

# Die Gefahr von Kreuzkontamination im Blisterautomaten

**Dr. rer. nat. Thomas Wellenhofer**



Institut für patientenindividuelle Versorgung

**Freilassing, März 2015**

## Ausgangslage

Kreuzkontamination von Arzneien – also die äußere Verunreinigung durch Abrieb anderer Arzneien – kann immer dann entstehen, wenn verschiedene Medikamente gemeinsam und ohne trennende Schutzhülle bewegt, transportiert oder gelagert werden. Dies ist vor allem beim sogenannten Stellen der Fall, also beim vorbereitenden Zusammenstellen der Arzneimittel in Mehrwegbehältnisse<sup>1</sup>.

Die Möglichkeit der Tablettenverunreinigung mit Fremdwirkstoffen bei automatischer Verblisterung ergibt sich aus der Konstruktion der Blisterautomaten (Schlauchbeutelssysteme). Im Gegensatz zum oben genannten Stellen ruft dieser Fall die hohe Aufmerksamkeit von Fachleuten und Behörden hervor [Klein et al<sup>2</sup>; APD<sup>3</sup>], da die Kreuzkontamination hier im Verantwortungsbereich von Pharmazeuten liegt. Gegenstand dieser Untersuchung sind mögliche Kreuzkontaminationen und ihre klinische bzw. therapeutische Bedeutung in Blisterautomaten für Schlauchbeutel.

Die Wege der unterschiedlichen Präparate überschneiden sich dabei in diesen Systemen in den Bereichen der Fallschächte und der Sammeltrichter [Firmeninfos]<sup>4,5,6</sup>. Da bei mechanischer Belastung von jeder Tablette mehr oder weniger Abrieb erzeugt wird, entsteht im Laufweg der Arzneien ein Staubrasen, der später durchlaufenden Tabletten anhaften kann oder auch direkt infolge der Schwerkraft seinen Weg in die Blistersachets von Patienten finden könnte.

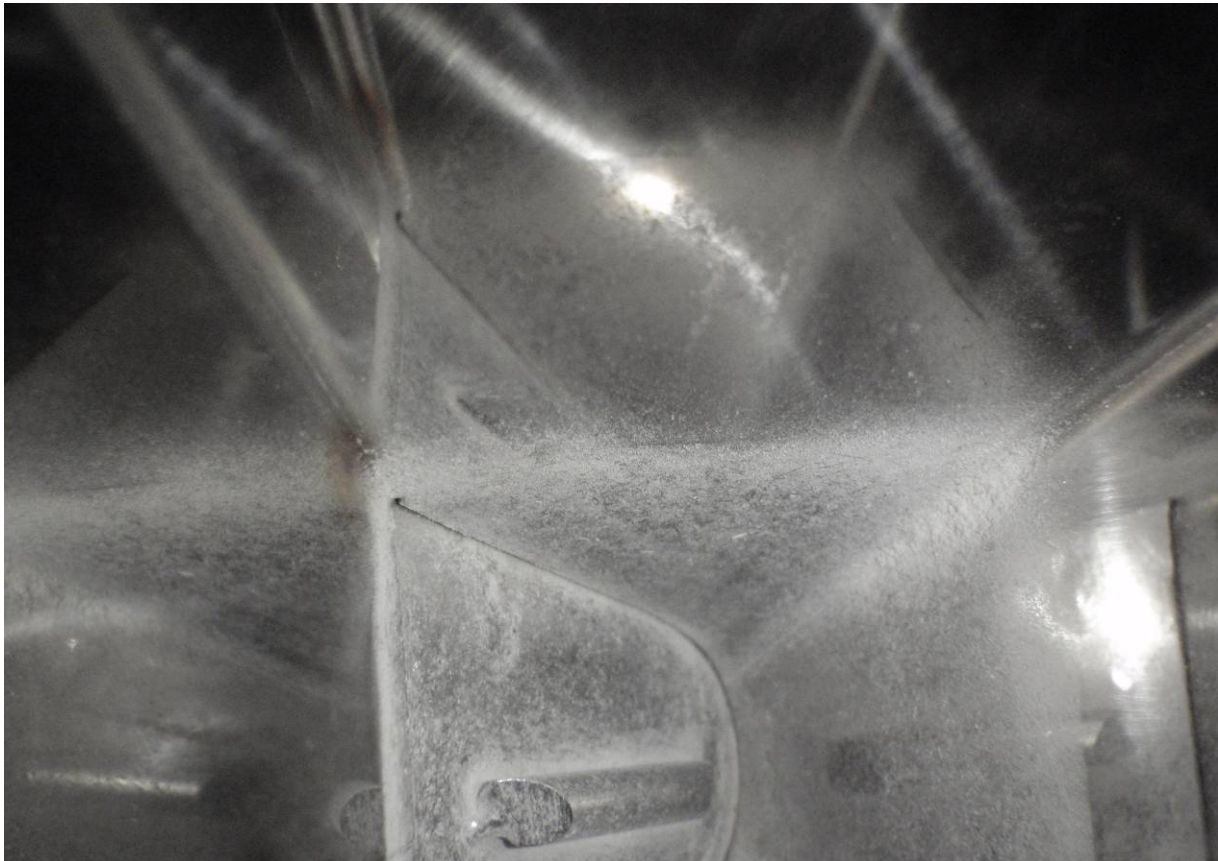


Abb. 1: Staubrasen im Sammeltrichter eines Blisterautomaten nach Durchlauf von etwa 3.000 Patientenmedikationen

Eine so entstehende mögliche Verunreinigung der Medikamente von Patienten könnte ein Gefahrenpotential für diese Patienten darstellen. Doch welche Gefahren drohen? Von welchen Arzneien gehen sie aus? Welche Wege können beschritten werden, um das Problem zu erfassen und zu quantifizieren?

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, die tatsächliche **Kreuzkontamination in Blisterautomaten** zu analysieren, um ein gegebenenfalls sich herausstellendes Gefahrenpotential durch adäquate vorbeugende Maßnahmen auszuschalten.

## Grundsätzliche Überlegungen

Ein Auftreten unerwünschter Arzneiwirkungen durch anhaftende Stäube anderer Arzneien an der eingenommenen Tablette („Kreuzkontamination“) ist prinzipiell infolge dreier Mechanismen denkbar:

- Tatsächliche Wirkung / unerwünschte Wirkung eines Pharmakons durch Überschreiten der minimalen effektiven Dosierung (pharmakologische Wirksamkeit)
- Auslösen einer allergischen Reaktion
- CMR-Substanzen

Daneben ist die Beeinträchtigung der Wirkstoffe selbst durch Stäube anderer Substanzen zumindest theoretisch möglich.

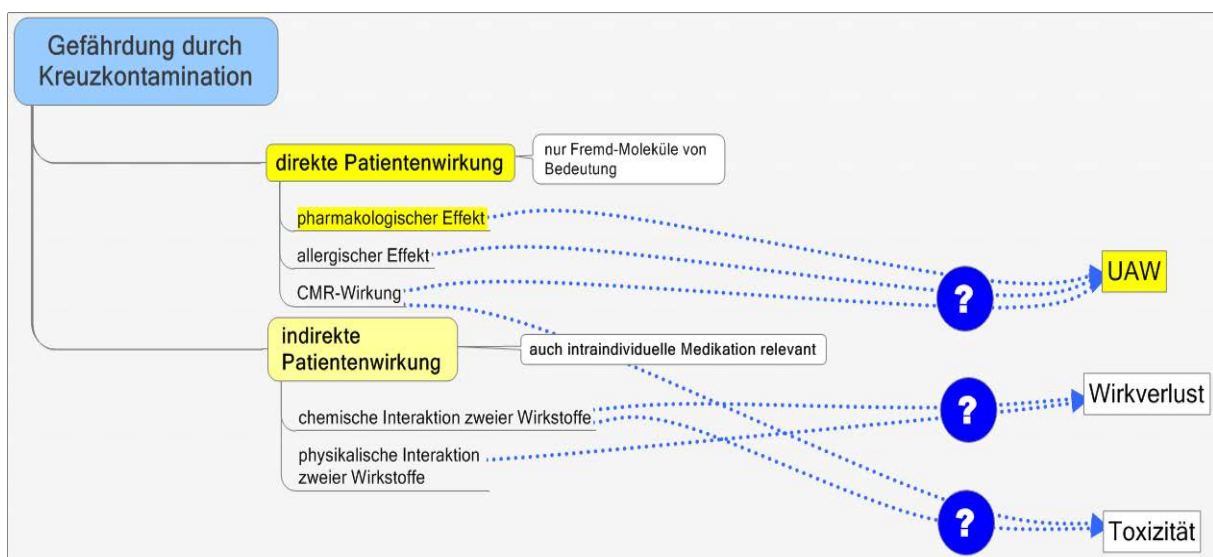


Abb. 2: Mögliche Risiken einer Kreuzkontamination bei Arzneimitteln und ihr Bezug auf intra- und interindividuelle Wirkung

Die Anzahl möglicher Effekte mit dem Multiplikator der Vielzahl der verarbeiteten Wirkstoffe macht es nötig, sich dieser Fragestellung im Sinne einer strukturierten Risikoanalyse mit der Definition von worst-case-Fällen zu nähern.

## Materialien & Methoden

### Gefährdungsanalyse

Die Gefährdung der Kreuzkontamination durch eine Wirksubstanz (direkte Patientenwirkung) ist von zwei Faktoren abhängig:

- Risikopotential (pharmakologisch, allergisch, CMR)
- Staubentstehung

Der anfallende Staub wiederum ist abhängig von

- Darreichungsform (Coating ja / nein)
- Abriebsmenge
- Anwendungshäufigkeit (prozentualer Anteil der durch einen Automaten gehenden Medikamente in Bezug zur Patientenzahl)

Es wurden daher Recherchen durchgeführt, die die Häufigkeit der Verordnung fester oraler Dauermedikation [Glaeske]<sup>7</sup> mit den im Markt erhältlichen Darreichungsformen [ABDA DB]<sup>8</sup> ins Verhältnis setzt. Für die Gewichtung der von den einzelnen Wirkstoffmolekülen ausgehenden Risikopotentiale wurden die verschiedenen Dosierungen mit ihrer Anwendungshäufigkeit gepoolt. Substanzen, die ausschließlich in gecoateter Form im Handel sind, wurden aufgrund ihres abriebblockierenden mechanischen Schutzes entsprechend als unkritisch gewertet.

Zur Bewertung der pharmakologischen Relevanz des entstehenden Abriebs wurde auf die Normdosierungen der Substanzen [Haffner et al.]<sup>9</sup> Bezug genommen und diese Werte aus Gründen der Vorsicht und der Veränderungen der Pharmakokinetik beim alten Menschen [Platt & Mutschler]<sup>10</sup> auf den Faktor 1/3 verringert.

Zudem wurden die Wirkstoffe mit ihrem allergenen Potential [ABDA DB<sup>8</sup>; Fachinformationen<sup>11</sup>; Hersteller-Informationen] verknüpft. Als Maß für die Unbedenklichkeit wurden die industriell üblichen Validierungsvorgaben verwendet, nach denen nicht mehr als 1/1.000 der niedrigsten therapeutischen Dosis in die maximale Tagesdosis des Folgeproduktes gelangen darf.

### Worst-Case-Modell

Die im ersten Untersuchungsteil identifizierte Substanz mit dem höchsten Gefährdungspotential wird eingesetzt, um die Kreuzkontamination in Blister qualifiziert zu simulieren.

Dazu wird in einem komplett gereinigten Automaten JV-280 Box mit ARCS II zunächst ein künstlicher Staubrasen erzeugt. Dies geschieht mit Hilfe von normdosierten Tabletten der zu untersuchenden Wirksubstanz, die dazu alleine in großer Anzahl verblisteret werden. Für maximal erreichbaren Abrieb sorgt die Position der Kassette in der obersten Kassettenebene des Blisterautomaten und am äußeren Fallschacht, um erst maximale kinetische Energie sicherzustellen und dann im Bereich der Sammeltrichter den längsten Abriebweg zu erzeugen.

Vor Beginn der Kontamination der Maschine und nach jeweils 500, 1000, 1500, 2000, 2500 und 3000 wirkstoffhaltigen Tabletten werden je drei wirkstofffreie Tabletten (Placebo Tabletten oval PZN 0921071, Firma Fagron GmbH, Barsbüttel) auf demselben Weg durch die Maschine geschickt und unit dose verpackt.

Die Placeboformulierung wurden wegen ihrer Größe und des fehlenden Coatings ausgewählt, um so eine möglichst große und relativ raue Oberfläche zur optimalen Anhaftung von kontaminierenden Partikeln zur Verfügung zu haben. Außerdem sind in den HPLC-Analysen keine zusätzlichen, eventuell störenden Peaks zu befürchten.

Als Kontaminationsquelle dienten dabei:

- L-Thyroxin ALIUD 100µg Tabletten (PZN 5980894)
- Enalapril ALIUD 10mg Tabletten (PZN 1097740)

Die Wahl der Dosierung erfolgte dabei entsprechend der nach Glaeske häufigsten Dosis der jeweiligen Moleküle.

Eine Auswertung erfolgte semiquantitativ optisch (ohne Öffnen der Blistersachets) und zusätzlich über ein externes Labor quantitativ mittels HPLC-Analytik auf das Zielmolekül im Vergleich zu dessen minimaler allergener und minimal pharmakologisch aktiver Einmaldosis.

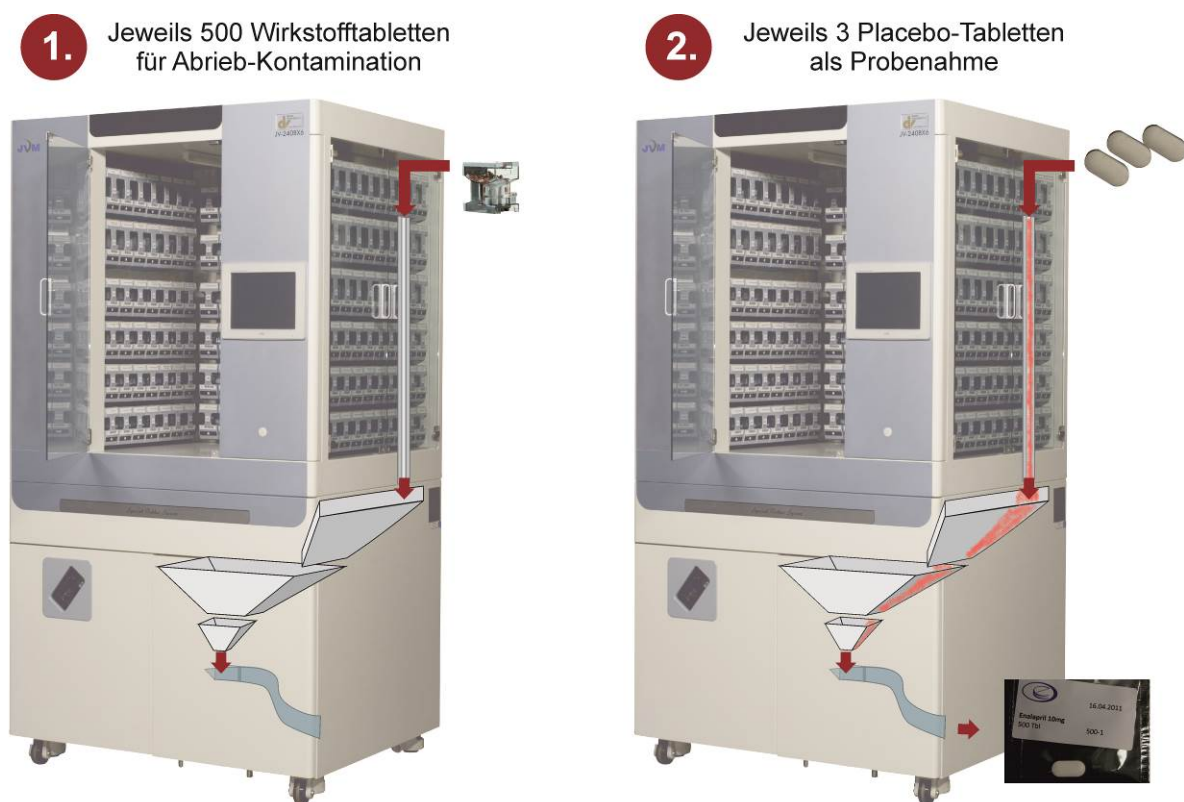


Abb. 3: Ablauf der Probenahme für die worst-case-Szenarien der Kreuzkontamination

Die Belastung des Automaten wurde während der Untersuchung an mehreren Bereichen, wo sich erfahrungsgemäß Arzneistäube sammeln, fotografisch dokumentiert. Dies waren

- der Zufuhrschacht
- der obere Sammeltrichter
- der untere Sammeltrichter

Semiquantitative Bewertung:

Zur Visualisierung der maximal erreichbaren Kontaminationen wurden die Placebo-Tabletten nach dem Durchlauf fotografiert. Als Vergleich dienten gravimetrisch erstellte Normblisterbeutel mit den

entsprechenden Dosen an Arzneiabrieb. Da die Enalapriltableten von Werks wegen rotbraun eingefärbt sind, war die optische Erkennbarkeit von Verunreinigungen problemlos gegeben. Für die Erkennbarkeit von weißem L-Thyroxin-haltigem Abrieb auf den Test-Tabletten wurden diese vorab geschwärzt.

Quantitative Analyse:

Enalapril wurde durch die Firma Alpha-Pharma-Service, Heilbronn gemäß der USP-Monografie „Enalapril maleate und Hydrochlorothiazide Tablets, Assay of enalapril maleate“ mittels HPLC Ph.Eur.-konform bestimmt.[PV-Enalapril]. Die Detektion erfolgte mittels UV bei 215nm.

L-Thyroxin wurde ebenfalls von Firma Alpha-Pharma-Service, Heilbronn mittels HPLC analysiert. Die Detektion fand bei 227nm statt.

## Ergebnisse

### Gefährdungsanalyse

#### Pharmakologisches Risiko

Als „Pharmakologisches Risiko“ wird die Gefahr bezeichnet, durch Kreuzkontamination durch ein von einem Patienten an sich nicht verwendetes Molekül unerwünschte Wirkungen oder Nebenwirkungen zu verursachen. Dieses Risiko ist wie oben erläutert definierbar über die Menge einer unerwünscht aufgenommenen Substanz.

Die Analyse des pharmakologischen Risikos ist daher als Maß aus Verordnungshäufigkeit<sup>7</sup> und dem Verhältnis zur minimal wirksamen Dosis<sup>9</sup> extrapoliert. Die Verordnungshäufigkeit ist als Maß für die relative Menge der einen Automaten durchlaufende Tablettenmenge geeignet, während das Verhältnis Wirkstoffmenge zu minimal wirksamer Dosis das Risiko-Potential der pro Tablette freisetzbaren Staubmenge abbildet.

Soweit sich ausschließlich ummantelte Arzneiformen im Handel<sup>8</sup> befinden, führt dies aufgrund unterbundenen Wirkstoff-Abriebs zum Ausschluss der Substanz.

Die Zusammenführung der Gefährungsdaten ist in Tabelle 1 abgebildet.





ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	Dosierung	kritische Dosis(mg)	Verordnungshäufigkeit	Anzahl Handelsformen N3	Coatinganteil	minimale Wirkdosis					Rang
							Prozent im Handel	Rang	Normdosis min(mg)	Faktor 1/3	Faktor über 1/3-Dosis, falls ungecoatet	
C09AA02	<b>Enalapril</b>	20mg	20	5522	32	0%	12	2,5	0,83	24,00	132528	1
H03AA01	<b>L-Thyroxin</b>	100µg	0,1	7002	12	0%	7	0,025	0,01	12,00	84024	2
C09AA02	<b>Enalapril</b>	10mg	10	6778	33	0%	8	2,5	0,83	12,00	81336	3
M04AA01	<b>Allopurinol</b>	300mg	300	8547	23	4%	2	100	33,33	9,00	76923	4
C09AA05	<b>Ramipril</b>	10mg	10	4964	25	12%	15	2,5	0,83	12,00	59568	5
C09AA03	<b>Lisinopril</b>	20mg	20	4080	26	0%	18	5	1,67	12,00	48960	6
H03AA01	<b>L-Thyroxin</b>	125µg	0,125	3140	7	0%	24	0,025	0,01	15,00	47100	7
C09AA05	<b>Ramipril</b>	5mg	5	7715	32	22%	4	2,5	0,83	6,00	46290	8
H03AA01	<b>L-Thyroxin</b>	150µg	0,15	2435	7	0%	30	0,025	0,01	18,00	43830	9
B01AC06	<b>Acetylsalicylsäure</b>	100mg	100	13780	19	0%	1	100	33,33	3,00	41340	10
C07AB02	<b>Metoprolol</b>	100mg	100	6730	39	31%	9	50	16,67	6,00	40380	11
C09BA02	<b>Enalapril / Diuretikum</b>	10mg/25mg	10	3118	27	0%	25	2,5	0,83	12,00	37416	12
C09BA25	<b>Ramipril/HCT</b>	5mg/25mg	5	5628	28	4%	11	2,5	0,83	6,00	33768	13
C09DA06	<b>Candesartan / Diuretikum</b>	16mg/12,5mg	16	2781	2	0%	27	4	1,33	12,00	33372	14
C08CA01	<b>Amlodipin</b>	10mg	10	5109	42	0%	13	5	1,67	6,00	30654	15
C07AB07	<b>Bisoprolol</b>	10mg	10	4992	29	69%	14	5	1,67	6,00	29952	16
C09CA06	<b>Candesartan</b>	16mg	16	2474	2	0%	28	4	1,33	12,00	29688	17
H03AA51	<b>Lthyroxin Kombinationen</b>	75µg/150µg	0,15	1393	4	0%	47	0,025	0,01	18,00	25074	18
C09AA01	<b>Captopril</b>	50mg	50	2000	27	0%	37	12,5	4,17	12,00	24000	19
C08CA01	<b>Amlodipin</b>	5mg	5	7983	43	0%	3	5	1,67	3,00	23949	20
M05BA04	<b>Alendronsäure</b>	70mg	70	1077	22	0%	57	10	3,33	21,00	22617	21
A10BB12	<b>Glimepirid</b>	3mg	3	2450	23	0%	29	1	0,33	9,00	22050	22
H03AA51	<b>Lthyroxin Kombinationen</b>	50µg/150µg	0,15	1211	4	0%	53	0,025	0,01	18,00	21798	23
C03AA03	<b>HCT</b>	25mg	25	7053	15	0%	6	25	8,33	3,00	21159	24
C10AA03	<b>Pravastatin</b>	40mg	40	1686	27	15%	39	10	3,33	12,00	20232	25
C09AA03	<b>Lisinopril</b>	10mg	10	3366	26	0%	22	5	1,67	6,00	20196	26
C09BA01	<b>Captopril / Diuretika</b>	50mg/25mg	50	1681	22	0%	40	12,5	4,17	12,00	20172	27
H03AA51	<b>Lthyroxin Kombinationen</b>	100µg/150µg	0,15	1077	4	0%	57	0,025	0,01	18,00	19386	28
H03AA01	<b>L-Thyroxin</b>	75µg	0,075	2147	7	0%	32	0,025	0,01	9,00	19323	29
C02CA04	<b>Doxazosin</b>	4mg	4	1583	35	40%	43	1	0,33	12,00	18996	30

Tabelle 2: Für die pharmakologische Risikoanschätzung relevante Moleküle

## Allergisches Risiko

Für die Bewertung des Risikos einer Arzneimittel-Allergie-auslösenden Wirkung ist zunächst das allergene Potential des jeweiligen Moleküls von Bedeutung. Diese kann in Näherung der ABDA-Datenbank sowie den jeweiligen Fachinformationen entnommen werden. Als Maß wurde dabei von uns auf die übliche Kategorisierung in Potenzschritten zurückgegriffen, wobei im Zuge der vorsichtigen Bewertung („Worst-Case“) die jeweils oberste Grenze als Wert genommen wurde:

Bezeichnung	Häufigkeit	Verwendeter Faktor [%]
Häufig	1% - 10%	10
Gelegentlich	0,1% - 1%	1
Selten	0,01% - 0,1%	0,1
Sehr selten	0,001% - 0,01%	0,01
In Einzelfällen	Nicht definiert	0,01

Tabelle 3: Bewertungsfaktoren des allergenen Potentials



Eine durchschnittliche Sicherheit von Faktor 3 ist damit gegeben.

Wiederum wird das allergene Potential auf Null reduziert, soweit sich nur ummantelte Arzneiformen im Handel<sup>8</sup> befinden, da dann ein Wirkstoffabrieb ausgeschlossen werden kann.

ABDA- Schlüssel	Bezeichnung	Dosierung	kritische Dosis(mg)	Verordnungshäufigkeit	Anzahl Handelsformen N3	Coatinganteil		Rang	Allergenhäufigkeit in%	relatives Allergierisiko	minimales Allergierisiko bei Nutzung gecoateter Former	Rang
						Prozent im Handel	ungecoatet maximal					
M04AA01	Allopurinol	300mg	300	8547	23	4%	8547	2	10	0,7631%	0,0000%	1
C09AA02	Enalapril	10mg	10	6778	33	0%	6778	8	10	0,6052%	0,6052%	2
C09AA02	Enalapril	20mg	20	5522	32	0%	5522	12	10	0,4930%	0,4930%	3
C09BA02	Enalapril / Diuretikum	10mg/25mg	10	3118	27	0%	3118	25	10	0,2784%	0,2784%	4
C09AA02	Enalapril	5mg	5	2027	34	0%	2027	33	10	0,1810%	0,1810%	5
M01AB05	Diclofenac	75mg	75	2024	7	71%	2024	34	10	0,1807%	0,0000%	6
C09AA01	Captopril	50mg	50	2000	27	0%	2000	37	10	0,1786%	0,1786%	7
C09BA01	Captopril / Diuretika	50mg/25mg	50	1681	22	0%	1681	40	10	0,1501%	0,1501%	8
C09AA01	Captopril	25mg	25	1486	26	0%	1486	45	10	0,1327%	0,1327%	9
B01AC06	Acetylsalicylsäure	100mg	100	13780	19	0%	13780	1	1	0,1230%	0,1230%	10
M01AB05	Diclofenac	50mg	50	1158	28	86%	1158	54	10	0,1034%	0,0000%	11
C07AA07	Sotalol	80mg	80	985	22	0%	985	62	10	0,0879%	0,0879%	12
C07AA07	Sotalol	160mg	160	928	20	0%	928	67	10	0,0829%	0,0829%	13
C08DA01	Verapamil	120mg	120	903	34	71%	903	68	10	0,0806%	0,0000%	14
M01AB05	Diclofenac	100mg	100	845	24	29%	845	72	10	0,0754%	0,0000%	15
C08CA01	Amlodipin	5mg	5	7983	43	0%	7983	3	1	0,0713%	0,0713%	16
C09AA05	Ramipril	5mg	5	7715	32	22%	7715	4	1	0,0689%	0,0000%	17
B01AA04	Phenprocumon	3mg	3	7355	6	17%	7355	5	1	0,0657%	0,0000%	18
C03AA03	HCT	25mg	25	7053	15	0%	7053	6	1	0,0630%	0,0630%	19
C07AB02	Metoprolol	100mg	100	6730	39	31%	6730	9	1	0,0601%	0,0000%	20
C03CA01	Furosemid	40mg	40	5959	19	0%	5959	10	1	0,0532%	0,0532%	21
C09BA01	Captopril / Diuretika	25mg/25mg	25	593	20	0%	593	96	10	0,0529%	0,0529%	22
C09BA25	Ramipril/HCT	5mg/25mg	5	5628	28	4%	5628	11	1	0,0503%	0,0000%	23
C08CA01	Amlodipin	10mg	10	5109	42	0%	5109	13	1	0,0456%	0,0456%	24
C09BA01	Captopril / Diuretika	25mg/12,5mg	25	503	18	0%	503	109	10	0,0449%	0,0449%	25
C09AA05	Ramipril	10mg	10	4964	25	12%	4964	15	1	0,0443%	0,0000%	26
C03EA21	HCT/Triamteren	50mg/25mg	50	4346	12	33%	4346	17	1	0,0388%	0,0000%	27
C09AA03	Lisinopril	20mg	20	4080	26	0%	4080	18	1	0,0364%	0,0364%	28
C08CA08	Nitrendipin	20mg	20	3598	26	35%	3598	19	1	0,0321%	0,0000%	29
A10BB01	Glibenclamid	3,5mg	3,5	3378	16	0%	3378	21	1	0,0302%	0,0302%	30
C09AA03	Lisinopril	10mg	10	3366	26	0%	3366	22	1	0,0301%	0,0301%	31
C07AB12	Nebivolol	5mg	5	3240	5	0%	3240	23	1	0,0289%	0,0289%	32
C09AA05	Ramipril	2,5mg	2,5	3025	26	12%	3025	26	1	0,0270%	0,0000%	33
C09DA06	Candesartan / Diuretikum	16mg/12,5mg	16	2781	2	0%	2781	27	1	0,0248%	0,0248%	34
C07AB02	Metoprolol	50mg	50	2287	37	24%	2287	31	1	0,0204%	0,0000%	35
C07AG02	Carvedilol	25mg	25	2019	29	31%	2019	35	1	0,0180%	0,0000%	36
C10AA03	Pravastatin	40mg	40	1686	27	15%	1686	39	1	0,0151%	0,0000%	37
C10AA03	Pravastatin	20mg	20	1623	26	15%	1623	42	1	0,0145%	0,0000%	38
C02CA04	Doxazosin	4mg	4	1583	35	40%	1583	43	1	0,0141%	0,0000%	39

Tabelle 4: Für die allergene Risikoanschätzung relevante Moleküle

Addiert man die jeweiligen Risikobewertungen aller Dosierungen eines Moleküls, um das kumulative Risiko des jeweiligen Arzneistoffes zu erhalten, so ergeben sich folgende Reihungen:

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	Faktor 1/3-Dosis*Häufigkeit kumuliert	Rang kumuliert
H03AA01	<b>L-Thyroxin</b>	322032	<b>1</b>
C09AA02	<b>Enalapril</b>	263442	<b>2</b>
C03AA03	<b>HCT</b>	210421	<b>3</b>
C09AA05	<b>Ramipril</b>	159870	<b>4</b>
H03CA01	<b>Iodide</b>	92844	<b>5</b>
C09AA03	<b>Lisinopril</b>	87297	<b>6</b>
C09CA06	<b>Candesartan</b>	80280	<b>7</b>
M04AA01	<b>Allopurinol</b>	76923	<b>8</b>
C07AB02	<b>Metoprolol</b>	71301	<b>9</b>
C09AA01	<b>Captopril</b>	59664	<b>10</b>
C08CA01	<b>Amlodipin</b>	54603	<b>11</b>
B01AC06	<b>Acetylsalicylsäure</b>	46560	<b>12</b>
C07AB07	<b>Bisoprolol</b>	44412	<b>13</b>
A10BB12	<b>Glimepirid</b>	36570	<b>14</b>
C03CA01	<b>Furosemid</b>	36440	<b>15</b>

Tabelle 5: Pharmakologisches Risiko kumuliert

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	relatives Allergierisiko kumuliert	Rang relativ kumuliert	minimales Allergierisiko kumuliert	Rang minimal kumuliert
C09AA02	<b>Enalapril</b>	1,5576	<b>1</b>	1,5576	<b>1</b>
M04AA01	<b>Allopurinol</b>	0,7631	<b>2</b>	0	<b>40</b>
C03AA03	<b>HCT</b>	0,7534	<b>3</b>	0,6534	<b>2</b>
C09AA01	<b>Captopril</b>	0,5592	<b>4</b>	0,5592	<b>3</b>
M01AB05	<b>Diclofenac</b>	0,3595	<b>5</b>	0	<b>40</b>
C09AA05	<b>Ramipril</b>	0,2126	<b>6</b>	0,0112	<b>16</b>
C07AA07	<b>Sotalol</b>	0,1708	<b>7</b>	0,1708	<b>4</b>
B01AC06	<b>Acetylsalicylsäure</b>	0,1282	<b>8</b>	0,1282	<b>5</b>
C08CA01	<b>Amlodipin</b>	0,1169	<b>9</b>	0,1169	<b>6</b>
C07AB02	<b>Metoprolol</b>	0,109	<b>10</b>	0,0285	<b>11</b>
C09AA03	<b>Lisinopril</b>	0,0846	<b>11</b>	0,0846	<b>7</b>
C08DA01	<b>Verapamil</b>	0,0806	<b>12</b>	0	<b>40</b>
N06AB04	<b>Citalopram</b>	0,0804	<b>13</b>	0	<b>40</b>
B01AA04	<b>Phenprocumon</b>	0,0657	<b>14</b>	0	<b>40</b>
C03CA01	<b>Furosemid</b>	0,0576	<b>15</b>	0,0576	<b>8</b>

Tabelle 6: Allergenes Risiko kumuliert

Die Bewertung des carcinogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen Gefährdungspotentials der Arzneien hängt in erster Linie davon ab, ob der Wirkstoff an sich eines der genannten Risiken trägt.

Die Analyse der ABDA-Daten<sup>8</sup> sowie einer Gefahrstoff-Datenbank Fehler! Textmarke nicht definiert. ergab, dass keines der beurteilten 165 Moleküle ein derzeit bekanntes mutagenes oder reproduktionstoxisches Risiko birgt.

### Zusammenfassung Risikoanalyse

Unter Betrachtung der jeweiligen Risikofaktoren wurden L-Thyroxin (Analyse pharmakologisches Risiko) sowie das in allen Risikobereichen zu findende Enalapril (Analyse pharmakologisches und allergenes Risiko) als geeignete Marker zur Erfassung von Kreuzkontaminationen bei maschineller Verblisterung identifiziert.

Für die Festlegung von Markersubstanzen etwa zur Reinigungsvalidierung oder Bestückungssystematik von Blisterautomaten können damit erstmals valide Aussagen getroffen werden.

## Worst-Case-Modell

Für die identifizierten Moleküle wurden entsprechend der üblichen Tageseinnahmezeitpunkte<sup>[12]</sup> die relativen Mengen an einnehmenden Patienten aus dem Gesamtpool der Untersuchung von Glaeske<sup>[7]</sup> berechnet.

Diese liegen:

- für L-Thyroxin bei 18,49%
- für Enalapril bei 14,80%

aller Patienten.

Die geplante Staubbelastung der Untersuchung in 500er-Schritten bis gesamt 3.000 Tabletten entspricht damit einer verblisterten Patientenmenge ohne Zwischenreinigung von:

Anwender/Woche	500	1000	1500	2000	2500	3000
Gesamtpatienten <b>L-Thyroxin</b>	2704	5408	8112	10817	13521	16225
Gesamtpatienten <b>Enalapril</b>	3378	6757	10135	13514	16892	20270

Tabelle 7: der provozierten Staubvorlast entsprechende Patientenmenge

Entsprechend der Empfehlungen des Herstellers HD-Medi ist ein Automat geeignet zur Versorgung von etwa 1.500 Patienten pro Woche (HD-Medi)<sup>[4]</sup>. Davon ausgehend ist die verwendete Arzneistaubvorlast folgenden Reinigungsintervallen äquivalent:

Vorlast Tabletten		500	1000	1500	2000	2500	3000
Reinigungsintervall [Wochen]	<b>L-Thyroxin</b>	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8
	<b>Enalapril</b>	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5

Tabelle 8: der Staubbelastung entsprechende Automatenreinigungs-Intervalle

### Ergebnisse L-Thyroxin

Die Untersuchung mit L-Thyroxin als Hauptmarker für Kreuzkontaminationsgefahr mit pharmakologischer Relevanz ergab folgendes Bild:

Die Belastung des Automaten mit Tablettenabrieb erfolgte gemäß den Vorgaben durch L-Thyroxin 100µg ALIUD Tabletten in 500er Schritten:



Abb. 4-9: Staubrasenentwicklung am oberen Zufuhrschacht unter L-Thyroxin

Die Kontaminationsprüfung erfolgte mit Placebo-Tabletten, von denen jeweils drei Stück nach je 500 L-Thyroxin-Tabletten auf demselben Weg (über den entstandenen Staubrasen) durch den Automaten geschickt und verblisteret wurden. Die eingesiegelten Prüfproben wurden nach der Fotodokumentation zur Analyse mittels HPLC eingeschickt.

Die Analyse der Kontaminationsproben ergab folgendes Bild:

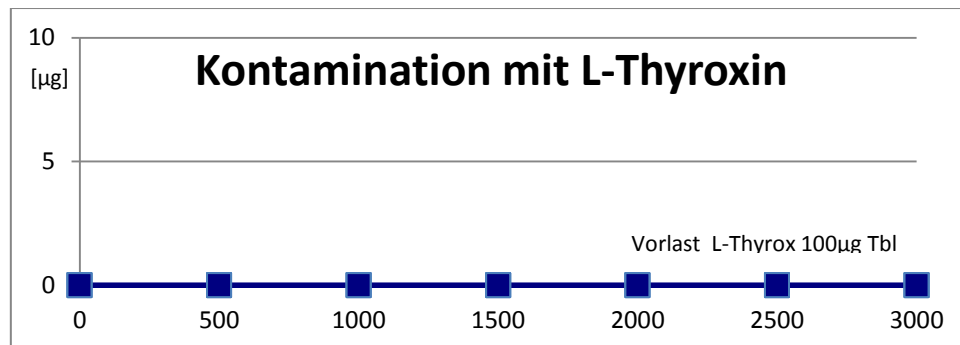


Diagramm 1: Trotz Vorbelastung des Automatenfallschachtes mit bis zu 3.000 L-Thyroxin 100µg-Tabletten entsprechend 16.225 Patienten/Woche konnte auf keinem der Prüftabletten eine L-Thyroxin-Belastung nachgewiesen werden.

Auch die höchste Staubbelastung mit L-Thyroxin führte nicht zu einer Kontamination der Placebotabletten.

Beispielhaft ist ein HPLC-Analyse-Resultat (Pressling 1 nach 3.000 Tabletten L-Thyroxin Vorlast) mit Überlagerung der HPLC-Kurve von L-Thyroxin im Bereich der Nachweisgrenze dargestellt.

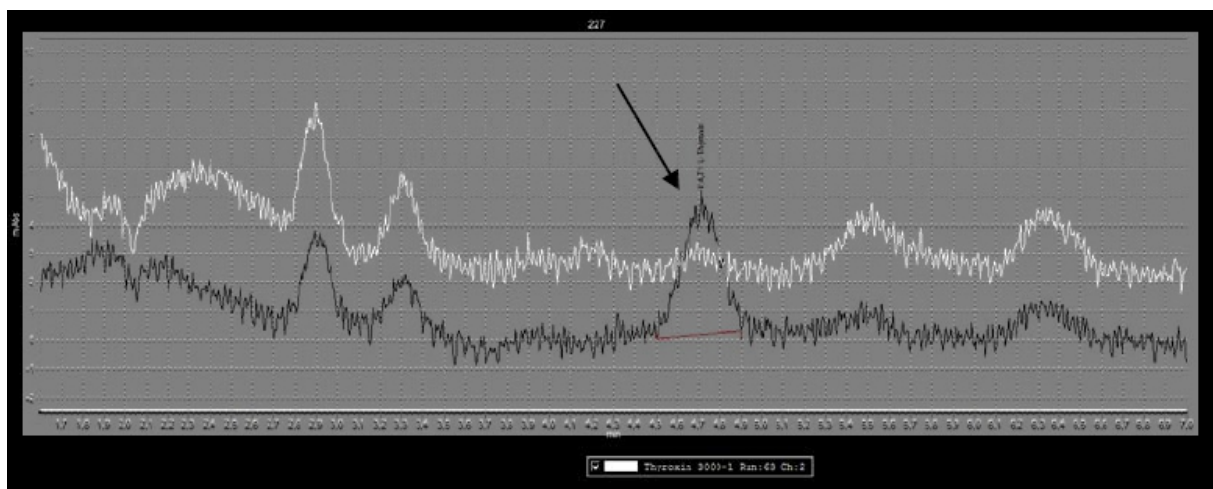


Abb. 10: HPLC-Fingerprint der Probe 3000-1 (weiße Kurve) im Vergleich zum Fingerprint einer Standardprobe mit 0,1µg L-Thyroxin / Tablette (Schwarze Kurve, Wirkstoffpeak mit Pfeil markiert)

## Ergebnisse Enalapril

Enalapril diente entsprechend der Resultate der Gefährdungsanalyse als Marker für Kreuzkontamination mit allergenem Potential und - neben L-Thyroxin – als zweiter Marker für potentielle unerwünschte pharmakologische Aktivitäten.

Auch hier wurde die Anlegung eines kontaminierenden Staubrasens im Automaten abschnittsweise fotografisch dokumentiert:



Abb. 11-16: Staubrasenentwicklung am oberen Zufuhrschacht unter Enalapril

Die Zufuhrschächte weisen wie erwartet einen mit der Anzahl der durchfallenden Enalapril-Tabletten zunehmenden Staubrasen auf.

Die Placebo-Presslinge wurden nach ihrem Fall durch den Automaten eingesiegelt und extern zur HPLC-Analyse eingeschickt. Die Analyse ergab, dass in keinem der Beutel Enalapril nachgewiesen werden konnte:

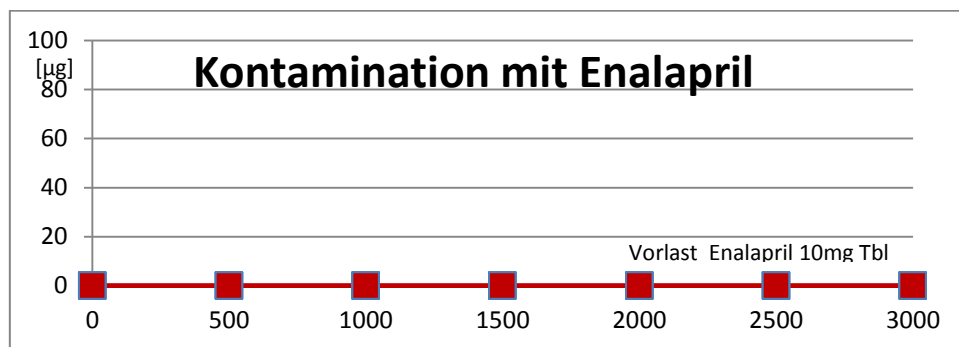


Diagramm 2: Trotz Vorbelastung des Automatenfallschachtes mit bis zu 3.000 Enalapril 10mg-Tabletten entsprechend 20.270 Patienten/Woche konnte auf keinem der Prüftabletten eine Enalapril-Belastung nachgewiesen werden.

Auch die optisch am stärksten kontaminierte Placebo-Tablette 3000-2 (siehe Abbildung unten) ergab in der HPLC-Analytik einen Enalapril-Gehalt unterhalb der Nachweisgrenze von 2µg.

Als Untergrenze einer potentiell allergen einzustufenden Menge wurde gemäß der Reinigungsvorschriften des GMP die Menge an Wirkstoff definiert, die einem 1.000stel der minimal pharmakologisch wirksamen Dosierung entspricht. Im Falle des als Marker für Kreuzkontaminationsgefahr durch Allergene isolierten Enalapril liegt die Grenze damit bei einem 1.000stel von 2,5mg = 2,5µg.

Die Nachweisgrenze der verwendeten Untersuchungsmethode für Enalapril lag bei 2µg. Die als minimal allergen einzustufende Enalaprilmenge ist also innerhalb des Detektionsfensters und lag bei keinem der Prüf-Tabletten, die den Belastungstest durchlaufen hatten, vor.

Damit liegt die mögliche maximale Kontamination mit dem Marker Enalapril sowohl unter der minimalen als pharmakologisch wirksam zu bewertenden Dosis als auch unter der minimalen allergenen Dosierung.



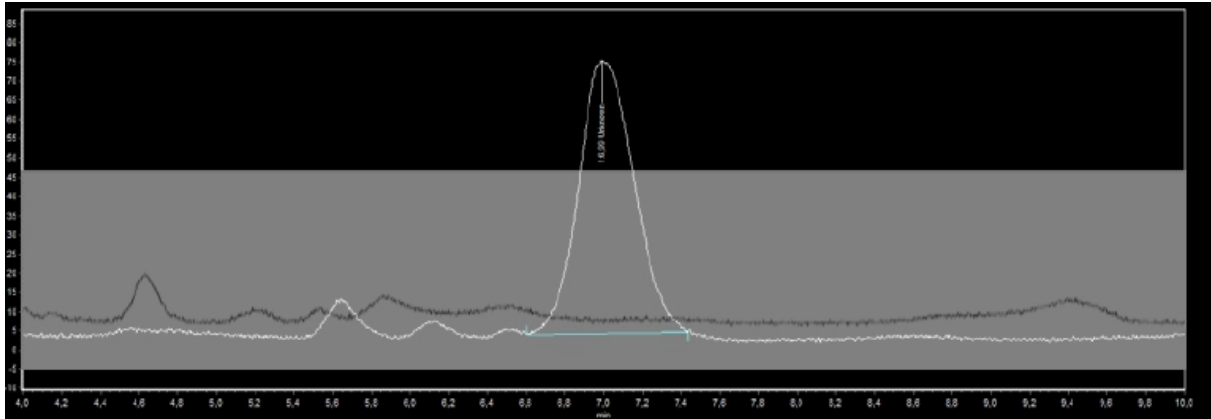


Abb. 17: Überlagerung der HPLC-Graphen von Enalapril Standard mit 735µg/Tablette (weiße Kurve) und Prüf-Tablette 3000-2 (schwarze Kurve). In der Kontaminationsprobe liegt eine eventuell vorhandene Enalapril-Verunreinigung weit unter der Nachweisgrenze (2µg/Tablette)

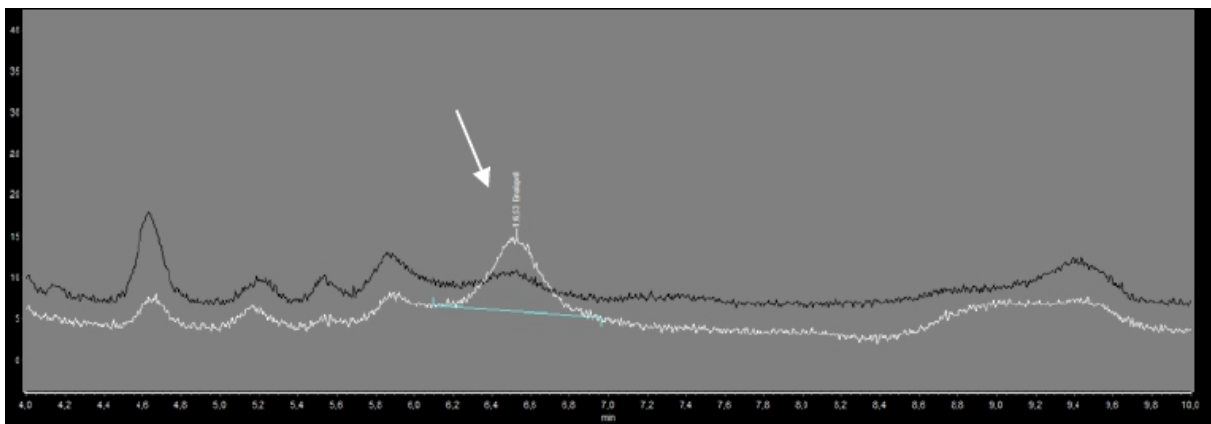


Abb. 18: Überlagerung der HPLC-Graphen von Enalapril Standard mit 2µg/Tablette (weiße Kurve, Wirkstoff-Peak mit Pfeil gekennzeichnet) und Prüf-Tablette 3000-2 (schwarze Kurve). Eindeutig erkennbar ist, dass in der Kontaminationsprobe eine Enalapril-Verunreinigung weit unter der Nachweisgrenze (2µg/Tablette) liegt

Um einen optischen Vergleich für die als Limit zu bewertenden Mengen einer Kreuzkontamination zu erhalten, wurden Vergleichsbeutel mit gesammeltem Enalapril-Abrieb erstellt. Vergleichsbeutel V-1 entspricht der minimal Dosis an Abrieb, die eine klinische Wirkung hervorrufen könnte, Vergleichsbeutel V-2 der Menge an Abrieb, die als Grenze einer allergieauslösenden Dosierung gilt. Die gravimetrisch hergestellten Vergleichsbeutel wurden zur Gegenseicherung ebenfalls mittels HPLC auf ihren Enalapril-Gehalt hin untersucht. Für Vergleichsbeutel V-1 (Abb. 19) ergab die HPLC-Analytik einen Gehalt von 735µg und damit leicht unter der Grenzdosis für klinische Wirksamkeit von 833µg, für Vergleichsbeutel V-2 (Abb. 20) einen Gehalt von 8µg und damit 5,5mg über der geplanten Dosis für allergische Auslöser, was der in diesen geringen Mengen zunehmenden Unschärfe bei Einwäagen geschuldet ist. Als optischer Vergleich kann V-2 unter Berücksichtigung dieser Differenz dennoch eingesetzt werden.

Bedingt durch die unterschiedliche Färbung von Placebo-Pressling (weiß) und Abrieb der Enalapril-Tabletten (rosa) ließen sich auch kleinste Verunreinigungen auf der Placebo-Oberfläche erkennen. Daher wurden alle Placebo-Tabletten nach ihrem Durchlauf fotografisch dokumentiert. Auch diese optische Auswertung der Placebo-Tabletten nach der Kontamination ergab eine Nicht-Belastung. Bis einschließlich der Vorlast-Stufe von 2.500 Enalapril-10mg-Tabletten entsprechend 16.892 Patientenwochen konnte keine optische Verunreinigung festgestellt werden. Eine einzige optisch erkennbare Verunreinigung einer Prüf-Tablette trat nach 3.000 Enalapril-Tabletten Vorlast entsprechend 20.270 Patientenwochen ohne Zwischenreinigung auf (Probe 3000-2; Abb. 19-22). Diese würde einen Teil der Vorgaben von Fourman und Mullen<sup>[14]</sup> auf keine sichtbaren Verunreinigungen, nach denen sich



die Mehrzahl der amtlichen Herstellvorschriften mittlerweile orientiert, nicht erfüllen: Neben der Limitierung auf 1/1.000 der Dosis fordern diese Autoren noch eine maximale Verunreinigung von 10ppm in Folgeprodukten und das Fehlen sichtbarer Verunreinigungen.

Der Vergleich zu den mittels Analysenwaage hergestellten Referenz-Kontaminationen zeigt jedoch, dass selbst nach dem Vorlauf von 3000 Wirkstofftablets die Wirkstoffverschleppung nicht einmal annähernd die allergene Dosis erreicht.



Abb. 19: Vergleichsdarstellung einer Placebotablette mit der Menge an Abrieb, die 1/3 der minimalen EnalapriLDosis (0,83mg Enalaprilmaleat) entspricht



Abb. 20: Vergleichsdarstellung einer Placebotablette mit der Menge an Abrieb, die in etwa der Allergiedosis an Enalapril (8µg Enalaprilmaleat) entspricht

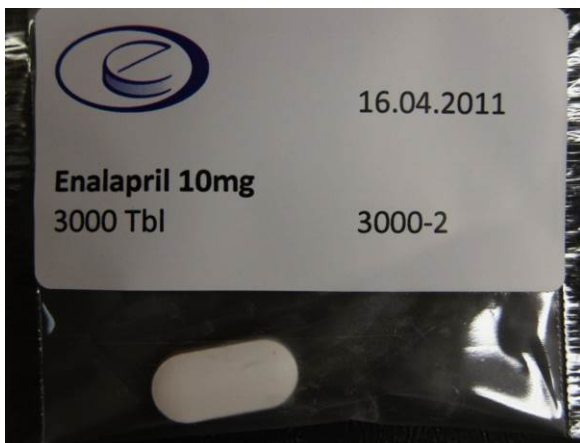


Abb. 21: tatsächliche Maximalkontamination der gesamten Untersuchung



Abb. 22: Maximalkontamination in zehnfacher Vergrößerung

Die Verunreinigungen der Placebo-Presslinge im Worst-Case-Versuch lagen in jedem Fall unter der Nachweisgrenze von 2µg Enalapril / Tablette und damit sowohl unter der minimalen pharmakologisch aktiven Dosierung als auch unter der minimalen als allergen einzustufenden Dosis.

#### Zusammenfassung Worst-Case-Untersuchung

Bei keinem der gemäß der Ergebnisse der Risikoanalyse durchgeführten 42 Kontaminationsläufe konnte trotz bewusst unrealistisch hoher Staubrasenbelastung eine Verschleppung der Marker-Moleküle L-Thyroxin oder Enalapril nachgewiesen werden.

Sowohl in pharmakologischer Hinsicht als auch in Bezug auf ein Allergiepotehtial ist damit eine Kreuzkontamination als vernachlässigbar einzustufen.

## Diskussion

Die Resultate der Untersuchung zeigen mehrere Aspekte auf:

- Die Problematik von Kreuzkontamination ist mehrdimensional
- Es ist möglich, über Gefährdungsanalyse für jede Hauptgefahr Leitsubstanzen zu identifizieren
- Die tatsächliche Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen und ausgelöster Allergien wird überschätzt
- Ein wie vom Hersteller empfohlenes Reinigungsintervall im Wochenrhythmus reicht aus, um Kreuzkontaminationsgefährdung auszuschließen

Interessant wird die Fragestellung zu Kreuzkontamination allerdings im Hinblick auf die unterschiedlichen im Markt zu findenden Methoden der Arzneimittelstellung in Heimen und in Pflegeambulanzen. Während im Fall der automatisierten Verblisterung die theoretische Gefahr einer Wirkstoff-Verschleppung aufgrund gemeinsamer Fallwege offensichtlich ist, kann man sie beim manuellen Stellen in Einmalbehältnisse (Kartonblister) weitgehend ausschließen, sofern die Regelungen sauberem Arzneimittelhandlings eingehalten werden.



Abb. 23: Fremdbtrieb in Dosett



Abb. 24: Abriebsammlung in gestellter Medikamentenration

Für das Stellen in Mehrweg-Primärpackmittel allerdings stellt sich die Frage durchaus. So fallen bei Begehungen von Heimen regelmäßig Häuser ins Auge, bei denen die Mehrweg-Medikamentenbehältnisse hohe Abriebmengen beeinhalteten. Soweit diese aus dem Arzneibedarf desselben Patienten bestehen, könnte man zumindest in der Mehrzahl der Fälle die Problematik auf mangelnde Hygiene reduzieren. Diese Einschränkung ist jedoch kaum statthaft, da ebenso regelmäßig die Primärpackmittel unter den Bewohnern nachweislich ausgetauscht werden. Offen bleibt, ob und - wenn ja - welches gesundheitliche Risiko aus derlei Missständen für die Betreuten tatsächlich resultiert.

Auch wenn unsere Ergebnisse zweifelsfrei Risiken im Bereich der Kreuzkontamination ausschließen lassen, sofern sich die Produzenten an die wöchentlichen Reinigungsintervalle aller produktberührenden Teile halten, die von Herstellerseite vorgegeben sind, sollte dennoch im Zuge der GMP weiterhin spätestens bei erkennbaren Verunreinigungen auf der Fallbahn vorsorglich gereinigt werden. Dies bedeutet, dass Bereiche mit konzentrierter Kontaktintensität wie etwa die Sammeltrichter auch häufiger (täglich) von allen sichtbaren Verunreinigungen zu säubern sind, was Kriterien der PIC und GMP-Guidelines widerspiegelt. Im Einklang dazu stehen auch die Forderungen von Walsh<sup>[13]</sup>, der sich mit der Thematik intensiv auseinandergesetzt hat, ebenso die Resultate der detaillierten Untersuchung von Klein et al<sup>[2]</sup>.

## Zusammenfassung

Für die Bewertung der Gefahr einer Kreuzkontamination während der maschinellen Verblisterung wurden mittels Gefährdungsanalyse über die Parameter Verordnungshäufigkeit, Coating, kumulierte Verordnungsdosis und Abriebpotential Leitsubstanzen anhand der Dauermedikationsdaten von 120.000 Patienten ermittelt.

Diese sind L-Thyroxin für eine mögliche pharmakologisch wirksame Kreuzkontamination und Enalapril sowohl für eine mögliche allergene Kreuzkontamination als auch für eine mögliche pharmakologische Wirkung.

Für beide Substanzen wurden in einem worst-Case-Szenario die Kreuzkontaminationen im Blisterautomaten nach Durchlauf von bis zu 16.000 Patientenwochendosen entsprechend zehn Wochen ohne Reinigung des Automaten provoziert und anschließend mittels HPLC und optischer Kontrolle ausgewertet.

Keine der untersuchten Proben wies eine Kreuzkontamination oberhalb 1/1000stel der allergenen bzw. pharmakologisch wirksamen Dosis auf.

Damit kann die wöchentliche Reinigung von Blisterautomaten als geeignet zum Ausschluss einer Kreuzkontaminationsgefahr bewertet werden.

---

<sup>1</sup> Henke E: Vortrag maschinelle Verblisterung ; MVPiVP der AOK Bayern; 2008

<sup>2</sup> Klein S, Damiani C, Teichmann W: Kreuzkontamination und Reinigung von Dijkstra – Verblisterungsautomaten. Abschlussbericht. Uni Lübeck; 2008

<sup>3</sup> Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands: Resolution zum patientenindividuellen Stellen von Arzneimitteln; Münster; 14.10.2009

<sup>4</sup> <http://www.hdmedi.de>

<sup>5</sup> <http://www.tosho.org/>

<sup>6</sup> <http://www.automedrx.com>

<sup>7</sup> Glaeske G: Analyse der Verordnungen in einer GKV-Population im Hinblick auf die Eignung für eine individuelle Verblisterung; Pharmafacts; Berlin; 2007

<sup>8</sup> ABData: ABDA Datenbank; 2010

<sup>9</sup> Haffner F, Schultz OE, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart; 2009

<sup>10</sup> Platt D, Mutschler E: Pharmakotherapie im Alter; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart; 1999

<sup>11</sup> [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)

<sup>12</sup> [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

<sup>13</sup> Walsh A: Cleaning Validation for the 21<sup>st</sup> Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part II; Pharmaceutical Engineering; 09/10/2011; 44-8

<sup>14</sup> Fourrman GL, Mullen MV: Determining Cleaning validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. Pharmaceutical Technology 17 (4). 54-60; 1993