

Kurzbericht zur Überprüfung der pharmazeutischen Qualität des Medinox[®]-Medikationssystems

Bei dem Medinox[®]-Medikationssystem, bestehend aus einem Becher und einer Folie, handelt es sich um ein neu entwickeltes Verblisterungssystem zur patientenindividuellen Dosierung von Tabletten, Kapseln und erstmals auch von Flüssigkeiten.

Im Auftrag der Medinox GmbH führte die Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker GmbH im Zeitraum von Februar bis August 2016 eine Studie zur pharmazeutischen Qualität dieses neuen Verblisterungssystems durch. Im Einzelnen widmete sich die Studie

- a) der Erhebung von Stabilitätsdaten an repräsentativen flüssigen sowie festen Darreichungsform
- b) der Überprüfung der mikrobiologischen Stabilität von beispielhaften flüssigen Zubereitungen
- c) der Ermittlung von möglichen extrahierbaren Substanzen unter extremen Bedingungen

1. Stabilität von verblisterter Fertigarzneimitteln

1.1 Stabilität von Liquida im Verblisterungssystem

Industriell gefertigte, flüssige Arzneimittel mit den Wirkstoffen Melperon und Pipamperon wurden einzeln verblisterter und bei 25 °C / 60 % RF über einen Zeitraum von insgesamt 31 Tagen unter kontrollierten Bedingungen im Klimaschrank gelagert.

Tabelle 1: Überblick über die untersuchten Präparate und die erzielten Ergebnisse für Gehalt und pH-Wert

Produkt	Gehalt			pH-Wert		
	t-Null [% der Deklaration]	t-10d [% der Deklaration]	t-31d [% der Deklaration]	t-Null	t-10d	t-31d
Pipamperon neuraxpharm [®]	99,4 ± 0,4	98,4 ± 0,4	101,2 ± 0,3	3,3	3,3	3,2
Pipamperon Hexal [®]	101,1 ± 0,3	100,7 ± 0,6	104,3 ± 0,4	2,9	3,0	2,9
Dipiperon [®]	102,2 ± 0,3	101,6 ± 0,2	104,6 ± 0,4	2,8	2,9	2,8
Melperon neuraxpharm forte [®]	102,3 ± 0,7	101,9 ± 0,2	102,6 ± 0,2	2,7	2,7	2,7
Melperon STADA [®]	102,9 ± 0,4	102,4 ± 0,8	104,8 ± 0,5	3,0	3,0	3,0
Melperon ratiopharm [®]	101,3 ± 1,7	102,1 ± 0,6	104,9 ± 0,1	3,4	3,0	3,0

Für alle untersuchten flüssigen Fertigarzneimittel konnte die physikochemische Stabilität über die Ermittlung des Gehalts und Bestimmung des pH-Wertes für einen Zeitraum von 31 Tagen bestätigt werden.



1.2 Stabilität von festen Fertigarzneimitteln nach gemeinsamer Verblisterung

Ebenso wurde die Stabilität von drei repräsentativen festen Arzneiformen bei simultaner Verblisterung in einem Becher untersucht.

Zu diesem Zweck wurden ASS 100 mg HEXAL® Tabletten gemeinsam mit L-Thyroxin-Na ratiopharm® 100 µg Tabletten und Aciclovir ratiopharm® 200 mg Tabletten verblistered und bei 25 °C / 60 % RF über einen Zeitraum von insgesamt 31 Tagen unter kontrollierten Bedingungen im Klimaschrank gelagert.

Tabelle 2: Überblick über die untersuchten Präparate und die erzielten Ergebnisse für Gehalt und pH-Wert (* Aufgrund eines Laborfehlers wurden die Gehaltswerte von ASS im Rahmen einer Wiederholungsanalyse nach erneuter gemeinsamer Verblisterung mit L-Thyroxin-Na ratiopharm 100 µg und Aciclovir 100 mg Hexal separat ermittelt)

Produkt	Gehalt		Gleichförmigkeit der Masse			
	t-Null [% der Deklaration]	t-31d [% der Deklaration]	t-Null [mg]		t-10d	
L-Thyroxin-Na ratiopharm® 100 µg	82,2 ± 1,0	80,2 ± 1,2	MW	131,3	MW	134,4
			Min.	129,7	Min.	132,0
			Max.	133,0	Max.	136,1
				entspricht		entspricht
Aciclovir ratiopharm® 200 mg	99,5 ± 0,5	98,9 ± 0,7	MW	504,3	MW	506,1
			Min.	500,2	Min.	490,4
			Max.	509,6	Max.	512,8
				entspricht		entspricht
ASS 100 mg Hexal®	101,6 ± 1,9 *	100,0 ± 1,4 *	MW	158,0	MW	159,1
			Min.	152,9	Min.	155,0
			Max.	165,3	Max.	165,8
				entspricht		entspricht

Die ermittelten Gehaltswerte und die nachgewiesene Gleichförmigkeit der Masse für alle untersuchten Fertigarzneimittel belegen eindeutig die chemisch-physikalische Stabilität von ASS 100 mg Hexal® bei gemeinsamer Verblisterung mit L-Thyroxin-Na ratiopharm® 100 µg und Aciclovir ratiopharm® 200 mg im Einnahmebecher mit Foliensiegel bei Raumtemperaturlagerung (25 °C / 60 % RF) über einen Zeitraum von 31 Tagen.

2. Mikrobiologische Stabilität von Liquida im Verblisterungssystem

Zur Überprüfung der mikrobiologischen Stabilität von flüssigen Arzneimitteln wurden drei industriell gefertigte repräsentative Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkstoffen einzeln verblistered und bei 25 °C / 60 % RF über einen Zeitraum von insgesamt 31 Tagen unter kontrollierten Bedingungen im Klimaschrank gelagert.

Tabelle 3: : Überblick über die untersuchten Präparate und die erzielten Ergebnisse für die mikrobiologische Stabilität

Prüfparameter:	Ergebnisse (t ₀ , t ₁₀ und t ₃₁)		
	TAMC	TYMC	spezifizierte Mikroorganismen
Methode: Ph. Eur. 8.6	2.6.12	2.6.12	2.6.13
Spezifikationen: Ph. Eur. 8.6, 5.1.4	10 ² KBE / ml $\hat{=}$ 200 KBE / ml	10 ¹ KBE / ml $\hat{=}$ 20 KBE / ml	<i>Escherichia coli</i> : Abwesenheit / ml
Produkt			
Lactulose-Stada	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Lactulose ratiopharm	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Lactuflo	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Lactulose Saar	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Bifiteral	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Pipamperon neuraxpharm	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Pipamperon Hexal	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Dipiperon	< 2 KBE / ml	< 2 KBE / ml	abwesend
Melperon neuraxpharm forte	< 13 KBE / ml	< 5 KBE / ml	abwesend
Melneurin Hexal	< 13 KBE / ml	< 5 KBE / ml	abwesend
Melperon ratiopharm	< 13 KBE / ml	< 5 KBE / ml	abwesend

Die erhaltenen Ergebnisse belegen eindeutig die mikrobiologische Stabilität aller untersuchten flüssigen Zubereitungen über einen Zeitraum von 31 Tagen.

3. Extractables-Studie

Extrahierbare Substanzen („Extractables“) stellen potentielle Reaktionspartner („Leachables“) für das verpackte Arzneimittel dar und können somit einen Einfluss auf dessen Qualität ausüben.

Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich zur oben erwähnten Stabilitätsstudie untersucht, welche theoretisch möglichen Substanzen unter Extrembedingungen aus dem System extrahiert werden könnten.

Um die Identität und die Menge der aus der Blisterverpackung extrahierbaren Bestandteile möglichst umfassend zu analysieren, wurden verschiedene Verfahren zur Extraktion der Substanzen, deren anschließender chromatographischer Trennung und Detektion angewandt.

- HS-GC/MS Analytik – Bestimmung flüchtiger Komponenten
- GC-FID/MS Analytik – Bestimmung halbflüchtiger Komponenten
- HPLC-DAD/MS Analytik – Bestimmung nicht flüchtiger Komponenten

Zur Extraktion von Substanzen aus den Bechern und der Deckfolie wurden die folgenden Lösungsmittel mit unterschiedlicher Polarität getestet: 20 % (v/v) wässriger Ethanol, Isopropylalkohol und n-Hexan.

Die gewählten Lösungsmittel Isopropylalkohol und n-Hexan eignen sich zur Extraktion von „nicht flüchtigen und weniger flüchtigen Substanzen“. Sie spiegeln sogenannte „worst-case“ Bedingungen wieder (Vertreter hydrophiles Ende, lipophiles Ende des Spektrums).

Tabelle 4: Design der Extractable Studie im Überblick

Becher und Folie			
Material	Extraktionslösemittel	Extraktionbedingungen	Detektionstechniken
Becher und Folie N=1	20 % (V/V) Ethanol in Wasser	Statische Extraktion in einer Flasche für 24 h bei 40 °C	GC-MS/FID HPLC-DAD/MS (APCI, +/-)
	Isopropanol	Soxhletextraktion für 24 h	
	n-Hexan		
	keines	Thermische Extraktion für 1 h bei 80 °C	HS-GC/MS

Im Rahmen der Studie wurden extrahierbare Substanzen (und deren Konzentrationen) ermittelt, deren Risiko bei einer oralen Einnahme jeweils abgeschätzt werden müssten (oder aus evtl. vorhandenen Daten/Langzeitstudien abgeleitet werden könnten).

Auf Basis der erhaltenen Ergebnisse ist bei Abfüllung ethanolischer Lösungen nicht davon auszugehen, dass sich Substanzen aus dem System extrahieren lassen.

Lösungsmittel wie Hexan oder Isopropanol (z.B. zu Reinigungszwecken im Sinne der Wiederverwendbarkeit) sind auszuschließen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Folien gegenüber diesen Lösemitteln nicht beständig sind.

4. Fazit

Im Allgemeinen haben die oben aufgeführten Untersuchungen die Eignung des Medinox®-Medikationssystem für die Verblisterung der oben getesteten festen als auch flüssigen Arzneimitteln eindeutig belegt. Zudem konnten keine extrahierbaren Substanzen bei Verblisterung mit alkoholischen flüssigen Arzneimitteln detektiert werden.