Auszug: ZL-Studie zu Biodose Becherblister-System

Das Becherblister-System Biodose wurde Anfang 2011 auf dem deutschen Markt platziert. Kurz nach der Einführung wurde das Zentrallaboratorium deutscher Apotheker mit der Durchführung zweier wissenschaftlicher Studien beauftragt, um die Qualität des Biodose Medikations-Management-Systems unter Beweis zu stellen. Die beiden Studien umfassten auf der einen Seite Langzeit-Stabilitätstests in Verbindung mit verblisterten Medikamenten, sowie eine Extractables Studie der verwendeten Materialien. Beide Tests, die sich über einen Zeitraum von 6 Monaten erstreckten, wurden mit „Bravour“ bestanden. Damit ist Biodose das bisher einzige vom Zentrallaboratorium wissenschaftlich untersuchte Blistersystem auf dem deutschen Markt. Dadurch grenzt sich das Biodose System erheblich von anderen Systemen wie Schlauch- oder Kartenblistern ab und sorgt mit dieser Studie für mehr Sicherheit im Bereich des Verblisterns.

Nachfolgend eine Zusammenfassung der beiden durchgeführten Studien:

1) Analytische Untersuchung zur Kurzzeitstabilität (Studie R-445-01):

Bei der durchgeführten Stabilitätsstudie wurden Tabletten, die verschiedene Wirkstoffe enthalten, gemeinsam in den Biodose-Pods verblistert. Die Wirkstoffe L-Thyroxin, Acetylsalicylsäure und Aciclovir wurden dabei berücksichtigt. Von jedem Präparat wurden 3 Chargen bezogen und nach Einteilung in drei Gruppen zusammengefasst. Zu den entsprechenden Prüfzeitpunkten – nach 7, 14, 21, 28, 35 und 40 Tagen – wurden die Proben nach Auslagerung aufgearbeitet und umgehend vermessen. Pro Gruppe wurden jeweils sechs Darreichungsformen einzeln analysiert. Die Tests wurden unter „Stressbedingungen“, 40 Tage bei 40°C, durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der getesteten Wirkstoffe aufgeführt:

L-Thyroxin: Der Gehalt an L-Tyroxin ist von durchschnittlich 103 µg pro Tablette nach 40 Tagen um etwa 7% auf 95 µg gesunken. Dieser Wert liegt innerhalb der laut USP vorgegebenen Spezifikation von 90-110%. Der Gehalt der bekannten Verunreinigung „Liothyronin“ ist auf durchschnittlich 1,3% angestiegen, was unter der Akzeptanzgrenze von max. 2,0% lt. Monographie liegt. Zudem wurden während der gesamten Studie keine sichtbaren Auffälligkeiten wie bspw. eine Veränderung der Tablettenoberfläche festgestellt.

Aciclovir: Nach 40 Tagen wurde ein Gehalt von etwa 178 mg bei einer 188 mg Tablette gemessen. Dies entspricht einer etwa 5%-igen Abnahme bezogen auf eine 200 mg Tablette, was wiederum innerhalb der oben angeführten Spezifikation liegt. Darüber hinaus wurden keine mit dem angewandten HPLC-Verfahren detektierbaren Abbauprodukte nachgewiesen. Wie auch bei dem L-Thyroxin Wirkstoff wurden keine visuellen Veränderungen beobachtet.

Acetylsalicylsäure: Die einzelnen Prüfzeitpunkte zusammengefasst, ist der Gehalt an Acetylsalicylsäure von rund 99 mg pro Tablette nach 40 Tagen auf nur etwa 98 mg gesunken. Die Abnahme beträgt daher nur rd. 1%. Die bekannte Verunreinigung „Salicylsäure“ ist von 0.1% auf 0.2% angestiegen, was im Rahmen der Vorgaben des Arzneibuches liegt. Bei Acetylsalicylsäure muss angemerkt werden, dass dieser Wirkstoff unter Feuchtigkeitseinwirkung Essigsäure abspaltet. Erwartungsgemäß war daher nach 21 Tagen, mit Anstieg des bekannten Abbauproduktes Salicylsäure, ein Geruch nach Essigsäure direkt beim Öffnen der Pods wahrnehmbar.

Zusammenfassend kann nach Durchführung der Stabilitätsstudie gesagt werden, dass alle Werte unter Berücksichtigung der Messunsicherheit der Methoden und üblichen Spezifikationsanforderungen eine ausreichende Stabilität der einzelnen Arzneiformen belegen.

2) Studie zur qualitativen und quantitativen Bestimmung extrahierbarer Substanzen aus Materialien (Studie R-464-01):

Packmittel aus Kunststoffen, die zur Aufbewahrung von Arzneimitteln verwendet werden, sollen aus Materialien bestehen, die keine toxischen Substanzen an das Arzneimittel abgeben. Bei der Extractables Study wurde untersucht, ob und welche Substanzen aus der Blisterverpackung – dem Biodose-Tray (Becher und Folie) – extrahiert werden können. Diese möglichen Substanzen stellen potentielle Reaktionspartner für das verpackte Medikament dar und haben somit möglicherweise Einfluss auf dessen Qualität.

Um die Identität und die Menge der aus dem Blister extrahierbaren Bestandteile umfassend zu analysieren, wurden verschiedene Verfahren angewandt. Zur Extraktion von Substanzen aus den Pods und der Folie wurden jeweils drei verschiedene Lösungsmittel, welche sich zur Extraktion von „nicht flüchtigen und weniger flüchtigen Substanzen“ eignen, unterschiedlicher Polarität verwendet. Zur Untersuchung auf „flüchtige extrahierbare Bestandteile“ wurden zwei blind verblisterte Trays, die zuvor einen unterschiedlich langen Verblisterungsprozess unterzogen wurden, herangezogen. Die Bedingungen, unter denen die Extraktionsversuche gemacht wurden, sind sogenannte worst-case Bedingungen.

Bei der Analyse mittels Headspace-Gaschromatographie konnten keine Substanzen mit einer Konzentration von mehr als 1 ppm detektiert werden. Das Ergebnis zeigt daher, dass keine toxischen Substanzen aus dem Verpackungsmaterial in einer relevanten Menge an die Arzneimittel abgegeben werden.