



MEDIPOLIS



PARENTERALE ERNÄHRUNG

Stabilitätsuntersuchung zum 3-Kammerbeutel

Anja Doering, Verena Licht, Veronika Meßmer, Maja Schulte,
Dr. Christian Wegner, Dr. Janett Wennek-Klose

Einleitung

Zubereitungen zur parenteralen Ernährung setzen sich standardmäßig aus Aminosäurelösungen, Glucose, Fettemulsionen und Elektrolyten zusammen. Für patientenindividuelle Zubereitungen werden bei Medipolis unter validierten aseptischen Bedingungen 3-Kammerbeutel unter Verwendung von in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimitteln (FAM) befüllt. Die Haltbarkeit der Zubereitungen hängt dabei von diversen Faktoren ab: der Zusammensetzung, den Produktionsbedingungen (z. B. Lufteinschlüsse), den Lagerbedingungen (Temperatur, Licht) und der Lagerdauer.

In der vorliegenden Stabilitätsstudie, durchgeführt von Medipolis, wurde die chemisch-physikalische Stabilität von patientenindividuellen Zubereitungen im 3-Kammerbeutel zur parenteralen Ernährung über einen Zeitraum von 56 Tagen und für die mikrobiologische Stabilität über einen Zeitraum von 90 Tagen untersucht, die bei $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ICH* konform gelagert wurden.

Material und Methoden

Die Befüllung von 3-Kammerbeuteln erfolgte mit repräsentativen Füllmengen mit verschiedenen FAM für die Kammerkompartimente unter einem risikobasierten Studiendesign, in das Worst Case Betrachtungen zur Reaktivität, Empfindlichkeit auf Umwelteinflüsse, Füllmengen in Relation zur Oberfläche der Beutelkompartimente und Konzentrationen einbezogen wurden. Es wurden pro Füllvolumen und eingesetztem FAM drei Chargen hergestellt und analysiert.

Die drei Kammern wurden mit folgender Aufteilung befüllt:

Kammer 1: Aminosäurelösungen,
Kammer 2: Glucoselösung und Elektrolyte,
Kammer 3: Fettemulsionen.

Die Analysen wurden von akkreditierten Prüflaboren unter Anwendung validierter Prüfmethode durchgeführt. Anwendbare Methoden des Europäischen Arzneibuches sowie des Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzes wurden verwendet, bzw. wenn diese nicht anwendbar waren, wurden neue Methoden entwickelt und validiert.

Sterilität

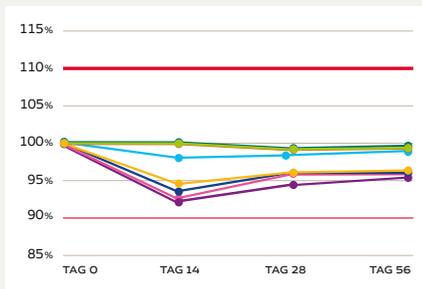
Der Nachweis der Sterilität wurde anhand der Glucose- und Elektrolytkammer getestet, da diese Kammer in der Routineherstellung aufgrund der komplexen Zusammensetzung mehrfach befüllt werden muss und deshalb am kritischsten zu bewerten ist. Die Sterilität wurde zu Prüfbeginn und nach 90 Tagen Lagerung geprüft. Die Sterilität ist über den gesamten Zeitraum belegt.

Fettemulsionen

Es wurden für die Stabilitätsuntersuchungen als Worst-Case-Szenarien drei verschieden zusammengesetzte FAM (Fett A, B, C) in unterschiedlichen Befüllungsvolumina eingesetzt, um sowohl die Stabilität aufgrund der unterschiedlichen Gehalte an reaktiven mehrfach ungesättigten Fettsäuren als auch des Volumen-Oberflächenverhältnisses zu berücksichtigen. Als Leitsubstanzen wurde die Stabilität von Linolsäure und Linolensäure mit einem Akzeptanzkriterium von $\pm 10\%$ vom Ausgangswert untersucht.

Die Gehalte der beiden Leitfettsäuren sind für alle FAM, Füllvolumina und Beutelgrößen für alle Chargen stabil (Abbildung 1 und 2). Außerdem wurde optisch die physikalische Stabilität der abgefüllten Fettemulsionen geprüft. Bei keinem Beutel wurde über die 56 Tage Lagerzeit eine Verdickung und/oder Brechen der Emulsion festgestellt. Ebenso ist die Peroxidzahl nach 56 Tagen deutlich unterhalb des für Parenteralia-Öle definierten Grenzwertes.

Stabilität von Linolsäure (Gehalt in %)

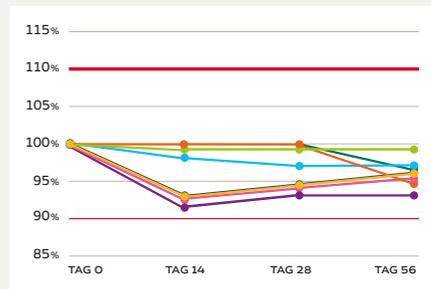


3-Kammerbeutel Ausführung

- 1000 ml: Fett A 35 ml
- 1000 ml: Fett B 35 ml
- 1000 ml: Fett B 180 ml
- 2000 ml: Fett C 225 ml
- obere Grenze
- 200 ml: Fett A 175 ml
- 200 ml: Fett A 300 ml
- 200 ml: Fett B 175 ml
- 200 ml: Fett B 300 ml
- untere Grenze

Abbildung 1: Linolsäuregehalt

Stabilität von Linolsäure (Gehalt in %)



3-Kammerbeutel Ausführung

- 1000 ml: Fett A 35 ml
- 1000 ml: Fett B 35 ml
- 1000 ml: Fett B 180 ml
- 2000 ml: Fett C 225 ml
- obere Grenze
- 200 ml: Fett A 175 ml
- 200 ml: Fett A 300 ml
- 200 ml: Fett B 175 ml
- 200 ml: Fett B 300 ml
- untere Grenze

Abbildung 2: Linolsäuregehalt

Glucose- und Elektrolytlösungen

Glucose ist über den gesamten Lagerungszeitraum stabil (Akzeptanzkriterium Gehalt $\pm 10\%$ vom Ausgangswert), der Gehalt steigt aufgrund von Verdunstungen leicht an (Abbildung 3). Der pH-Wert als weiterer Parameter ändert sich praktisch nicht.

Stabilität von Kohlenhydraten (Gehalt in %)

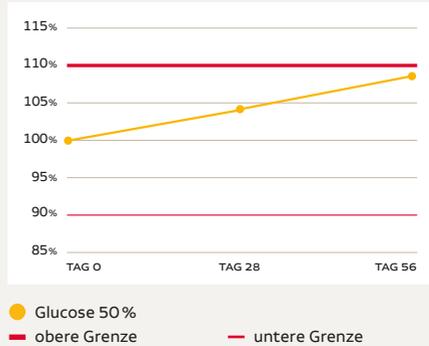


Abbildung 3: Glucosegehalt

Aminosäurelösung

Für das Spektrum an Aminosäuren wurden risikobasiert drei Aminosäuren auf Stabilität geprüft. Die Aminosäuren Serin, Threonin und Lysin sind über den Lagerungszeitraum stabil, der Gehalt steigt aufgrund von Verdunstungen leicht an (Abbildung 4).

Das festgelegte Akzeptanzkriterium ($\pm 10\%$ vom Ausgangswert) wird von allen drei Aminosäuren eingehalten. Der pH-Wert verändert sich im Lagerzeitraum nicht.

Stabilität von Aminosäuren (Gehalt in %)

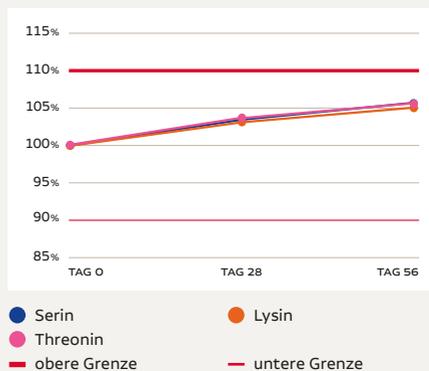


Abbildung 4: Aminosäuregehalt

Verdunstung

Das Beutelmateriale weist eine definierte Wasserdampfdurchlässigkeit auf, die Beutelgewichte sinken deshalb im Lagerungszeitraum (Abbildung 5). Die Verringerung der Beutelgewichte ist deutlich geringer als auf Grundlage der Wasserdampfdurchlässigkeitsrate und der Oberfläche des Primärpackmittels zu erwarten. Die Akzeptanzkriterien werden somit sicher eingehalten.

Gesamtbeutelgewicht (Gehalt in %)

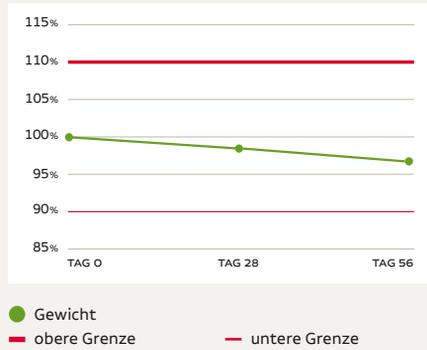


Abbildung 5: Gesamtbeutelgewicht

Schlussfolgerung

Die Auswertung aller untersuchten Parameter ergab, dass die Stabilität der parenteralen Zubereitungen über den gesamten Untersuchungszeitraum sicher gewährleistet ist. Die von Medipolis hergestellten parenteralen Ernährungszubereitungen sind über 56 Tage bei Raumtemperatur sowohl chemisch-physikalisch als auch mikrobiologisch stabil.

Hinweis

Im Regelfall beträgt die Haltbarkeit unserer 3-Kammerbeutel, wenn die Stabilitätsdaten vorliegen, 56 Tage. Bei bestimmten patientenindividuellen Inhaltsstoffen kann es zu Abweichungen der Stabilität kommen.

Maßgeblich für den Anwender ist daher allein die Haltbarkeitsangabe auf dem Etikett des 3-Kammerbeutels.



Ihr Kontakt zu Medipolis

TEL 03641 62840000

E-MAIL info@medipolis.de

URL www.medipolis.de

Medipolis Produktion GmbH & Co. KG

Otto-Schott-Straße 15

07745 Jena

Medipolis Süd GmbH

Höhnerweg 2-4, Gebäude 103/104

69469 Weinheim