glas der Glasart IV mit Schraubkappen aus Kunststoff, beispielsweise aus Polypropylen und Gießringe aus Polyethylen (3.1.3). Zur Dosierung sind Messlöffel zu verwenden, die eine Einteilung von 2,5 und 5ml und

# Monographien-Kommentar

## Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3%

5

eine CE-Kennzeichnung gemäß Medizinproduktegesetz tragen. Messkappen oder Messbecher, auch solche, die in die Schraubkappe integriert sind, können ebenfalls eingesetzt werden, wenn sie die entsprechenden Voraussetzungen erfüllen. Bei der Glasart IV (3.2.1) handelt es sich um Natronkalk-Silicatglas mit geringer hydrolytischer Resistenz. Um den Saft vor Lichteinflüssen zu schützen, ist Braunglas zu verwenden.

Die vorgeschriebenen Behältnisse können durch solche anderer Form und aus anderen Materialien ersetzt werden. Die sich aus dieser Änderung ergebende Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels ist zu ermitteln. Sie darf die Dauer eines Jahres nicht unterschreiten.

- [1] Hofner, A.: Ambroxolhydrochlorid, Kommentar zur Ph.Eur. 4.00, 17. Lfg. In: Ph.Eur. 4. Ausgabe, Grundwerk 2002. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, 2004.
- [2] Lingnau, J.: Validierung von Herstellverfahren, Kap. 23, 1032. In: Nürnberg, E., Surmann, P. Methoden, Bd. 2, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991.
- [3] Lachman, L., Hanna, S.A., Lin, K.: Quality Control and Assurance, Kap. 27, 804. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. The Theory and Practise of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
- [4] Note For Guidance (NFG) on Manufacture of the Finished Dosage Form. CPMP/QWP/ 486/95, London, 1996.
- [5] NFG on Development Pharmaceutics. CPMP/QWP/155/96, London 1998.
- [6] NFG on Process Validation. CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99, London, 2001.
- [7] Hygiene-Leitlinien und -Richtlinien, Kap. I.2.7.2.,12. In: Neues Rezeptur-Formularium, Bd. 1, Kap.I, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 2005.
- [8] Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Herstellung von Rezepturen, Kap. I.2.8, 28. In: Neues Rezeptur-Formularium, Bd. 1, Kap. I, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 2005.
- [9] Sucker, H., Sucker, H. Theoretische Grundlagen der verfahrenstechnischen Grundoperationen, Kap.1,1. In: Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
- [10] Asche, H.: Flüssige perorale Formen, Kap. 11, 413. In: Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
- [11] Köhler, H.J.: Herstellung und Qualitätskontrolle im Industrierahmen, 553. In: Niedner, R., Ziegenmeyer, J. Dermatika, Wiss.Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1992.
- [12] Bauer, K.H. Hilfsstoffe, Kap. 5, 174. In: Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
- [13] Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen, 5.1.4. In: Ph.Eur. 5. Ausgabe, Grundwerk 2005. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, 2005.
- [14] Wallhäuser, K.H.: Sterilisation – Desinfektion – Konservierung, 378, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1978.
- [15] Bernotat, S., Teifke, J: Trennen von Feststoffen und Flüssigkeiten, Kap. 4.3, 605. In: Nürnberg, E., Surmann, P. Methoden, Bd. 2, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991.
- [16] Wachsen, E.: Abfüllung von LVP unterbesonderer Berücksichtigung der Partikel- und Keimkontamination, 31. In: Journal für Pharmatechnologie, CONCEPT-Symposium, Frankfurt/M., 1983.

J. Ziegenmeyer

# Allium sativum

VO-Nr. 57

## 1 Darreichungsformen

Urtinktur und flüssige Verdünnungen (Dilutionen)  
 Verreibungen (Triturationen)  
 Tabletten  
 Streukügelchen  
 Injektionslösungen

## 2 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

Reg.-Nr. 6455.55.55	Urtinktur und flüssige Verdünnungen (Dilutionen)
Reg.-Nr. 6455.55.54	Verreibungen (Triturationen)
Reg.-Nr. 6455.55.53	Tabletten
Reg.-Nr. 6455.55.52	Streukügelchen
Reg.-Nr. 6455.55.51	Injektionslösungen

## 3 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

### 3.1 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allium sativum kann die Wirkung des folgenden Medikamentes abgeschwächt werden:

Saquinavir (ein Medikament zur Behandlung der HIV („AIDS“)-Infektion). Für höhere Dosen von Knoblauchzubereitungen ist beschrieben, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Saquinavir dessen Wirksamkeit vermindert wird. Inwieweit dies für die empfohlene Dosierung von Allium sativum von Bedeutung ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

### 3.2 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

### 3.3 Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

Urtinktur und flüssige Verdünnungen: 1- bis 3-mal täglich 5 – 10 Tropfen einnehmen

Verreibungen:	1- bis 3-mal täglich 1 Messerspitze voll einnehmen
Tabletten:	1- bis 3-mal täglich 1 Tablette einnehmen
Streukügelchen:	1- bis 3-mal täglich 5 – 10 Streukügelchen einnehmen
Injektionslösungen:	2-mal wöchentlich 1 ml s. c. injizieren

### 3.4 Art der Anwendung

Der Darreichungsform entsprechend.

#### Hinweis:

Für Arzneimittel, die als maximale Tagesdosis laut Gebrauchsinformation mehr Knoblauch (äquivalent) enthalten, als es 0,8 g frischem Pflanzenmaterial entspricht, ist mit Wirkung vom 01.07.2008 folgender Text zu übernehmen :

#### Unter Punkt 3.5 Warnhinweise:

Sie dürfen Allium sativum erst nach Rücksprache mit dem Arzt einnehmen

- bei gleichzeitiger Einnahme von Saquinavir (ein Medikament zur Behandlung der HIV („AIDS“)-Infektion), da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei gleichzeitiger Einnahme dessen Wirksamkeit vermindert wird. Daher sollten bei gleichzeitiger Einnahme regelmäßige geeignete Therapiekontrollen für die Anti-HIV-Medikation und bis zu 14 Tage nach Absetzen von Allium sativum erfolgen.

Entspricht dem Stand von 1985, geändert mit Bescheid des BfArM vom 11.3.2008.