

Holdbarhet av fuktfølsomme tablett pakket som
endoser

i Swisslog PillPick system

ved Sykehusapoteket Lørenskog

AV

Zahra Helmizadeh



MASTEROPPGAVE I GALENISK FARMASI

FARMASØYTISK INNSTITUTT

DET MATEMATISK-NATURVITENSKAPELIGE FAKULTET

UNIVERSITETET I OSLO

MAI 2014

FORORD

Denne oppgaven ble utført ved Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet, Sykehusapoteket Lørenskog og Farmasøytisk institutt i perioden februar 2013 til mai 2014.

Jeg vil takke Kathrin Bjerkenes, og alle ansatte ved avdeling varesalg proff, for god hjelp og opplæring.

Gro Smistad, takk for at du støttet meg og takk for gode kommentarer og faglig tips.

Jeg vil takke alle ansatte ved seksjon for analyse ved Sykehusapoteket ved Rikshospitalet for god hjelp.

Stor takk til Jørgen Brustugun for all støtte, faglig veiledning og oppmuntring gjennom hele masterperioden. Takk for din tålmodighet og at du alltid var tilgjengelig.

Jeg vil også takke familie, spesielt min mann for all den støtten jeg har fått.

Zahra Helmizadeh

Oslo, Mai 2014

INNHALDSFORTEGNESLE

SAMMENDRAG	1
FORKORTELSER OG DEFINISJONER	2

1 INNLEDNING	5
1.1 Bakgrunn.....	5
1.2 Hensikt.....	5
2 TEORI	6
2.1 Produksjon av endoser i SwissLog PillPick system.....	6
2.2 Automatisk legemiddelkjede ved Akershus universitetssykehus (Ahus).....	6
2.3 Holdbarhet av legemidler utenfor originalemballasje.....	9
2.3.1 Retningslinjer fra legemiddelmyndigheter.....	9
2.3.2 Holdbarhet basert på informasjon fra produsentene.....	10
2.4 Effekt av fuktighet på tablettstabilitet.....	13
2.4.1 Forholdet mellom maksimal luftfuktighet (mg/L) og temperaturen... ..	13
2.4.2 Effekt av fuktighet på oppløsningshastigheten av tabletter.....	14
2.4.2.1 Endring i formen for API	14
2.4.2.2 Endring i formen for hjelpestoffene.....	15
2.4.2.3 Endring i henfallstid.....	15
2.4.3 Effekt av fuktighet på bruddstyrke av tabletter.....	15
2.4.4 Effekt av fuktighet på utseende til tabletter.....	16
2.5 Stabilitet av tabletter utenfor originalemballasjen.....	16
2.6 Stabilitetsstudier for legemidler utenfor originalemballasjen – eksempler fra litteraturen	17
2.6.1 Acetylsalisylsyre.....	17
2.6.2 Klozapin.....	17
2.6.3 Furosemid.....	18
2.6.4 Paracetamol.....	18
2.6.5 Proklorperazin.....	19
2.6.6 Natruimvalproat.....	19
2.6.7 Gabapentin	20
2.6.8 Omeprazol	20
2.6.9 Metoprolol tartrate.....	21
3 EKSPERIMENTELT	22
3.1 PREPARATLISTE.....	22
3.2 EMBALLASJE.....	26
3.3 KJEMIKALER.....	26
3.3.1 Kjemikaler brukt i fysikalske analyser.....	26

3.3.2 Kjemikaler brukt i HPLC-analyse.....	26
3.4 LØSNINGER.....	27
3.4.1 Løsninger brukt for fysikalske analyser.....	27
3.4.2 Løsninger brukt for HPLC analyse.....	28
3.5 INSTRUMENTER OG UTSTYR.....	31
3.5.1 Instrumenter brukt i fysikalske analyser.....	31
3.5.2 Instrumenter brukt i HPLC analysen.....	32
3.5.3 Instrumenter brukt i endoseproduksjon.....	34
4 METODER	35
4.1 Produksjon av prøver.....	35
4.1.1 Endoseproduksjon	35
4.2 Analysemetoder	37
4.2.1 Massevariasjon.....	37
4.2.2 Henfallstid.....	37
4.2.3 Slitetap.....	38
4.2.4 Bruddstyrke.....	38
4.2.5 Fargemåling.....	38
4.2.6 Visuell kontroll.....	40
4.3 HPLC.....	40
4.3.1 Beskrivelse av metoden.....	40
4.3.2 Pipetteringsteknikk.....	41
4.3.3 Prøveopparbeidelse for Orfiril tabletter.....	41
4.3.4 Validering.....	42
4.4 Statistisk verktøy.....	42
5 FORSØKSOPPSETT.....	43
5.1 Prøver.....	44
5.2 Lagringsstudie av endoser i klimaska.....	44
5.3 Lagringsstudie av PillBox i romtemperatur.....	45
5.4 Analyse av endoser.....	46
5.5 Analyse av kanister.....	46
5.6 Test av fuktgjennomtrengelighet av posematerialet.....	46
5.6.1 Silikagranulater pakket i endoser.....	46
5.6.2 Posemateriale uten innhold.....	46
5.7 HPLC forsøk	47
5.7.1 Validering av linearitet.....	47
5.7.2 Validering av presisjon	47
6 RESULTATER OG DISKUSJON.....	49
6.1 Stabilitet av endosepakkede tabletter oppbevart i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder	49
6.1.1 Visuelt kontroll.....	49

6.1.2 Massevariasjon.....	50
6.1.2.1 Endring i masse etter oppbevaring i klimaskap ved (25 °C / 60 % RH) i tre måneder	52
6.1.3 Henfallstid	55
6.1.4 Slitetap	62
6.1.5 Bruddstyrke	64
6.1.6 Fargemåling	68
6.2 Orfiril endoser oppbevart i produksjonsmaskinen på Sykehusapoteket Lørenskog (3 måneder ved romtemperatur).....	75
6.2.1 Visuell kontroll.....	75
6.2.2 Massevariasjon.....	75
6.2.3 Henfallstid.....	76
6.2.4 Slitetap.....	76
6.2.5 Bruddstyrke.....	76
6.2.6 Fargemåling	78
6.3 Fysikalske tester for tabletter lagret på kanistere.....	80
6.3.1 Visuell kontroll.....	81
6.3.1.1 Tre måneders lagring	81
6.3.1.2 Seks måneders lagring	81
6.3.2 Massevariasjon	81
6.3.2.1 Endring i masse for tabletter oppbevart i kanistere over tid	81
6.3.3 Henfallstid.....	86
6.3.4 Slitetap.....	89
6.3.5 Bruddstyrke	90
6.3.6 Fargemåling	97
6.4 HPLC.....	100
6.4.1 Validering av linearitet.....	100
6.4.1.1 Linearitet ved analyse av natriumvalproat.....	100
6.4.1.2 Linearitet ved analyse av natriumkaproat.....	101
6.4.2 Validering av presisjon.....	102
6.4.2.1 Interdagvariasjon.....	102
6.4.2.2 Intradagvariasjon.....	103
6.4.2.3 Systempresisjon.....	103
6.5 Fuktgjennomtrengelighet av pose materialet.....	105
7 KONKLUSJON.....	109
8 REFERANSER.....	110
9 VEDLEGG	114
Vedlegg 1	114
Vedlegg 2	116
Vedlegg 3	117
Vedlegg 4	142
Vedlegg 5	146
Vedlegg 6.....	150

SAMMENDRAG

Denne oppgaven undersøker holdbarhet av 16 fuktfølsomme tabletter pakket som endoser i SwissLog PillPick System ved Sykehusapoteket Lørenskog. Preparatene har oppgitt i SPC at de må oppbevares i originalemballasje og/eller er fuktfølsomme. Følgende preparater ble undersøkt; Atacand (4mg og 16 mg), Cozaar (12,5 mg og 50 mg), Cytotec 0,2 mg, Diovan 80 mg, Losec Mups (10 mg og 20 mg), Nexium (20 mg og 40 mg), Orfiril enterotabletter (150 mg, 300, mg og 600 mg) Orfiril Retard 300 mg, Renvela 800 mg og Tiobe.

Endoseproduksjon innebærer ompakking av preparatene fra originalemballasje til endosemateriale. Dette kan påvirke holdbarheten av preparatene. Hensikten med denne studien var å undersøke kvaliteten av utvalgte fuktighetsfølsomme preparater etter en slik ompakking og lagring.

Preparatene ble pakket i endoser og oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH. Endosepakkede tabletter fra ett utvalgt preparat (Orfiril) ble også oppbevart inne i pakkemaskinen (DrugNest) (det normale lagringsstedet). I tillegg ble preparatene pakket i PillBox (det normale oppbevaringsstedet for tabletter før endosepakking) og oppbevart mørkt ved RT i 6 måneder ved Sykehusapoteket Lørenskog.

Alle prøvene ble analysert etter lagring i 3 måneder. Tablettene i PillBox ble i tillegg analysert etter 6 måneder. Testene som ble utført var: Henfallstid, bruddstyrke, massevariasjon, og slitetap, etter Ph.Eur. Tablettenes utseende ble undersøkt både visuelt og ved bruk av fargekromatografi.

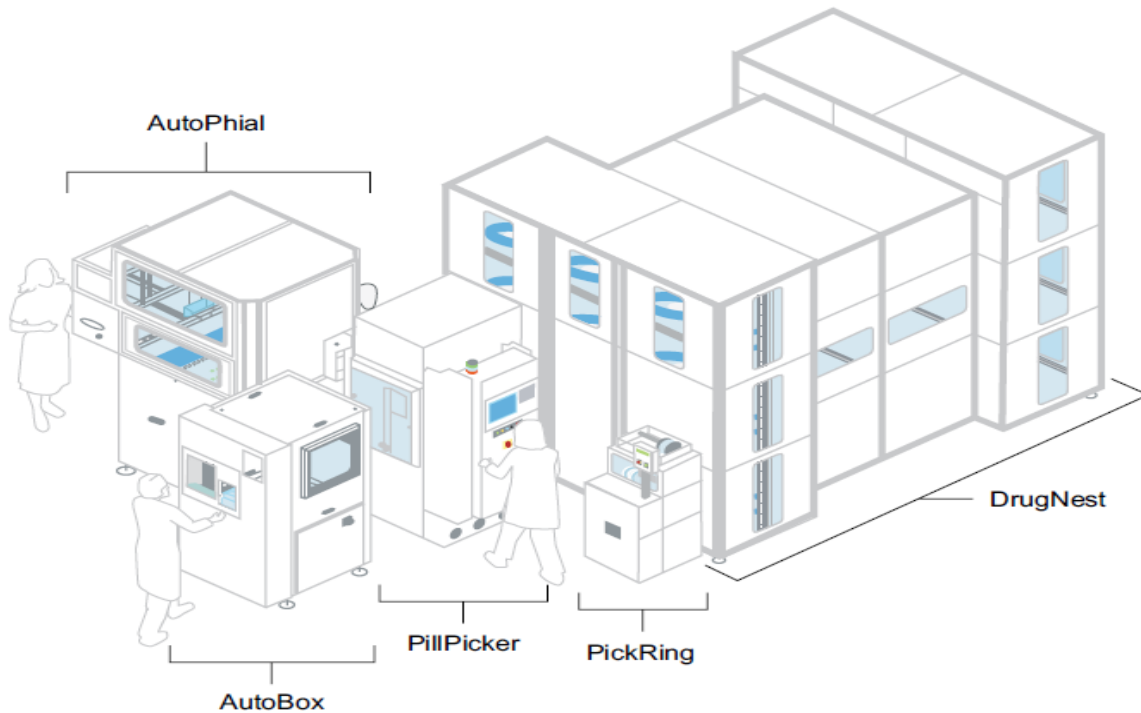
Alle prøvene som ble oppbevart i romtemperatur og ved RH <60 % holdt kravene i Ph. Eur. Etter oppbevaring i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder holdt imidlertid ikke Orfiril enterotabletter farmakopekravene til henfallstid (for 150 og 300 mg tabletter) og massevariasjon (for 150 mg tabletter). Det ble også observert endring i utseende for alle Orfiril preparatene.. De andre endosepakkede tablettene oppbevart ved samme betingelser (25 °C, 60 % RH i 3 måneder) holdt kravene i Ph.Eur.

Fuktpermeabiliteten til pose materialet ble undersøkt ved bruk av silikagel.

Den kjemiske stabiliteten til Orfiril tabletter ble forsøkt undersøkt ved hjelp av HPLC-analyse.

FORKORTELSER OG DEFINISJONER

PillPick system: Endosepakkemaskin fra SwissLog.



Figur 1 PillPicksystem komponenter(Swisslog)

PillPick Manager: Programvaren til PillPick systemet som styrer endosesystemet, heretter kalt PPM

Drugnest: Swisslog endosemaskin sitt eget lager for oppbevaring av produserte endoser, heretter kalt DN. Lageret består av 24 belter av tre høyder med pinner der endosene henger. Hvert belte har 74 rekker med pinner.

Delta: Nettapplikasjon for automatisk legemiddelhåndtering. Logistikk-system for håndtering av lokale legemiddellagre for Sykehusapotekene. Datasystemet er bindeledd mellom alle de ulike systemene i legemiddelkjeden. Dette er et meldingsformidlings- og ordresystem

Kanister: Beholder til legemiddel

PillBox: Kanister til bruk for tabletter og kapsler der innsiden har direkte produktkontakt.

Andre

RH	Relative humidity, Relativt fuktighet
T	Temperatur
RT	Romtemperatur
CRH	Kritisk relativt fuktighet
HPLC	High-performance liquid chromatography, væskekromatografi
UV	Ultrafiolett stråling
ICH	International conference for harmonization
Ph. Eur	European Pharmacopeia
USP	The United States pharmacopeia
BP	British Pharmacopoeia
FDA	Food and drug administration (USA)
r	Korrelasjonskoeffisient
r^2	Determinasjonskoeffisient
RSD	Relativt standardavvik (%)
SD	Standardavvik
API	Active Pharmaceutical Ingredient
HCl	Saltsyre
IS	Intern standard (Natrium kaproat 200 mg/ml)
SL	Standard Løsning (Valproinsyre 2,5 mg/ml)
PAB	Phenacyl bromid
TEA	Triethylamin
Na valproat	Natrium valproat

Na kaproat	Natrium kaproat
HDPE	High density polyethylene
MCC	mikrokrystallisk cellulose
N	Newton
p	sannsynlighet

1 INNLEDNING

1.1 BAKGRUNN

I Norge produserer Sykehusapoteket Lørenskog på Akershus universitetssykehus (Ahus) og sykehusapoteket på St Olav endoser i SwissLog PillPick system for eget sykehus.

Bruk av endoser har til hensikt å øke pasientsikkerheten ved legemiddelhåndtering i sykehus.

Levering av endoser gir økt kvalitetssikring, sporbarhet og pasientsikkerhet, men er mer ressurskrevende enn levering av hele forpakninger. Alle endoser inneholder navn på preparat og annen informasjon om preparatet og en unik strekk kode som kan spores fra systemet.

Pasientene har mulighet til å lese selv på endosene før inntak, noe som kan redusere evt feil

Fordeler og ulemper ved bruk av endoser:

Fordeler: Endoser er naken tablett, kapsel el. som pakkes som en enhet i en pose merket med spesifikk identifikasjon. Bruk av endoser reduserer menneskelige feil og forbedrer pasientsikkerhet. Unik endoser med navn og informasjon om produktet øker kvaliteten og sikkerheten. Dosen beskyttes mot håndtering og oppbevaring i anbrutt emballasje. Endoser kan være bedre med definert holdbarhet enn en boks som åpnes flere ganger med holdbarhet i flere år.

Ulemper: Det er også noen ulemper ved å levere legemidler i endoser. Systemet er kostnadskrevende og ressurskrevende. Det kan også være usikkerhet med holdbarhet ved å ta ut preparat av originalemballasjer.

1.2 Hensikt

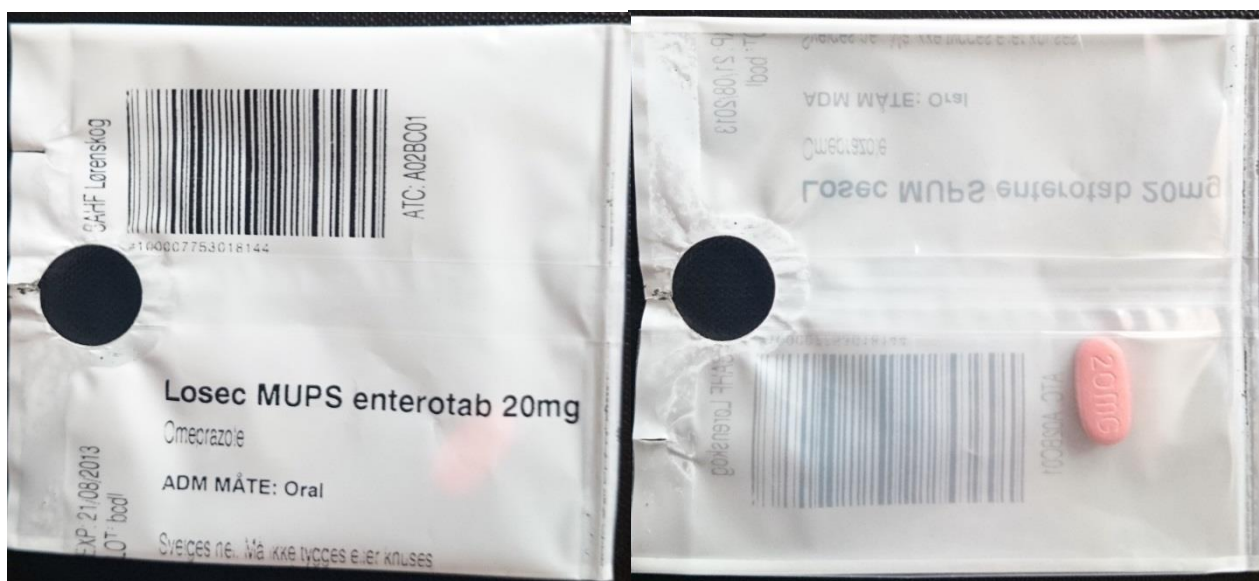
Tablettene som pakkes i endoser ved sykehusapoteket Lørenskog tas fra originalemballasjen og pakkes i pose materialet i form av endoser. Det er behov for større kunnskap om flere fuktfølsomme preparater som pakkes på denne måten.

Hensikt med denne oppgaven er å undersøke utvalgte tablettpreparater mht holdbarhet pakket som endoser i SwissLog PillPick system. Dette studiet omfatter 16 preparater oppbevart i bulk i PillBox og som endoser ved ulike betingelser.

2 TEORI

2.1 Produksjon av endoser i SwissLog PillPick system

Endoseproduksjon innebærer at legemidler tas fra dets originalemballasjer og overføres til en egen liten emballasje. Et eksempel på dette kan være å ta en tablett fra en tablettboks og legge den i en egen liten, merket plastpose (endose).



Figur 2 Endose produsert i PillPick systemet på sykehusapoteket Lørenskog. Figuren illustrerer begge sider av samme endose

Denne studien handler om endoser som produseres i SwissLog PillPick systemet ved Sykehusapoteket Lørenskog. Figur 2 er et eksempel på endose som produseres i PillPick systemet.

2.2 Automatisk legemiddelkjede ved Akershus universitetssykehus (Ahus)

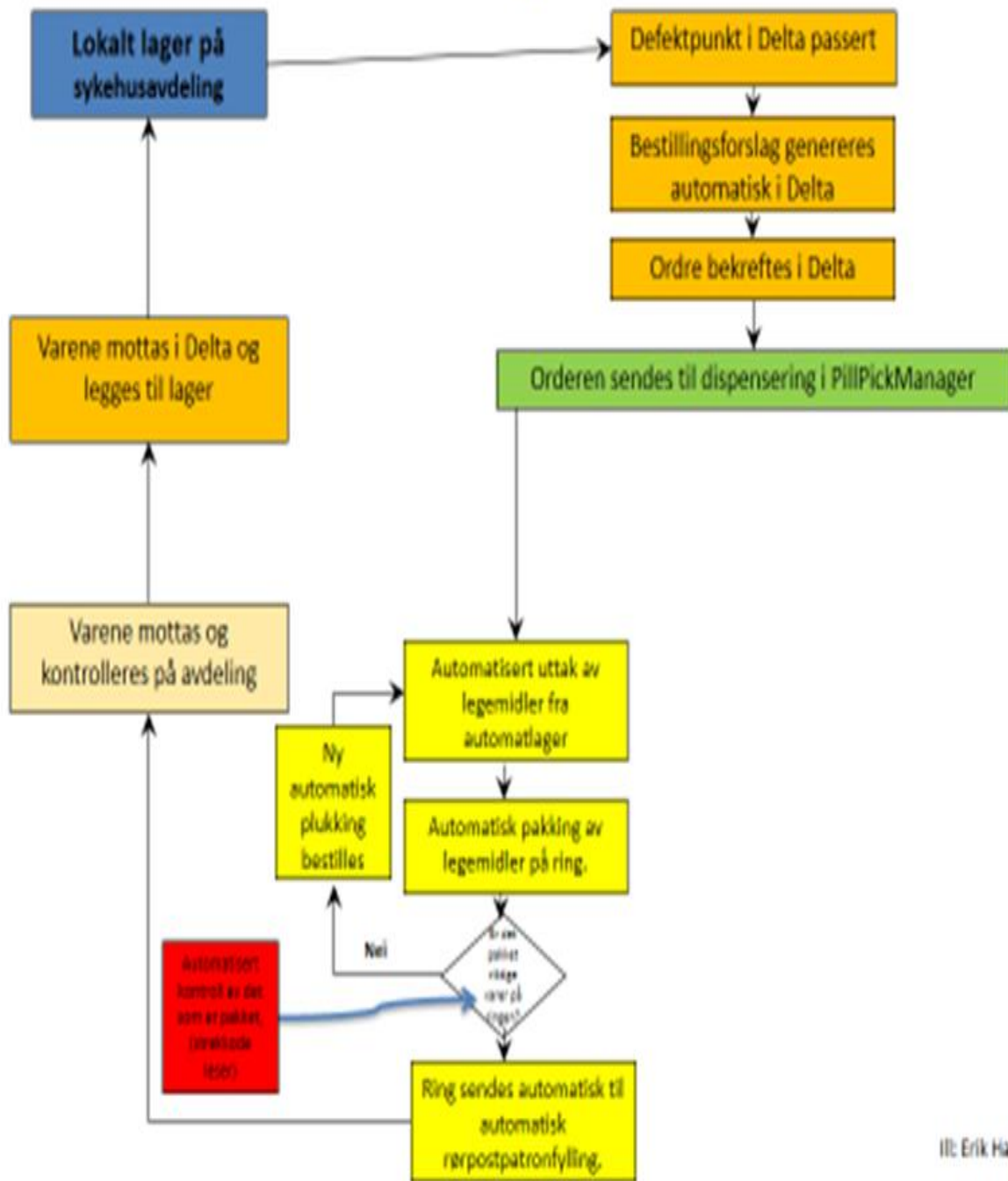
Sykehusapoteket Lørenskog produserer endoser for Akershus universitetssykehus (Ahus). Endosene pakkes i SwissLog Pill Pick System (SwissLog Ltd.) (Figur 3).



Figur 3 Endoseproduksjons maskinen (PillPick system) ved sykehusapoteket Lørenskog

Fordelen ved dette systemet er at de fleste legemiddelformer som tabletter, ampuller, stikkpiller og kapsler kan pakkes i form av endoser. Systemet er automatisert i en automatisk legemiddelkjede, koblet opp mot sykehusapotekets logistikk- og bestillingssystem DELTA (Thula Efh). DELTA teller ned automatisk enhetene på de lokale lagrene på sykehusavdelingene og sender signal til SwissLog PillPick om å sende flere endoser når minimumsnivå nås. Farmasøyt frigir bestillingen før forsendelse til sykehusavdelingen. Sykehusapoteket leverer 4000-5000 endoser i døgnet til mellom 60 og 70 lagre på den somatiske delen av sykehuset. Endosene sendes i rørpost til avdelingen. Sykepleier legger endosene på plass i de lokaler lagrene på avdelingen på sykehuset. Ved uttak fra lager skanner sykepleier endosene ut av lageret og DELTA teller ned mot minimumsnivå. Vareflyten på Ahus er vist i Figur 4.

Utsending av endoser



Ill: Erik Haga

Figur 4 Vareflyt og logistikksystemet ved sykehusapoteket Lørenskog, (Ill: Erik Haga, Sykehusapoteket Lørenskog)

2.3 Holdbarhet av legemidler utenfor originalemballasje

Holdbarhetstiden av et legemiddel i opprinnelig emballasje er dokumentert fra produsenten og er en viktig del av søknaden som gir markedsføringstillatelse. Produsenter garanterer ikke kvaliteten av preparatet når den tas fra originalemballasjen.

2.3.1 Retningslinjer fra legemiddelmyndigheter

Kvaliteten av et legemiddel må sikres i hele holdbarhetstiden (legemiddeloven § 4).

Med tilvirkning menes fremstilling, pakking, ompakking, etikettering, om etikettering og frigivelse av legemidler, samt de nødvendige kontroller i forbindelse med disse aktiviteter (legemiddeloven, 1992).

Holdbarhetsdato for tablettene ligger mellom 3-5 år. Holdbarheten kan være redusert på grunn av ustabilitet av preparatet.

Det er ikke utarbeidet egne retningslinjer for endoseproduksjon i Norge. Stabiliteten av legemidler som pakkes i endoser må vurderes.

Svenske legemiddelmyndigheter (Läkmedelsverket)

Svenske legemiddelmyndigheter (Läkmedelsverket) har gitt ut en liste over holdbarheten av legemidler i endoser (Läkemedelsverket, 2012). Regler for holdbarhet av endoser er beskrevet i forskrift om maskinell doseverksamhet (Läkemedelsverkets föreskrifter om maskinell dosverksamhet).

Holdbarhet i åpen tilstand blir søkt fra produsenten for hvert enkelt produkt. Holdbarhetstiden skal dokumentere kvaliteten av preparatene under relevante forhold, eksempelvis 25 °C og 60 % RH. Det er ikke oppgitt hvilket forhold de ulike tablettene er testet i.

Tablettene som ble valgt i denne studien er alle sammen angitt som fuktfølsomme ved at SPC angir at de må oppbevares i originalemballasje og/eller er fuktfølsomme.

Bakgrunn for valg av fuktfølsomme preparatene som ble undersøkt i denne studien samt holdbarhet data fra svenske Läkmedelsverket står i (vedlegg 1).

FDA retningslinjer

Amerikanske myndigheter (The Food and Drug Administration (FDA)) publiserte i mars 1995 retningslinje for ompakking av preparater i form av endoseenheter (Gupta, Ciavarella, Rothman, Faustino, & Khan, 2009). Der er det angitt at:

- 1) Endose-beholderen skal holde kravene til klasse A eller klasse B emballasje i USP med hensyn på fuktpermeabilitet. USPs kvalitetsgruppering av enkeltdosebeholdere (USP, 2007) er gitt i vedlegg 2.
- 2) Holdbarheten av endoser skal ikke overstige seks måneder.
- 3) Seks måneder holdbarhet skal ikke overstige 25 % av den gjenværende tiden mellom datoen for ompakking og utløpsdatoen på opprinnelige holdbarhetsdato.
- 4) Originalemballasjen som blir brukt til endoseproduksjon må ikke vært åpnet tidligere.

Det ble gjort endring i anbefalinger fra FDA i mai 2005. De nye retningslinjer anbefalte holdbarhet opptil 1 år fra ompakkingdagen så lenge holdbarheten ikke overskrider utløpsdatoen på original beholder. Med mindre stabilitetsdata eller produsentens produktmerking tilsier noe annet. Denne anbefaling gjelder i dag (Gupta et al., 2009).

2.3.2 Holdbarhet basert på informasjon fra produsentene

I en artikkel har Claire Church og Jane Smith utarbeidet en tabell basert på informasjon mottatt fra produsentene om den mulige stabilitet av sine preparater etter plassering av naken tablett i dosett (compliance aids) (Church & Smith, 2006).

Noen preparater skal generelt ikke tas ut fra originale emballasje. Eksempel på det er: Brusetabletter, smeltetabletter, bukkale tabletter, sublingvale tabletter, svært hygroskopiske preparater og cytostatika i tablettform (Church & Smith, 2006).

Forfattere har kontaktet 50 farmasøytisk selskaper i Storbritannia og fikk svar fra dem for stabiliteten til 392 produkter i dosett. Preparatene ble delt i 6 grupper basert på data fra produsenten. Dette er illustrert i Tabell 1.

Tabell 1 Nøkkel til stabilitet koder i studien for (Church & Smith, 2006)*

1	Kan ikke legges i dosett
2	Ingen stabilitetsdata tilgjengelig, derfor anbefaler ikke selskapet å legge legemidlet i dosett. (Det henvises til SPC for ytterligere stabilitet informasjon)
3	Ingen stabilitetsdata tilgjengelig, derfor anbefaler ikke selskapet å legge legemidlet i dosett. Grunn til bekymring er oppgitt, eks lysfølsomhet. Individuelle farmasøyer må ta ansvar for oppbevaring i dosett. Risikoen kan minimeres ved ytterligere beskyttelse, for eksempel ved bruk av en svart pose.
4	Ingen stabilitetsdata tilgjengelig, men preparatet kan trolig oppbevares i dosett.
5	Stabilitet data tilgjengelig i et alternativ beholder, men ikke nødvendigvis i en dosett.
6	Stabilitet data tilgjengelig som tilsier at preparatet er egnet til å bli lagt i dosett

** Det er viktig å merke seg at enkelte produsenter ikke støtter praksisen med å overføre legemidler til dosett, noe som kan være utenfor vilkårene i sine produktlisenser*

I studien til Church og Smith finnes det data for holdbarhet i dosett for alle preparatene som ble undersøkt i denne studie (unntatt Renvela og Nexium) (Church & Smith, 2006).

Tabell 2 viser i hvilken gruppe preparatene ble plassert og tilleggsinformasjon fra produsenten.

Tabell 2 Stabilitet kode for tablettene som ble testet i denne master oppgaven i dosett, publisert av (Church & Smith, 2006)

Virkestoff	Merkenavn	Firma	Kode	Tilleggs informasjon
Kandestran	Amias(Atacand i Norge)	AstraZeneca	2	
Losartan	Cozaar	MSD	2	
Misoprostol	Cytotec	Pfizer	1	Fuktfølsom, kan nedbrytes
Omeprazol	Losec Mups	AstraZeneca	5	Stabil for 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH)
Natruimvalproat	Epilim EC*	Sanofi Aventis	1	Hygroskopisk
Valsartan	Diovan	Novartis	2	

**Epilim EC (Enteric Coated) er en enterodrasjert formulering med natriumvalproat som API. Den kommer i blisterpakning. Ikke registrert i Norge. Orfiril enterotabletter er preparatet med samme API som er registrert i Norge*

Ut fra resultatet i tabell 2 har 2 produkter kode 1 som betyr at de ikke skal pakkes i dosett. Dette dreier seg om Cytotec og Orfiril (natriumvalproat).

Tre preparater (Atacand, Cozaar og Diovan) har kode 2 hvor det frarådes å pakke dem i dosetter på grunn av mangel på dokumentasjon.

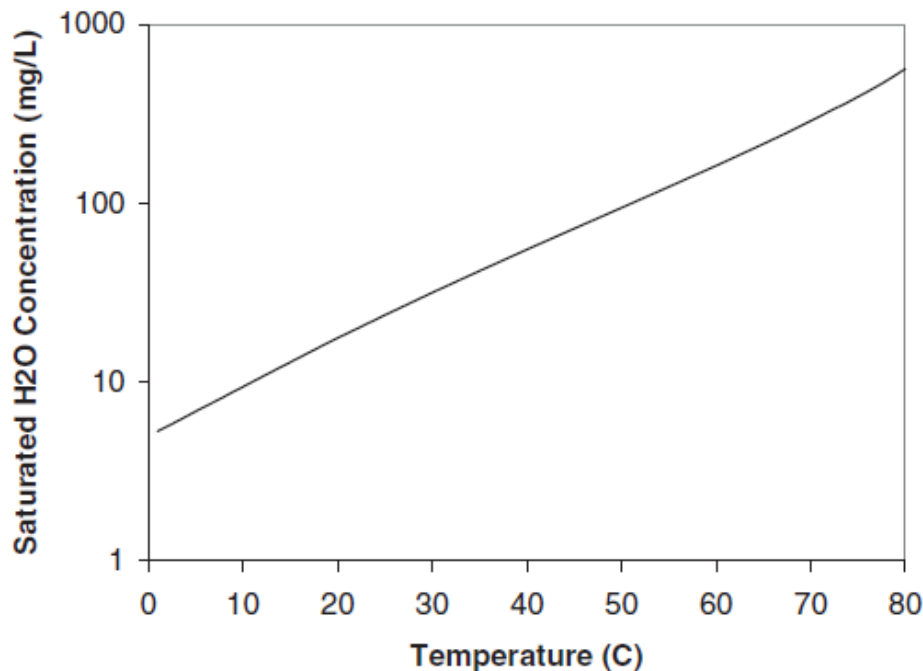
Losec Mups har kode 5 som betyr at stabilitetsdata er tilgjengelig i alternativ beholder.

2.4 Effekt av fuktighet på tablettstabilitet

2.4.1 Forholdet mellom maksimal luftfuktighet (mg/L) og temperaturen

Det er en sammenheng mellom temperatur og fuktigheten i luften. Varmere luft kan inneholde mye mer vann enn kald luft (Waterman & MacDonald, 2010).

Forholdet mellom fuktighet som kan holdes i luft og temperaturen er illustrert i Figur 5.



Figur 5 Fuktighetsinnholdet i luft ved metning som en funksjon av temperaturen (Waterman & MacDonald, 2010)

Tabletter oppbevart i bulk i en boks er et lukket system. Det blir dannet en likevekt mellom fuktigheten i tablettene og i den omgivende atmosfæren (Waterman & MacDonald, 2010). Ved likevekt må luftfuktigheten i et lukket system være den samme hele tiden.

Den **kritiske relative fuktigheten (CRH)** av en fast fase er definert som den relative fuktigheten i den omliggende atmosfæren (ved en gitt temperatur) (Waterman & MacDonald, 2010). Når fuktigheten av atmosfæren er lik (eller større enn) den kritiske relative fuktighet for en prøve av et salt, vil prøven ta opp vann fra luften og noen av saltene løser seg inntil en

mettet løsning inntreffer (*deliquescence*). Det faste stoffet absorberer ikke fuktighet fra luften hvis RH er under CRH for den bestemte saltet (Adams & Merz, 1929).

For de fleste faste doseringsformer vil absorpsjon av vann resultere i en fysisk eller kjemisk endring (f.eks. utseende, oppløsning, nedbrytning) (Waterman & MacDonald, 2010).

Emballasjen har en viktig rolle når det gjelder å beskytte tablettene fra denne prosessen (Waterman & MacDonald, 2010) Det er derfor viktig å se på stabiliteten av fuktfølsomme preparater når de tas ut fra originalemballasjen og emballes i et endosemateriale som kan slippe igjennom luftfuktighet.

CRH-verdier for forskjellige hjelpestoffer varierer med temperaturen. Det er også funnet at noen kombinasjoner av API er og hjelpestoffer kan vise lavere CRH verdier enn for hjelpestoffene alene (Waterman & MacDonald, 2010).

Når en doseringsform (tablett, kapsel, pulver) utsettes for en ny relativ luftfuktighet vil det bli dannet en likevekt ved den nye luftfuktigheten. Likevekten vil være avhengig av permeabiliteten av emballasje, temperatur, og forskjellen i luftfuktighet (Waterman & MacDonald, 2010).

Fuktfølsomme preparater må opprettholde akseptabel kjemisk stabilitet. Der er også parametere som oppløsning, tablethardhet, massevariasjon og utseende som skal vurderes for å bestemme kvaliteten til et legemiddel i holdbarhetstiden.

2.4.2 Effekt av fuktighet på oppløsningshastigheten av tabletter

2.4.2.1 Endring i formen for API

Et legemiddel kommer i forskjellige amorfier (krystallisk form og amorfisk form).

Legemiddel kan også komme i hydrat- eller anhydratform. Videre kan legemiddelsalt gå fra en form til en annen som en funksjon av fuktighet og temperatur (Waterman & MacDonald, 2010). Konvertering mellom hydrat og anhydratformen er som oftest reversibel, mens konvertering mellom polymorfe former er som oftest irreversible (Waterman & MacDonald, 2010).

2.4.2.2 Endring i formen for hjelpestoffene

Fuktighet kan påvirke amorfien til hjelpestoffene. Noen hjelpestoffer finnes som en blanding av krystallinske og amorfe strukturer. Krystallisasjonen er fuktighetsavhengig. Det er imidlertid usikkert hvor mye en slik endring vil påvirke oppløsningen av et medikament (Waterman & MacDonald, 2010). Antagelig vil det være tilfeller hvor krystallisering av hjelpestoff kan påvirke oppløsning på grunn endringer i mekaniske egenskaper (Waterman & MacDonald, 2010).

En annen type endring i hjelpestoffene er oppmykning (*plasticization*) av polymerere som en funksjon av luftfuktighet (Waterman & MacDonald, 2010). Mykgjøring av polymere endrer deres termodynamiske egenskaper – noe som potensielt kan påvirke oppløsning (Waterman & MacDonald, 2010).

2.4.2.3 Endring i henfallstid

Sprengemiddel tilsettes tablett og kapsler for å redusere henfallstiden når tablettene kommer i kontakt med væske i magesekken. Siden rask oppløsning og tilsvarende rask medikamentutløsning kan påvirke biotilgjengelighet vil endring i henfallstiden påvirke biotilgjengelighet (Waterman & MacDonald, 2010). Det er funnet at sprengemiddelet kan bli påvirket av fuktopptak ved oppbevaring i høy luftfuktighet (Waterman & MacDonald, 2010). Sprengemidler er generelt ansett å være stabile under alle normale lagringsforhold. De fuktabsorberende egenskapene i de mest vanlige sprengemiddele har vært undersøkt og det ble funnet at endring av mekaniske egenskapene hos sprengemiddelet som et resultat av fuktopptak kan påvirke henfallstiden til tablettene (Waterman & MacDonald, 2010).

2.4.3 Effekt av fuktighet på bruddstyrke av tablett

Tabletter kan endre hardhet med lagring som en funksjon av fuktopptak. Dette er bekreftet i studier (Waterman & MacDonald, 2010). Denne effekten er særlig viktig for udrasjerte tablett siden drasjerte tablett generelt vil være mer beskyttet (Waterman & MacDonald, 2010).

2.4.4 Effekt av fuktighet på utseende til tabletter

Fuktighet kan påvirke endring i utseende (Waterman & MacDonald, 2010). Spesielt kan fargeendringer kan være begrensende for holdbarhetstidens lengde. Disse endringene danner grunnlag for pasientens oppfatning av kvalitet og reduserer compliance (H. H. Tonnesen, A. Brunsvik, K. Loseth, K. Bergh, & O. A. Gederaas, 2007). Fargeendringer kan forekomme for de fleste fastelegemiddelformer men sees mest hos tabletter (Waterman & MacDonald, 2010).

2.5 Stabilitet av tabletter utenfor originalemballasjen

Bruk av dosett har blitt stadig mer utbredt med tiden og er blitt en viktig del av farmasøytisk praksis. Bruken er utbredt spesielt hos eldre og hos dem som bruker flere legemidler daglig. Bruk av multidose har blitt utbredt i Norge (Multidose: ferdig doserte legemiddel til den enkelte brukeren) (Helsedirektoratet, 2008). Flere apotek, blant annen sykehusapotek, tilbyr denne tjenesten. Fordelen ved bruk av dosett eller multidoser for pasienten er bedre etterlevelse av legens forordning, færre sykehusinnleggelses som følge av feil medisinbruk, bedre tverrfaglig samarbeid og redusert kassasjon av legemidler (Helsedirektoratet, 2008).

Dosetter, multidoser og endoser har en felles utfordring når det gjelder stabilitet siden preparatene tas fra sin originale emballasje.

Valget av emballasjen kan være en av de viktigste beslutninger i utviklingen av et medikament. Emballasje kan ha en stor innvirkning på holdbarhet. Følgelig er det viktig at passende emballasje velges. Emballasje spiller en nøkkelrolle når det gjelder å beskyttelse medikamentet mot miljøet (Waterman & MacDonald, 2010). Valg av riktig emballasje er spesielt viktig for fuktfølsomme preparater.

Ompakking av medikamenter som involverer fjerning fra sin originalemballasje opphever stabilitetsgarantien fra produsenten. Emballasjen beskytter produktet fra miljøfaktorer som oppstår under lagring, som f.eks. lys, luft (oksygen, karbondioksid, andre gasser), og fuktighet (Haywood, Llewelyn, Robertson, Mylrea, & Glass, 2011).

Legemiddelprodusenter fraråder gjerne ompakking av medisiner og det er lite kvalitetsdata tilgjengelig som kan dokumenter praksisen. Faktisk, bare et lite antall medikamenter er blitt undersøkt for deres stabilitet etter ompakking i dosetter og enkeltdoseenheter.

2.6 Stabilitetsstudier for legemidler utenfor originalemballasjen – eksempler fra litteraturen

Det er funnet et lite utvalg stabilitetsstudier i litteraturen som tar for seg problematikken rundt stabilitet av tabletter utenfor originalemballasjen. Preparatene er blitt testet for fysikalske egenskaper som massevariasjon, henfallstid, utseende, oppløsningshastighet og bruddstyrke. Konsentrasjonen av aktivstoffet har blitt også undersøkt ved bruk av HPLC. Preparatene ble lagret under normale betingelse (25 ± 1 °C; $60 \pm 1,5$ % RH) og akselerert betingelse (40 ± 1 °C; $75 \pm 1,5$ % RH). Disse oppbevarings betingelser er basert på ICH retningslinjer for stabilitetsstudier (ICH, 2003).

2.6.1 Acetylsalisylsyre

I én studin (Mangan, Haywood, & Glass, 2009) ble Aspirin testet under en rekke ' i bruk ' forhold, både som hel tablett og også når den ble delt i to. Innholdet av acetylsalisylsyre holdt seg innenfor spesifikasjonene i BP (Britisk farmakope) (95-105 % av merket beløp) for alle tabletter unntatt de som var oppbevart ved (40 C, 75 % RH) hvor det ble funnet (93,4 % av merket beløp). Nedbrytningsprodukt som er igjen i dette tilfellet er salisylsyre. Det ble målt innhold på 0,04 % (BP grense 0,0006 %). Delte tabletter viste ikke noen økt degradering til salisylsyre sammenlignet med hele tabletter under samme forhold, og acetylsalisylsyreinnholdet forble innenfor spesifikasjoner. Det ble imidlertid registrert endring i farge, noe som kan redusere compliance hos brukeren (Mangan et al., 2009).

I en annen publikasjon (Yamazaki, Taya, Shimokawa, & Ishii, 2011) så de nærmere på fargeendringer for preparatet Bufferin 81 mg (pakket i endoser av plast og aluminium) Preparatet er ikke enterodrasjert og har vist klare fargeendringer etter oppbevaring i endoser. Det ble funnet at fargeendringer effektivt kan hindres ved å oppbevare endoser ved ≤ 55 % relativ fuktighet med tørkemiddel i en plast eller aluminium forpakning. En annen preparat, Bayaspirin® 100 mg (et drasjert preparat), ble anbefalt pakket i endoser isteden for Bufferin 81 mg siden drasjerte tabletter er mindre hygroskopiske (Yamazaki et al., 2011).

2.6.2 Klozapin

I en studie (Perks, Robertson, Haywood, & Glass, 2012) ble stabilitet av Klozapin testet. Bakgrunn for stabilitetsstudien var oksygensensitivitet og fare for oksidasjon av API. Fra

sykehusapotek forelå det informasjon om misfarging av returnerte klozapintabletter som pakkes i dosett, og litteraturen pekte mot at tablettene var utsatt for oksidasjon. Fysisk stabilitet ble bekreftet ved alle BP tester i romtemperatur. Testen for oppløsningshastighet oppfylte ikke BP krav under akselerert forhold. Den kjemiske stabiliteten var innenfor BP krav (90 - 110 %) ved alle lagringsforhold. En kontrollprøve som var oppbevart på bordet i åpent tilstand hadde fått samme fargeendring som var beskrevet fra brukeren. Klozapin, riktig pakket i dosett opprettholdt sin fysisk og kjemisk stabilitet i seks uker. Basert på dette ble det antatt at rapportene om fargeendring skyldtes feil håndtering av dosetten hos pasienter (Perks et al., 2012).

2.6.3 Furosemid

I en studie (Bowen, Mangan, Haywood, & Glass, 2007) har Furosemid blitt eksponert for lys og dette førte til en misfarging av tablettene over åtte ukers lagring. Selv om fargeendring ikke har hatt betydelig effekt på medikamentinnhold og andre fysiske parametere, ble det ansett som en uakseptabel endring, siden dette kan bekymre pasienten og redusere compliance (Bowen et al., 2007).

En annen studie undersøkte kvaliteten av Furosemid tabletter pakket i endoser (USP klasse A) i forholdt til den originale emballasjen(HDPE).

Prøvene ble oppbevart ved normale betingelser for langtids stabilitetsstudier (25 °C, 60 % RH) og akselerert betingelse (40 °C, 75 % RH) uten eksponering for lys.

Det ble ikke registrert noen signifikant endringer i fysiske eller kjemiske egenskaper hos Furosemid tablettene under noen av oppbevaringsbetingelser (Asafu-Adjaye et al., 2011).

2.6.4 Paracetamol

Stabilitet av Paracetamol tabletter (Panamax, Sanofilabo) ble undersøkt under lagring ved romtemperatur og akselererte betingelser (40 °C, 75 % RH) i løpet av en 3 måneders periode (Mangan, Glass, & Haywood, 2006). Paracetamol viste god stabilitet. Alle krav for den fysikalsk-kjemiske stabilitet ble møtt. Paracetamol-innhold var innenfor krav i den Britiske farmakopé (BP) (95-105 % av innholstoffet).

2.6.5 Proklorperazin

I en studie ble holdbarheten for proklorperazin-tabletter oppbevart i dosett undersøkt. Resultatet etter oppbevaring ved normale betingelse (25 °C, 60 % RH) og akselererte betingelser (40 °C, 75 % RH) viste at tablettene holdt BP kravene (Glass, Mangan, & Haywood, 2009). Det ble konkludert med at til tross for bekreftelse av fysiske egenskaper for tablettene og kjemisk stabilitet av virkestoffet så ble det registrert en misfarging, og dermed et potensiale for fotodegradering (Glass et al., 2009), noe som kan redusere kvaliteten på produktet. Det ble anbefalt å beskytte dosetten mot lys, varme og fuktighet (Glass et al., 2009).

2.6.6 Natruimvalproat

Natriumvalproat er hygroskopisk (Church & Smith, 2006). I en studie ble det foretatt en undersøkelse av tabletter som inneholdt natriumvalproat oppbevart i dosett og lagret under normale lagringsforhold (25 °C/60 % RH) og akselererte betingelser (40 °C/75 % RH) (Llewelyn, Mangan, & Glass, 2010).

Resultatene viste at mens innholdet av natriumvalproat i tablettene holdt seg innenfor et akseptabelt område under alle lagringsforhold for åtte uker, ble den fysiske stabiliteten ikke opprettholdt (Llewelyn et al., 2010). Det ble registrert vektøkning av tablettene og variasjoner i deres oppløsningshastighet. Statistisk analyse bekrefter redusert legemiddelfrigivelse under oppløsningsstudier for alle oppbevarings betingelser. Endring i oppløsningen kan resultere i potensielle endringer i biotilgjengelighet av valproat (Llewelyn et al., 2010).

Forfattere fraråder oppbevaring av Natriumvalproat i dosett siden tabletter kan bli utsatt for ukontrollert temperatur og fuktighet under bruk (Llewelyn et al., 2010).

Andre forfattere har tolket resultatet ut fra klimaforskjellen i forskjellige land (Haywood et al., 2011). I følge forfatterne som har diskutert studien (Llewelyn et al., 2010), kan preparatet være hensiktsmessig for ompakking utenfor originalemballasjen i for eksempel en temperatur region som London og Los Angeles. Ompakking av samme legemiddel i tropiske- eller ørkenregioner, som Darwin eller Dubai, kan være problematisk på grunn av økt varme, fuktighet og lysforhold (Haywood et al., 2011). Haywood-studien konkluderte med at det må vises forsiktighet med ompakking av hygroskopiske stoffer som natriumvalproat, uten videre undersøkelse av permeabiliteten av beholderen. Forsiktighet bør også utvises ved ompakking i

dosett (Haywood et al., 2011). En annen studie som tok for seg stabilitet av legemidler i dosetter (Church & Smith, 2006) påpekte det samme for hygroskopiske legemidler som natriumvalproat. I følge data fra en produsent av enterodrasjerte tabletter som inneholder natriumvalproat, skal ikke tablettene pakkes i dosett (Church & Smith, 2006).

2.6.7 Gabapentin

Stabiliteten av et Gabapentin 300 mg kapsel i original bulkbeholder og pakket i endoser (blister strips) ble studert (Gupta et al., 2009). Prøvene ble oppbevart 1 år ved 25 °C, 60 % RH, samt 3 måneder under akselererte betingelse (40 °C, 75 % RH). Hensikten var også å evaluere FDA retningslinjer fra mai 2005.

Preparatet pakket i originalemballasje og i enkeltdoser var stabilt inntil ett år ved 25 °C, 60 % RH og opp til tre måneder under akselerert lagringsforhold (40 °C, 75 % RH). Det ble registrert noe nedbrytning av virkestoff under akselererte forhold, men dette var innenfor akseptert grense (Gupta et al., 2009).

2.6.8 Omeprazol

Omeprazol har utfordringer når det gjelder fuktsensitivitet (Haywood et al., 2011) Stabiliteten av syv formuleringer som inneholdt Omeprazol pellets ble undersøkt i løpet av 6 måneders periode under akselererte betingelse (40 °C/ 75 % RH) med og uten lyseksonering (Palummo, Cingolani, Dall, & Volonte, 2000). Tablettene ble testet i sin originalemballasje. Det ble foretatt HPLC-analyse av produktene for å bestemme omeprazolinnholdet og en observasjon av fargeendringer, noe som kunne indikere nedbrytning. Resultater oppnådd etter 6 måneder viste at av de syv produktene som var undersøkt, hadde kun fire mer enn 90 % virkestoff igjen etter 6 måneder. Disse fire produktene holdte kravet til oppløsningshastighet også. Det ble konkludert med at når omeprazol pellets blir mørkere indikerer det graden av nedbrytning for produktet og at stabiliteten av omeprazol er avhengig av riktig valg av formulering og emballasje (Palummo et al., 2000).

I en annen studie (Popielarz-Brzezinska, 2011) ble degraderingskinetikk av omeprazol i fast form undersøkt for effekt av temperatur og fuktighet.

Endringer i konsentrasjonen ble undersøkt ved hjelp av HPLC med UV-deteksjon. Omeprazol tørrstoff ble utsatt for forhøyet temperatur (40 til 120 °C) og luftfuktigheten varierende fra 25 % til 90 % RH. Omepeazol ble degradert i større grad ved økning i temperatur og relativ

luftfuktighet. Stoffet viser høy følsomhet for temperatur og relativ luftfuktighet (Popielarz-Brzezinska, 2011).

2.6.9 Metoprolol tartrate

Metoprolol har utfordringer når det gjelder fuktfølsomhet. Stabiliteten av metoprolol tartrat tabletter pakket i originalboks (HDPE) og endoser av blister har blitt undersøkt (Yang et al., 2010). Studiene ble utført ved 25 °C og 60 % RH i 52 uker, samt ved 40 °C /75 % RH i 13 uker. Konsentrasjon av virkestoffet, oppløsning, vanninnhold, tørketap og bruddstyrke av tablettene ble undersøkt. Resultatene indikerte ingen avvikende forskjeller i stabilitet mellom tablettene pakket i endoser og original emballasjen ved 25 °C og 60 % RH. Imidlertid ble det registrert en signifikant økning i vekt på grunn av fuktighetsopptak hos ompakkede tabletter oppbevart ved 40 °C og 75 % RH (Yang et al., 2010), dette til tross for at det ble brukt USP klasse A materiale for ompakking. Vektøkningen ble ledsaget av en nedgang i tablethardhet og en økning i oppløsningshastighet (Yang et al., 2010). De observerte endringene i tablettens fysikalske egenskaper kan påvirke biotilgjengelighetsprofilen, selv om styrken av det aktive stoffet forble innenfor akseptert området (Yang et al., 2010).

Resultatene fra de publiserte studiene referert ovenfor viser at når stabilitet utenfor original emballasje først studeres kan det gjøres viktige funn. Litteraturen er imidlertid fortsatt liten.

Denne masteroppgaven har til hensikt å frembringe nye stabilitetsdata for flere fuktfølsomme preparater.

3 EKSPERIMENTELT

3.1 PREPARATLISTE

Tabell 3 Preparatliste

Preparatnavn, styrke og produsent	Virkestoff	Hjelpestoffer	Emballasje
Atacand 4 mg tabletter, udrasjert Astra Zeneca	Kandesartancileksetil	Karmellosekalsium Hydroksypropylcellulose Laktosemonohydrat Magnesiumstearat Maisstivelse Makrogol Jernoksid (bare i 16mg tabletter)	PVC/PVDC blisterpakninger
Atacand 16mg tabletter, udrasjert Astra Zeneca			
Cozaar 12,5 mg tabletter, filmdrasjert MSD	Losartankalium	Cozaar 12,5 mg og 50 mg inneholder kalium i følgende mengder: henholdsvis 1,06 mg og 4,24 mg, Mikrokrystallinsk cellulose Laktosemonohydrat Pregelatinisert maisstivelse Magnesiumstearat Hyprolose Hypromellose Karnaubavoks Titandioksid Cozaar 12,5 mg tabletter inneholder også indigokarmin aluminum lake	PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie
Cozaar 50 mg tabletter, filmdrasjert MSD			
Cytotec 0,2 mg tablett, udrasjert Pfizer	Misoprostol	Metylhydroksypropylcellulose Mikrokrystallisk cellulose Natriumkarboksymetylstivelse Hydrogenert ricinusolje	Aluminiumsbliester

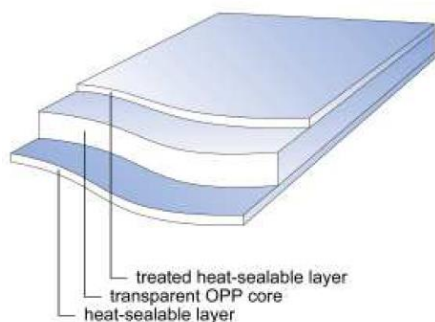
<p>Diovan 80 mg tabletter, filmdrasjert Novartis</p>	<p>Valsartan</p>	<p><u>Tablettkjerne:</u> Mikrokrystallinsk cellulose, Krysspovidon type A Kolloidal silika Vannfri Magnesiumstearat <u>Filmdrasjering:</u> Hypromellose Titandioksid Makrogol 8000 Rødt jernoksid Gult jernoksid</p>	<p>PVC/PVDC med aluminiumsfolie.</p>
<p>Losec MUPS 10 mg enterotabletter med filmdrasjering i overflaten Astra Zeneca</p>	<p>Omeprazol</p>	<p>Mikrokrystallinsk cellulose Glyserylmonostearat 40-55 Hydroksopropylcellulose Hypromellose Magnesiumstearat Metakrylsyrekopolymer- etylakrylatkopolymer (1:1) dispergering 30 % Sukkerkuler Syntetisk parafin(NF) Makrogol (polyetylen glykol 6000) Polysorbat 80 Krysspovidon Natriumhydroksid (for pH- justering) Natriumstearylfumarat Talkum Trietylsitrat Jernoksid Titandioksid</p>	<p>HDPE-flaske med tettsittende skrulokk av polypropylen- utstyrt med tørkemiddelkapsel</p>
<p>Losec MUPS 20 mg enterotabletter med filmdrasjering i overflaten Astra Zeneca</p>			
<p>Nexium 20 mg enterotabletter med filmdrasjering i</p>	<p>Omeprazol</p>	<p>Mikrokrystallinsk cellulose (E 460) Glyserolmonostearat 40-55</p>	<p>Hvite polyetylenbok med barnesikkert lokk</p>

<p>overflaten Astra Zeneca</p>		<p>Hydroksypropylcellulose Hypromellose Magnesiumstearat (E 572) Metakrylsyre etylacrylat kopolymer (1:1) dispersjon 30 %</p>	<p>inkludert tørremiddel</p>
<p>Nexium 40 mg enterotabletter med filmdrasjering i overflaten Astra Zeneca</p>		<p>Syntetisk paraffin Makrogol Polysorbat 80 Krysspovidon Natriumstearylfumarat Sakkarose Maisstivelse Talkum(E 553b) Trietylsitrat Fargestoff: Jernoksid (20mg og 40 mg tabletter: rød-brun; 20 mg tabletter: gul) (E 172) Titandioksid (E 171)</p>	
<p>Orfiril Retard 300 mg depottablett Desitin</p>	<p>Natriumvalproat</p>	<p><u>Tablettkjerne:</u> Kalsiumsulfat hemihydrat, Kalsiumbehenat Talkum Metakrylsyreetylakrylatkopolym er (1:1) dispersjon Metylert kolloidal vannfri silika, Gelatin. <u>Drasjering:</u> Metakrylsyreetylakrylatkopolym er (1:1) dispersjon Talkum Triacetin Titandioksid Makrogol.</p>	

Orfiril 150 mg enterotablett Desitin	Natriumvalproat	<u>Tablettkjerne:</u> Metylert kolloidal vannfri silika, Kalsiumbehenat Talkum Gelatin.	Glass boks med plast lokk.
Orfiril 300 mg enterotablett Desitin		<u>Drasjeringslag:</u> Polymetaakrylsyre kopolymer Talkum Triacetin Titandioksid, Makrogol polysorbat 80 Natriumlaurylsulfat.	PH-HD plastboks med barnesikkert lokk
Orfiril 600 mg enterotablett Desitin			
Renvela 800 mg tabletter,filmdrasjert Genzyme	Sevelamerkarbonat	<u>Tablettkjerne:</u> Mikrokrystallinsk cellulose Natriumklorid Sinkstearat <u>Filmdrasjering:</u> Hypromellose (E464) Diacetylte monoglyserider <u>Blekk til trykking:</u> Jernoksid, svart (E172) Propylenglykol Isopropylalkohol Hypromellose (E464)	HDPE-flasker med polypropylenkork og induksjonsforsegling (folie).
TrioBe tabletter, udrasjert Recip	Folsyre 0,8 mg, cyanokobalamin 0,5 mg, pyridoksinhydroklorid 3,0 mg.	Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat Mikrokrystallinsk cellulose Natriumstivelseglykolat Magnesiumstearat Vannfri kolloidal silika	Hvit plastbeholder av HDPE (polyetylen)

3.2 EMBALLASJE

Posematerialet brukt ved pakking av endoserer illustrert i Figur 6. Filmen består av en polypropylenkjerne mellom et indre og ytre forseglbart lag.



Figur 6 Polypropylen film brukt i poser for endoselagring (Swisslog)

3.3 KJEMIKALER

3.3.1 Kjemikaler brukt i fysikalske analyser

- 1) di-Natriumhydrogenfosfat-dihydrat, Merck, Darmstadt, Tyskland, Lot nr: K25475880
- 2) Citronsyre-Monohydrat, Merck, Darmstadt, Tyskland. Lot nr :K12800344
- 3) Silica gel, BHD Prolabo®, Leuven, Belgia, Lot nr: 11G110019
- 4) 10 M Saltsyre (konsentrert HCl) 37 % Saltsyre.

3.3.2 Kjemikaler brukt i HPLC-analyse

- 1) 2-Bromoacetaphenone (Phenacyl bromid), Fluka, Gallen, Sveis, Lot nr: BCBG9218V
- 2) Na kaproat, Sigma, St Louis, USA, Lot nr: SLBB9077V

- 3) Triethylamin, Sigma, Diegem, Belgia, Lot nr: STBD4118V
- 4) Natrium valproate, Sigma, Shanghai China, Lot nr: SLBG7452V
- 5) Metanol, Rathburn, Walkerburn, England, K.nr. 311304
- 6) Aceton, Sigma, Steinheim, Tyskland, K.nr. 310305
- 7) Acetonitril, Sigma, Steinheim, Tyskland, K.nr. 308306

3.4 LØSNINGER

3.4.1 Løsninger brukt for fysikalske analyser

Tabell 4 Løsninger for testing av henfallstid

Ferdig løsning	Innhold	Mengde
0,1 M HCl	10 M HCl Milli-Q-vann	0,01 ml Ad 1,0 L
di-Natriumhydrogenfosfat-dihydrat (71,5 g/L)	di-Natriumhydrogenfosfat-dihydrat Milli-Q-vann	71,5 g 1,0 L
Citronsyre-Monohydrat (21,0 g/L)	Citronsyre-Monohydrat Milli-Q-vann	21,0 g 1,0 L
Fosfatbuffer pH 6,8(1L)	di-Natriumhydrogenfosfat-dihydrat (71,5 g/L) Citronsyre-Monohydrat (21,0 g/L)	227 ml 773 ml

3.4.2 Løsninger brukt for HPLC analyse

Tabell 5 Løsninger brukt ved HPLC-analyse

Ferdig løsning	Innhold	Mengde
Mobilfase	Acetonitril	50 deler
	Metanol	20 deler
	Milli-Q-vann	30 deler
Aceton:vann 45:55	Aceton	45 deler
	Milli-Q-vann	55 deler
Aceton:vann 72,5:27,5	Aceton	72,5 deler
	Milli-Q-vann	27,5 deler
Injeksjonsvæske	Acetonitril	40 deler
	Metanol	10 deler
	Milli-Q-vann	50 deler
Phenacyl bromid (PAB) 12,8 mg/ml	Phenacyl bromid	128 mg
	Aceton	Ad 10,0 ml
Triethylamin (TEA) 10 mg/l	Triethylamin	50 mg
	Aceton	Ad 5,0 ml
Internstandard (IS) Natrium kaproat 200 mg/ml	Na Kaproat	20,0 mg
	(Aceton: vann) 45:55	50 ml
	Aceton	Ad 100 ml
Standardløsning(SL) Valproinsyre 2,5 mg/ml	Na Valproat	72,03 mg
	(Aceton: vann) 45:55	Ad 25 ml
Fortynnet standardløsning Valproinsyre 250 µg/ml	(SL)	1 ml
	Aceton	Ad 10 ml
Stamløsning Valproinsyre 500 µg/ml	(SL) Valproinsyre 2,5 mg/ml	2 ml
	Aceton	Ad 10 ml
Stamløsning Na kaproat 500 µg/ml	Na kaproat	15mg
	(Aceton: vann) 45:55	15 ml
	Aceton	Ad 30 ml

Tabell 6 Løsninger brukt ved validering av linearitet av standardløsning, natriumvalproat

Ferdig løsning	Innhold	Mengde
Løsning 1 Valproinsyre 500 µg/ml	Phenacyl bromid (PAB) TEA IS Valproinsyre 500 µg/ml (Stamløsning)	50 µl 50 µl 1 ml 1ml
Løsning 2 Valproinsyre 400 µg/ml	PAB TEA IS Stamløsning Aceton	50 µl 50 µl 1 ml 800 µl 200 µl
Løsning 3 Valproinsyre 300µg/ml	PAB TEA IS Stamløsning Aceton	50 µl 50 µl 1 m 600 µl 400l µl
Løsning 4 Valproinsyre 250µg/ml	PAB TEA IS Stamløsning Aceton	50 µl 50 µl 1 ml 500 µl 500 µl
Løsning 5 Valproinsyre 200µg/ml	PAB TEA IS Stamløsning Aceton	50 µl 50 µl 1 ml 400 µl 600 µl
Løsning 6 Valproinsyre 100µg/ml	PAB TEA IS Stamløsning Aceton	50 µl 50 µl 1 ml 200 µl 800 µl
Løsning 7	PAB	50 µl

Valproinsyre 75µg/ml	TEA	50 µl
	IS	1 ml
	Stamløsning	150 µl
	Aceton	850 µl

Tabell 7 Løsninger for validering av linearitet av internstandard, natriumkaproat

Ferdig løsning	Innhold	Mengde
Løsning 1	PAB	50 µl
Natrium kaproat 300 µg/ml	TEA	50 µl
	SL	1 ml
	Stamløsning (IS)	600
	(Aceton:vann) 72,5:27,5	400
Løsning 2	PAB	50 µl
Natrium kaproat 250µg/ml	TEA	50 µl
	SL	1 ml
	Stamløsning (IS)	500 µl
	(Aceton:vann) 72,5:27,5	500 µl
Løsning 3	PAB	50 µl
Natrium kaproat 200µg/ml	TEA	50 µl
	SL	1 ml
	Stamløsning (IS)	400 µl
	(Aceton:vann) 72,5:27,5	600 µl
Løsning 4	PAB	50 µl
Natrium kaproat 100 µg/ml	TEA	50 µl
	SL	1 ml
	Stamløsning (IS)	200
	(Aceton:vann) 72,5:27,5	800
Løsning 5	PAB	50 µl
Natrium kaproat 75 µg/ml	TEA	50 µl
	SL	1 ml
	Stamløsning (IS)	150 µl
	(Aceton:vann) 72,5:27,5	850 µl

Tabell 8 Løsninger for kvantitativ analyse av valproat i Orfiril tabletter

Ferdig løsning	Innhold	Mengde
Prøve 1 (2,5 mg/ml valproat)	Tablett pulver (Aceton:vann)45:55	0,3969 g Ad 100 ml
Prøve 2 (250 µg/ml valproat)	Prøve 1 Aceton	1 ml Ad 10 ml

3.5 INSTRUMENTER OG UTSTYR

3.5.1 Instrumenter brukt i fysikalske analyser

a) Analysevekt

AG204 DeltaRang®, Mettler Toledo, Greifensee ,Sveis

b) Apparat for testing av slitetap

ERWEKA SG 60-1, Getriebe, Tyskland og TAD 68825, ERWEKA®GmbH Heusenstamm, Tyskla

c) Apparat for testing av henfallstid

ZT 3-2,WO-L-225, ERWEKA®GmbH Heusenstamm Tyskland og

ZT 121,ERWEKA®GmbH Heusenstamm, Tyskland

d) Apparat for måling av bruddstyrke

TBH 125, ERWEKA®GmbH Heusenstamm, Tyskland

e) Spektrofotometer (Fargemåler)

MINOLTA Spectrophotometer, Modell CM-3500d , MINOLTA Co LTD, Tokyo, Japan

f) Magnetrører

IKA ®RO5, Staufen, Tyskland.

g) pH-meter

MP220, MettlerToledo, Greifensee, Sveits

h) Destillertvann system

Aquatron A4S, Bibby, Storbritannia

3.5.2 Instrumenter brukt i HPLC analysen

a) HPLC Shimadzu

Systemet består av følgende utstyr der alle enheter er fra Shimadzu corp., Kyoto, Japan:

Degasser:	Shimadzu DGU-20A5
Pumpe:	Shimadzu LC-20AD
Autosampler:	Shimadzu SIL-20AC
Kolonneovn:	Shimadzu CTO-20AC
Detektor:	Shimadzu SPD-M20A Diode Array
Kommunikasjonsmodul:	Shimadzu CBM-20A
Programvare:	Shimadzu LC solution

b) Kolonne

Discovery® HS C18,25 cm-4.6 mm, 5 µm, Supelco, Bellefonte ,USA

c) Ultralydbad

Model Branson 5510, Branson Ultrasonics b. v., Soest, Nederland

d) Pipetter

Gilson Microman® M1000, Rang 100-1000µl, Gilson SAS, Villiers-Bel, Frankrike

Gilson finnpipete, Pipetman®L P1000 L, Rang 100-1000µl, Gilson SAS, Villiers-Bel, Frankrike

Labsystems finnpipete, Digital B08350, Range 40 -200 µl, Labsystems Ltd.Oy, Vantaa, Finland

e) Pippetespisser

Gilson CP1000 (1000µl), Rang 100-1000µl, Gilson SAS, Villiers-Bel, Frankrike

Gilson Diamond D 1000(1000µl), Rang 100-1000µl, Gilson SAS, Villiers-Bel, Frankrike

Labsystems finntip universal, Range 0, 5 -300 µl, Labsystems Ltd. Oy, Vantaa, Finland

f) Filter 0,2 µm

GH Polypro, Hydrophilic polypropylene Membrane filter, 47 mm, 0,2µm, Pall Corporation, Michigan, USA

g) Magnetrorer

Rct BASIC, IKA®, Staufen Labortechnik, Staufen, Tyskland

IKA® RET BASIC C Labortechnik, Staufen, Tyskland

h) Kjøleskap

Bosch Cooler, Robert Bosch Hausgeräte GMBH, Stuttgart, Tyskland

i) Vannbad

Grant SBB28, Grant Instrument Ltd, Cambridge, England

j) Sentrifuge

Megafuge® 1.0, Heraeus instruments GmbH, Hanau, Tyskland

k) Reagensrør

Reagensrør, Soda glass med rundt ende, 100 x 16 x 0,8-10 mm, WMR, Tyskland

l) Varmeskap

Heraeus D63450, Type T 6030, Heraeus, Tyskland

m) Klimaskap

Binder KBF 720 S No. 12-19315 Binder GmbH, Uttlingen, Tyskland

Binder KBF P 240 No. 12-08146 Binder GmbH, Uttlingen, Tyskland

n) Whirlimixer

WM/220/SC/P, Fisons Scientific Apparatus, Leicestershire, England

o) Analysevekt

Sartorius CPA225D-0CE, Range 0, 01-220g, Sartorius GmbH Analytic, Goettingen, Tyskland

p) Milli-Q-vannrensesystem

Milli-Q® Direct 8, Milipore S. A., Molsheim, Frankrike

3.5.3 Instrumenter brukt i endoseproduksjon

a) Endosemaskin: PillPickssystem består av flere komponenter som er beskrevet i forkortelser og definisjoner, Swisslog Italia S.p.A, Modena, Italia

b) Posematerialet: Swisslog polypropylen film. Pakke materialet pakket i roll med 75 mm brede og 240 m lengde, Swisslog Italia S.p.A, Modena, Italia

4 METODER

4.1 Produksjon av prøver

Ompakking av de ulike preparatene til endoser ble utført i SwissLog PillPick system ved Sykehusapoteket Lørenskog. Preparatene ble ompakket fra originalemballasjen til naken tablett PillBoxendoser etter sykehusapotekets prosedyrer. Det ble arbeidet i renrom klasse D i henhold til GMP. Naken tablett oppbevart som bulk i PillBox ved Sykehusapoteket Lørenskog ble også undersøkt.

Fra PillBox med tablett ble det produsert endoser i Swisslog endoseanlegg (Figur 3). Overføring fra originalemballasje til PillBox ble utført i renrom klasse D.

Alle tabletter fra samme preparat hadde samme batchnummer.

Følgende prøver ble produsert

- a) Endoser produsert i løpet av to dager før fraktet i en tett plastboks til oppbevaring i klimaskap.
- b) Endoser til oppbevaring i Drugnest.
- c) Overføring av ca 300 tabletter i bulk oppbevart mørkt ved RT i PillBox ved Sykehusapoteket Lørenskog..
- d) Referanseprøver; Tabletter i forseglet originalemballasje med samme batch som prøvene.
- e) Silikagranulater i endose.
- f) Tomt posemateriale

4.1.1 Endoseproduksjon

Fylling av naken tablett i PillBox: Tabletter og kapsler som skal pakkes i endoser må fylles først i en PillBox beregnet på pakking av naken tablett og kapsler. Pillbox er illustrert i Figur 7. PillBox er merket med følgende informasjon om preparatet: Navn, styrke, virkestoff, batch nummer og holdbarhet som avleses av endose pakkemaskinen.



Figur 7 PillBoks til bruk for tabletter og kapsler der innsiden har direkte produktkontakt

Fylleprosessen skjer i henhold til GMP i renrom klasse D. Tablettene om pakkes til PillBoks på flere måter i renrommet. De tablettene som kommer i en boks helles direkte i kanisteren. Tabletter som kommer i blisterpakninger blir enten kuttet med blisteren på i maskinen eller trykket ut av blisteren med hånd. Det foretas en farmasøytisk vurdering om hvordan hvert enkelt preparat kan håndteres. Det utarbeides en produksjonsforskrift og en prøveproduksjon for hvert preparat som godkjennes av kontrollfarmasøyt.



Figur 8 Renrommet hvor tablettene tas ut fra den originale emballasjen og pakkes i PillBoks

Oppbevaring av PillBox: Ferdig kontrollerte PillBox oppbevares i et robotlager (Box Picker) ved RT (15-25 C) før de pakkes i maskinen som endoser.

Pakking av endoser i Pillpick system: PillBox settes i maskinen for endoseproduksjon. Maskinen leser informasjon om preparat, batch osv og starter produksjonen. En og en tablett suges opp ved bruk av vakuum og slippes i endoseposen. Endosene lukkes og forsegles.

Endosene merkes med følgende informasjon om preparatet: Navn, styrke, virkestoff, holdbarhet, batch nr og viktig oppbevaringsbetingelser. For produkter som kan pakkes som naken tablett settes holdbarhet på 6 måneder etter anbrutt iht tilvirkningsforskriften. Endosenes holdbarhet er avhengig av når de blir pakket i etterkant av dette. Endoser får samme holdbarhetsdato som tablett i PillBox.. For å kunne pakke fuktfølsomme endoser må det i forkant innhentes dokumentasjon om holdbarhet som kan støtte opp om pakking av naken tablett. Fuktfølsomme endoser har 90 dagers holdbarhet når det foreligger dokumentasjon for dette.

4.2 Analysemetoder

4.2.1 Massevariasjon

Test av massevariasjon ble utført etter Ph.Eur 2.9.5 -Uniformity of mass.

Til hver test ble det tatt ut 20 tilfeldige tabletter fra hvert preparat og disse ble veid enkeltvis. Gjennomsnittsvekten for de 20 tablettene og standardavvik ble beregnet. Variasjonen og gjennomsnittet ble sammenlignet med kravet i Ph.Eur. Og tidligere analysepunkter.

4.2.2 Henfallstid

Test for henfallstid ble utført etter Ph.Eur 2.9.1 - Disintegration test A.

Testen ble utført på et apparat (ZT 3-2, WO-L-225, ERWEKA) som er beskrevet i Test A i farmakopeen. Testen bestemmer hvor lang tid det tar før tablettene henfaller når de plasseres i en væske. Seks tilfeldige tabletter fra hvert preparat ble testet i apparatet når alle tablettene hadde henfalt ble tiden registrert.

Udrasjerte og filmdrasjerte tabletter ble testet i destillertvann.

Enterodrasjerte tabletter ble testet 2 timer i 0,1 M HCl og deretter i fosfatbuffer med pH 6,8.

Apparatet var ikke egnet for fem preparater på grunn av størrelse og type formulering. Disse ble testet for henfall i begerglass. Et 250 ml begerglass ble fylt med destillert vann med rom temperatur. Tre tabletter av hvert preparat ble lagt i begerglass med lett omrøring, tiden da alle tabletter hadde henfalt ble registrert.

4.2.3 Slitetap

Test for slitetap ble utført etter Ph.Eur 2.9.7 - Friability of uncoated tablets.

Testen viser hvor mye av tablettmassen som slites av under mekanisk påvirkning.

En tablettmengde som tilsvarer ca. 6,5 g ble veid. Tablettene ble plassert i apparatet (ERWEKA SG 60-1, Getriebe) og ble utsatt for 100 omdreininger. Tablettene ble deretter veid og differansen i prosent av utgangsvekten ble beregnet.

4.2.4 Bruddstyrke

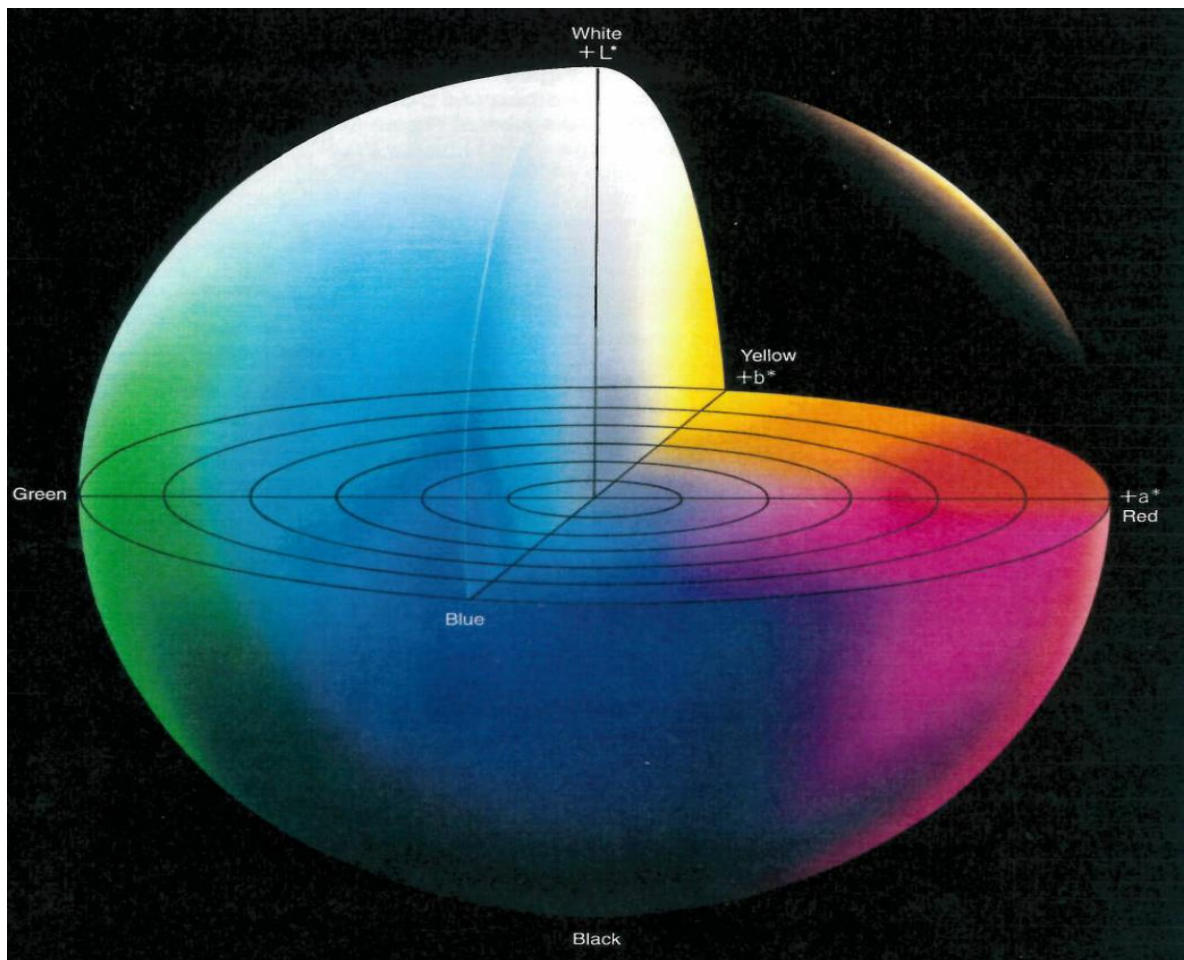
Test for bruddstyrke ble utført etter Ph.Eur 2.9.8 Resistance to crushing.

10 tabletter testes i apparatet (ERWEKA SG 60-1, Getriebe) som måler kraften som fører til brudd i tablettene. Det er ikke krav til geometrien men tablettene ble satt på samme måte hver gang. Apparatet som ble brukt i oppgaven kan måle opptil 300 Newton.

4.2.5 Fargemåling

Måling av de ulike fargeparameterne.

Fargen til tablettene ble målt ved bruk av en fargemåler(Spectrophotometer, CM-3500d , MINOLTA Co LTD). De viktigste parametere som ble målt er fargetoner og lyshetsgrad.



Figur 9 Apparatet som ble brukt i oppgaven måler den såkalte Lab fargeskalaen (MINOLTA, 1998)

Fargemåleren analyserer farge ut fra den såkalte Lab-skalaen og aksene L, a og b.

I Lab-fargeskalaen står de ulike leddene for:

L= Er mål på "lyshet". Skalaen går fra 100 til 0 hvor 100 er hvit og 0 er svart.

a= Rød-grønnskala. Når verdien går mot +a blir fargen rødere og når den går mot -a blir fargen grønnere.

b=Blå-gulskala. Når verdien går mot +b blir fargen gulere og når den går mot - b blir fargen blåere.

ΔE^*_{ab} = Gir et mål på endring i farge og er beregnet ut fra formelen:

$$\underline{\Delta E^*_{ab}} = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

Verdien angir endring i fargeparametere mellom to målinger for de tre parameterne samlet.

Fargemåling i praksis

3 tabletter fra hvert preparat ble tatt ut fra nyåpnet emballasje. Fargen til hver tablett ble målt 3 ganger. Tabletten ble målt en gang i midten på den ene siden og ble deretter snudd til andre siden og målt i midten igjen. Den ble flyttet litt og også målt på kanten. Instrumentet beregnet gjennomsnittet av de 3 målingene. Tre forskjellige tabletter fra hvert preparat ble målt på denne måten. Følgende parameter ble registrert: L, a og b (hhv lyshet, rødgrønn-farge og blågul-farge).

Data fra 0-prøver ble lagret i apparatet. De endosepakkede tablettene og tabletter fra PillBoxe ble testet på samme måte etter oppbevaring ved varierende forhold i varierende tidsrom. Fargeendringer hos endosepakkede tabletter og tabletter fra PillBox ble sammenlignet med 0-prøvene. Delta verdiene (ΔE^*ab) ble beregnet av instrumentet. Nye tabletter fra original emballasje ble også testet etter 3 måneder på samme måte.

4.2.6 Visuell kontroll

Alle tablettene ble undersøkt visuelt med tanke på eventuelle endringer i utseende. De ble sammenlignet med nye tabletter fra nyåpnede forpakninger. Det ble tatt bilde av tabletter med synlige endringer i utseende.

4.3 HPLC

Til bestemmelse av valproinsyre og dets korresponderende natriumsalt i farmasøytiske formuleringer ble brukt en HPLC-metode som tidligere er publisert av (Lau-Cam, 1997).

4.3.1 Beskrivelse av metoden

Natrium kaproat ble brukt som intern standard. Før analysen ble natriumvalproat og natriumkaproat derivatisert til phenacyl valproat og phenacyl kaproat ved tilsetning av phenacyl bromid sammen med triethylamine i aceton før henstand i vannbad (50 °C) i 2 timer. Arealforholdet mellom prøven og intern standard ble brukt som mål ved kvantitativ analyse.

Tabell 9 Betingelser for HPLC analyse av natriumvalproat

	Litteraturmetode (Lau-Cam, 1997)	Metode undersøkt i Oppgaven
Kolonne	Microsorb-MV, C-18,250 mm-4.6 mm, 5 µm(Rainin)	Microsorb-MV, C-18,250mm-4.6 mm, 5 µm
Mobilfase	Acetonitril:methanol:vann (50:20:30)	Acetonitril:methanol:vann (50:20:30)
Væskeshastighet	2 ml/min	2 ml/min
Deteksjonsbølgelengde	245 nm	245 nm
Temperatur	Romtemperatur (ambient)	Romtemperatur (ambient)
Injeksjon volum	50µl	50µl
Injeksjonsvæske	Ukjent	Acetonitril:methanol:vann (40:10:50) 250 ml
Skyllevæske pumpe:	Ukjent	10 % metanol i Mili-Q-vann
Analysetid	Ukjent	20 min
Retensjonstid Kaproat(IS)	4,45 min	5,33 min
Retensjonstid Valproat	8,48 min	10,25 min

4.3.2 Pipetteringsteknikk

To typer pipettespisser ble testet for bruk i oppgaven, Finpipetter og pipettespisser med stempel i spissen(grunnen var bruk av lavviskøs aceton som fortynningsmiddel).

4.3.3 Prøveopparbeidelse for Orfiril tabletter

20 tabletter av Orfiril 300 mg entero tabletter ble veid nøyaktig. Tablettene ble revet til finpulver ved bruk av morter og pistill.

- En tablettmasse (396 mg) som tilsvarer 250 mg Na valproat ble veid nøyaktig.
- Mengden ble overført til en 100 ml målkolbe, tilsatt 50 ml aceton:vann (45:55) og blandet godt.
- Løsningen ble satt på ultralydbad i 10 minutter.

- Det ble tilsatt (aceton:vann 45:55) ad100 ml.
- Løsningen ble blandet godt og raskt overført til et glassrør.
- Glassrørene ble sentrifugert i 5 minutter (4000 rpm).
- 1 ml av den sentrifugerte løsningen ble fortynnet 10 ganger med aceton.
- Det ble tilsatt deprivatiserings reagens (50 µl phenacyl bromid (PAB)12,8 mg/ml og 50 µl triethylamin (TEA)10 mg/l) og internstandard og løsningen ble satt på vannbad.

4.3.4 Validering

Innholdet i tre pulvermengder ble bestemt på hver av 3 dager.

Det ble laget en standard kurve med 3 konsentrasjoner av valproinsyre. Standard kurven ble analysert parallelt med prøvene. Konsentrasjonen ble fordelt som følger: 100 µg/ml, 250 µg/ml og 400 µg/ml.

4.4 Statistisk verktøy

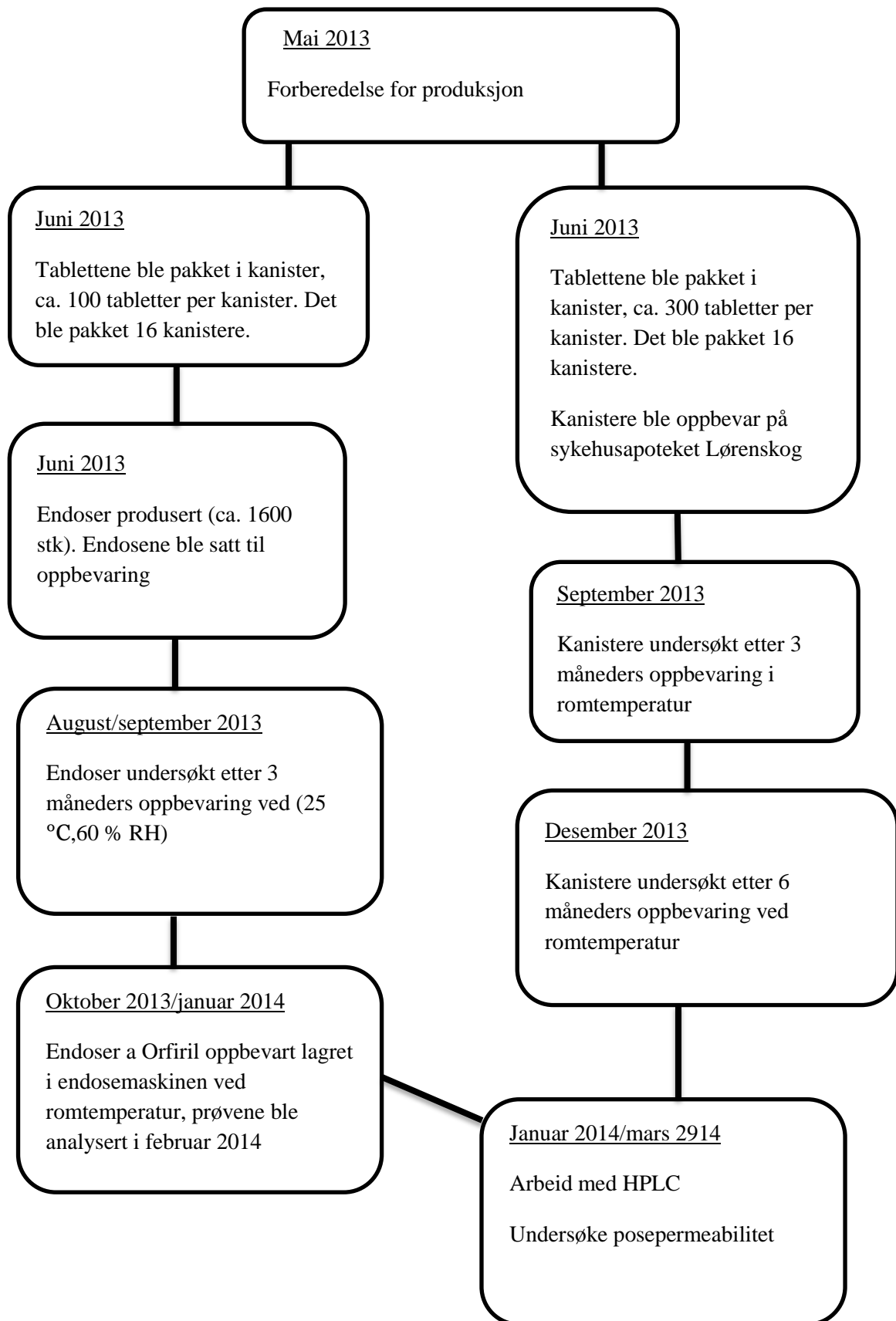
Det ble brukt statistiske verktøy som F-test og t-test for å analysere resultatene.

F-test: $p < 0,05$ ville tolkes som en statistisk signifikant endring i variansen.

t-test: Det ble alltid gjennomført tosidig t-test. Resultatet fra F-testen ble brukt til å bestemme om testen skulle tas med likt eller ulikt varians.

En $p < 0,05$ vil det indikere statistisk signifikant forskjell mellom resultatene

5 FORSØKSOPPSETT



0-prøver: Alle preparatene ble ved oppstart (i juni) undersøkt med de fysikalske testene som er beskrevet i kapittel 3.2. Resultatene utgjorde 0-prøver i studien. Alle resultater fra senere undersøkelse av endoser og PillBox ble sammenlignet med 0-prøvene. Tablettene som ble brukt som 0-prøver ble tatt ut fra originalemballasjer etter anbrutt og hadde samme batch som prøvene som ble lagret.

5.1 Prøver

Opplæring i endoseproduksjon og bestilling av preparater foregikk i perioden januar-april 2013. Etter ferdig kvalifisering av studenten i sykehusapoteket Lørenskog startet produksjon av kanistere og endoser som beskrevet i kap.4.1.

I begynnelsen av juni 2013 ble det produsert ca.100 endoser av hvert preparat, til sammen ca.1600 endoser. Endoser ble produsert fra PillBox innen 2 dager etter anbrutt av originalemballasjer. Disse prøvene ble oppbevart i klimaskap med 25° og 60 % RH i 3 måneder.

Det ble også produsert én PillBox av hvert preparat, med ca.300 tabletter i hver PillBox, for langtids stabilitetsundersøkelse. PillBoxne ble fylt rett etter anbrudd av originalemballasjer.

Det ble produsert endoser av Orfiril 300 mg enterotabletter og Orfiril 300 mg Retard i november 2013. Prøvene ble oppbevart i endosemaskinen (Drugnest) i 3 måneder i romtemperatur, hvor alle andre endoser som produseres også oppbevares.

5.2 Lagringsstudie av endoser i klimaskap

Endosene ble oppbevart mørkt i klimaskap ved 25 °C og 60 % RH i 3 måneder. Disse forholdene ble valgt basert på ICHs retningslinjer for stabilitetsstudier (ICH, 2003).

Endosene ble hengt opp på en tråd slikt at luft kunne bevege seg fritt rundt dem (Figur 10) Dette er worst case betingelser, da endosene henger tetsammen på pinner inne i endose pakkemaskinen.



Figur 10 Endosene oppbevart i klimaskap ved 25 °C og 60 % RH i 3 måneder

5.3 Lagringsstudie av PillBox i romtemperatur

PillBoxne ble fylt med Ca. 300 tabletter og ble oppbevart mørkt i skuffer i produksjonsrommet på Sykehusapoteket Lørenskog (Figur 11). Det ble tatt ut prøver etter oppbevaring ved romtemperatur (15-25 C) i 3 måneder og 6 måneder. Produksjonsrommet har elektronisk temperaturovervåking. Temperatur målinger for produksjonsrommet på Sykehusapoteket Lørenskogs i periode august-november 2013 er vist i vedlegg 6.



Figur 11 Kanistere oppbevart på merkede skuffer i produksjonsrom ved sykehusapoteket Lørenskog

5.4 Analyse av endoser

Ved tid 0 og 3 måneder ble alle endosene testet i henhold til testene som er beskrevet i kapittel 4.2. Ut fra resultatet etter analyse av endosene ble et preparat (Orfiril) valgt ut for videre undersøkelse ved bruk av HPLC.

5.5 Analyse av kanister

Ved tid 0, 3 og 6 måneder ble alle preparatene oppbevart i PillBoxe testet i henhold til testene som er beskrevet i kapittel 4.2.

5.6 Test av fuktgjennomtrengelighet av posematerialet

5.6.1 Silikagranulater pakket i endoser

14 g silika ble veid og tørket ved 140 °C i 3 timer. Silikagelen ble fordelt i 24 glassrør hvor 12 inneholdt ca.1g silika og 12 inneholdte ca.100 mg silika. Glassrørene ble tett lukket med plastlokk og parafilm. Glassrørene ble fraktet til sykehusapoteket Lørenskog dagen etter. Innholdet i glassrørene ble manuelt overført til endoser av posematerialet som brukes av Swiss Logg systemet. Endoseposene ble forseglet ved å sveise i maskinen på normal måte.

Det ble fylt 12 poser hver med ca.100 mg silika og 12 andre poser med ca.1g silika. Disse to vektene er basert på de letteste og tyngste tablettene som testes i oppgaven. Den letteste tablett (Cozaar 12,5 mg) veier 0,07796 g ($\pm 0,0008$) og den tyngste tablett (Renvela) veier 1,08119 g ($\pm 0,01328$).

Prøvene med silikagel ble delt i to grupper og oppbevart i klimaskap ved hhv 25 °C, 60 % RH og 25 °C,40 % RH.

5.6.2 Posemateriale uten innhold

Det ble også laget prøver av posematerialet selv, uten innhold. Posene ble klippet til i samme størrelse som endosene. 6 poser ble oppbevart ved (25 °C,60 % RH) og 6 poser ved (25 °C 40 % RH) i én uke. Vekten av posene ble registret før og etter oppbevaring i klimaskapene.

5.7 HPLC forsøk

Orfiril 300 mg entero tabletter ble undersøkt videre ved hjelp av HPLC.

5.7.1 Validering av linearitet

Linearitet av Na valproat

Metodens lineære respons ble undersøkt ved å analysere 7 løsninger av natriumvalproat i et område på 30 til 200 % av konsentrasjonen av fortynnet standardløsningen (250 µg/ml valproinsyre).

Konsentrasjonene ble fordelt som følger: 500 µg/ml, 400 µg/ml, 300 µg/ml, 250 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml og 75 µg/ml. Ved hver konsentrasjon ble en prøve bestemt gjennom tre prøveinjeksjoner. Løsningene ble laget som beskrevet i Tabell 7 i kapitel 3.

Linearitet av Na kaproat

Linearitet av internstandard (IS) ble også undersøkt. Det ble laget 5 løsninger av natrium kaproat i et område på 25 til 150 % av normalkonsentrasjonen av internstandard (200 µg/ml natrium kaproat).

Konsentrasjonen ble fordelt som følger: 300 µg/ml, 250 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml og 75 µg/ml. Løsningene ble laget i følge Tabell 8 i kapitel 3.

5.7.2 Validering av presisjon

Systempresisjon

Systempresisjon ble undersøkt ved å foreta 6 injeksjoner fra samme HPLC-injektorglass som inneholdt prøve med 250 µg/ml (valproat). Det ble brukt en prøve som ble opparbeidet fra Orfiril tabletter. Prøve opparbeidelsen er beskrevet i kapitel 4.3.3. Relativt standardavvik ble beregnet. Et relativt standard avvik på under 1% ansees normalt som akseptabelt (Shabir, 2002)

Interdagvariasjon

Tre prøver som var opparbeidet fra Orfiril tabletter ble analysert hver dag, på hver av tre dager. Gjennomsnittskonsentrasjon av prøvene ble beregnet for hver dag. RSD mellom resultatet på de tre dagene utgjør interdagvariasjonen. Et relativt standardavvik på 3% eller lavere skulle regnes som akseptabelt i denne valideringen (Shabir, 2002).

Intradagvariasjon

Metodens intradagvariasjon ble undersøkt ved å analysere innholdet av natriumvalproat i Orfiriltabletter i prøver som ble opparbeidet og analysert av på hver av tre dager. Det ble laget tre prøver fra en og samme tablettmasse hver dag. Tablettene hadde blitt revet til pulver på forhånd.

RSD mellom prøvene ble beregnet for hver dag. Gjennomsnitt RSD for hver av de 3 dagene ble beregnet og brukt som mål på intradagvariasjon.

En relativ standardavvik på inntil 2 % ville bli ansett som akseptabel (Shabir, 2002)

6 RESULTATER OG DISKUSJON

6.1 Stabilitet av endosepakkede tabletter oppbevart i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder

6.1.1 Visuelt kontroll

Det ble foretatt en visuell kontroll av alle endoser når de ble tatt ut fra klimaskapet etter 3 måneder. Tablettene ble sammenlignet med tabletter fra original emballasje.

Store endringer i farge og utseende ble observert kun hos Orfiril preparatene.

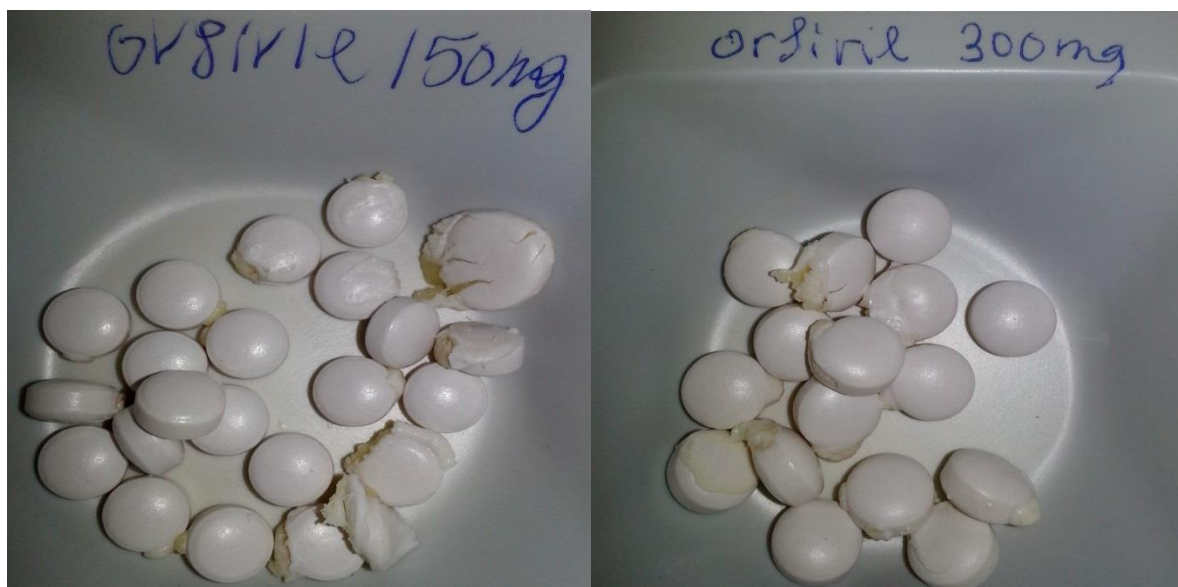
Orfiril 150 mg enterotabletter: 86 tabletter av 100 endoser hadde synlige endring i utseende. Noen hadde blitt helt deformerte og var veldig myke, flere av dem hadde et hull hvor kjerneinnholdet lekket ut fra drasjeringen.

Orfiril 300 mg enterotabletter: 66 tabletter av 100 endoser hadde synlig endring i utseende. Endringene var av samme type som de sett hos Orfiril 150 mg enterotabletter

Orfiril 600 mg enterotabletter: 16 tabletter av 100 endoser hadde synlig endring i utseende. Endringene hos 600 mg tablettene var ikke så store som de sett for andre tabletter med lavere styrker. Endringene var i form av et hull i overflaten hvor tablettkjernen hadde lekket ut. Størrelsen av hullet kunne variere.

Bildene i Figur 12 er av Orfiril enterotablettene 150 mg og 300 mg etter 3 måneders oppbevaring i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH).

Orfiril 300 mg Retard: Lite fargeendring ble observert hos Orfiril 300 mg Retard når tablettene ble sammenlignet med tabletter fra originalemballasje. Tablettene hadde imidlertid blitt noe mørkere.



Figur 12 Orfiril enterotabletter (150 og 300 mg) etter oppbevaring i klimaskap ved (25 °C / 60 % RH) i 3 måneder

6.1.2 Massevariasjon

Tablettene ble testet for massevariasjon etter farmakopetesten som er beskrevet i kapittel 4.2.1.

Alle preparatene med unntak av Orifiril 150 mg enterotabletter holdt kravet til massevariasjon i Ph.Eur.

Gjennomsnittsvekt og standard avvik av 20 tabletter ble beregnet ved tid 0 og etter 3 måneder ved (25 °C / 60 % RH).

Ph.Eur har fastsatt følgende krav: Ikke mer enn to av de individuelle masser avviker fra gjennomsnittlig masse med mer enn det prosentvise avviket vist i tabell 10 og ingen tablett avviker med mer enn den dobbelte prosentandelen.

Tabell 10 Farmakopekrav for massevariasjon

Gjennomsnitt masse	Prosentvis avvik
80 mg eller mindre	10 %
Mer enn 80 mg og mindre enn 250 mg	7,5 %
250 mg eller mer	5 %

Oversikt over resultatet og farmakopekravet er vist i vedlegg 3.

Orfiril 150 mg endoser holdt ikke farmakopekravet. En av tablettene hadde 20 % avvik fra gjennomsnittet.

Selv om de andre tablettene holdt farmakopekravet etter oppbevaring i endoser i klimaskapet ble det funnet statistisk signifikante endringer ved bruk av statistiske verktøyer som F-test og t-test.

Det ble utført en F-test basert på resultatet fra tid 0 og resultater fra endoser. Resultatet for preparater med signifikant endring er vist i tabell 11. For disse preparatene er det en statistisk forskjell i massevariasjon i prøveuttak ved tid 0 og 3 mnd.

Tabell 11 F-test for endosepakke tabletter med signifikant endring ($p < 0.05$) etter lagring ved 25 °C, 60 % RH i tre måneder

Preparatnavn	P-verdi
Atacand 16 mg	0,037
Orfiril 150 mg enterotabletter *	$3,64 \times 10^{-6}$
Orfiril 300 mg enterotabletter	0,0006
Orfiril 600 mg enterotabletter	0,035
Losec 10 mg	0,019

* Holder ikke kravet til massevariasjon i Ph.Eur.

For de andre preparatene var $p > 0,05$.

F-testen forklarer sannsynligheten for at variansen av resultatet fra tid 0 og resultater etter 3 måneder i endoser ikke er signifikant forskjellige. Hvis $P < 0,05$ for et preparat så kan vi si at det har skjedd en statistisk signifikant endring i variansen mellom tablettene selv om de holder farmakopekraven fortsatt.

6.1.2.1 Endring i masse etter oppbevaring i klimaskap ved (25 °C / 60 % RH) i tre måneder

Det ble utført en t-test for vekt av tablettene ved tid 0 sammenlignet med prøver etter 3 måneder i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH).

Et lite p verdi indikerer at det er lite sannsynlighet at resultatene er like.

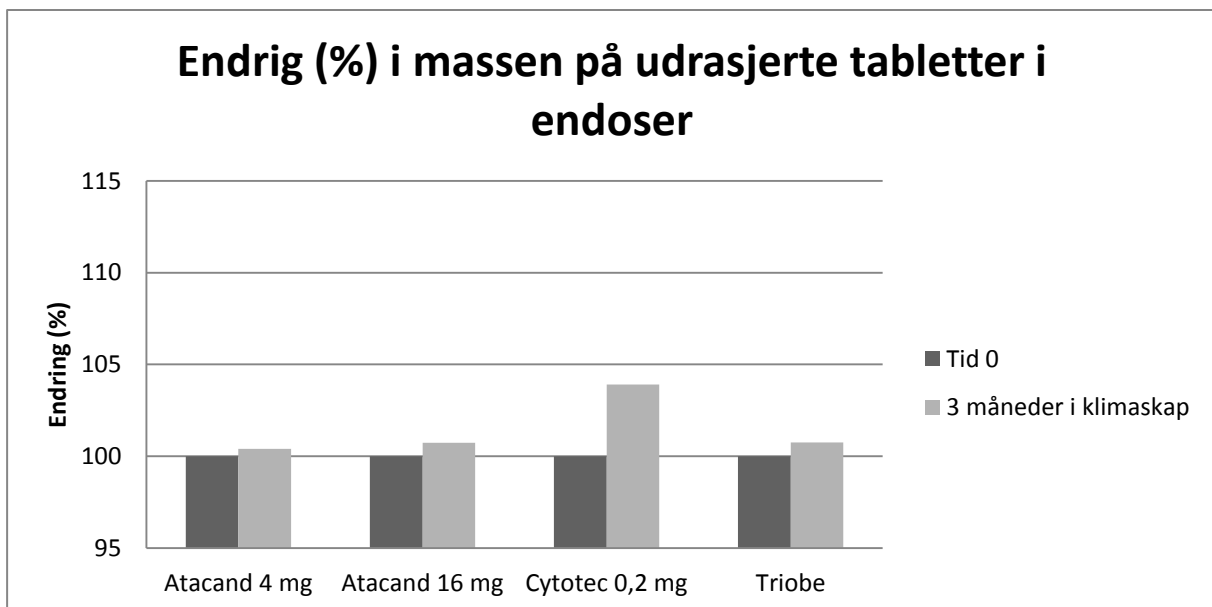
Hvis $p < 0,05$ vil det indikere statistisk signifikant forskjell mellom gjennomsnittlig vekt i de to prøveuttakene ved tid 0 og 3 mnd.

Det ble sett signifikant endringer ($p < 0,05$) i forhold til 0-prøvene hos alle preparatene oppbevart i endoser, bortsett fra Atacand 4 mg ($p = 0,37$).

Endring i massen i forhold til 0-prøvene er illustrert i Figur 13-15. Gjennomsnitt massen og standard avvik for alle preparatene er vist i vedlegg 3.

Resultatene er gruppert etter type drasjering.

Udrasjerte tabletter



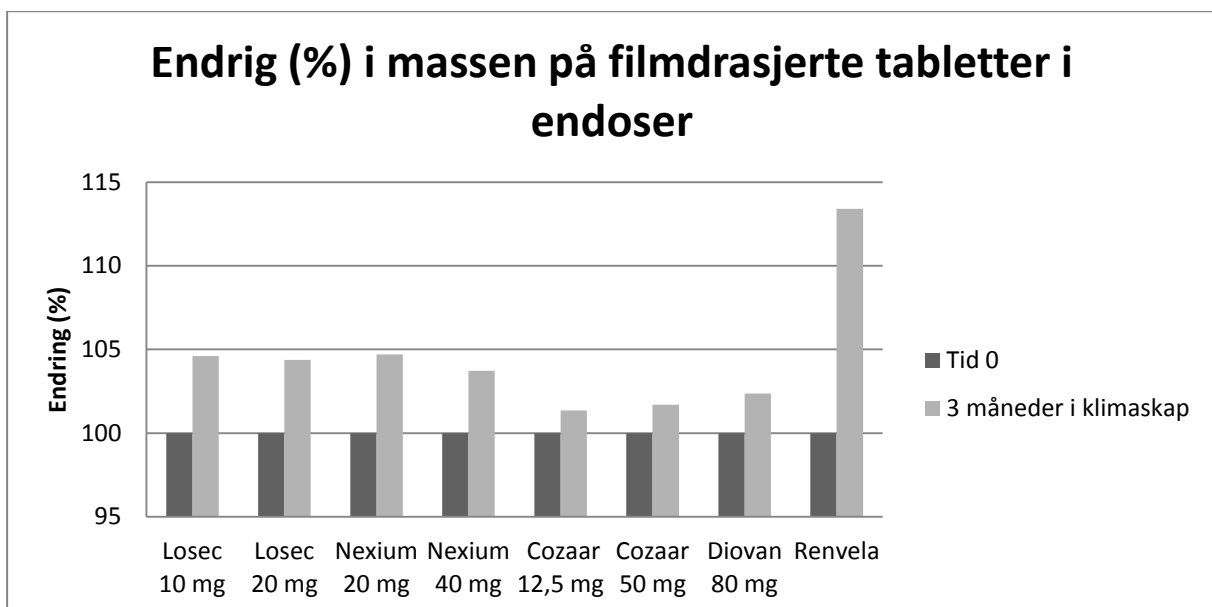
Figur 13 Endring (%) i masse for udrasjerte tabletter etter oppbevaring i klimaskapet i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH. Resultatet er gjengitt som gjennomsnittsvikt av 20 tabletter fra hvert preparat

Udrasjerte tabletter har hatt en liten økning i massen etter oppbevaring i klimaskapet, men var innenfor kravene i Ph,Eur.

Cytotec har hatt den største prosentvis endringen med ca. 4 % økning i gjennomsnittlig vekt. Atacand 4 mg er det eneste preparatet som ikke har hatt signifikante endringer i massen etter oppbevaring i klimaskap.

Atacand 4 mg og Atacand 16 mg inneholder samme hjelpestoffene. Eneste forskjellen er at Atacand 4 mg ikke inneholder jernoksid (B.V., 2014). Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom effekten jernoksid kan ha på formuleringen og fuktopptak. Jernoksid er uløselig i vann og har ikke hygroskopiske egenskaper (Raymond C Rowe, 2009).

Filmdrasjerte tabletter



Figur 14 Endring (%) i masse for filmdrasjerte-tabletter etter oppbevaring i klimaskapet i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH. Resultatet er gjengitt som gjennomsnittsvikt av 20 tabletter fra hvert preparat

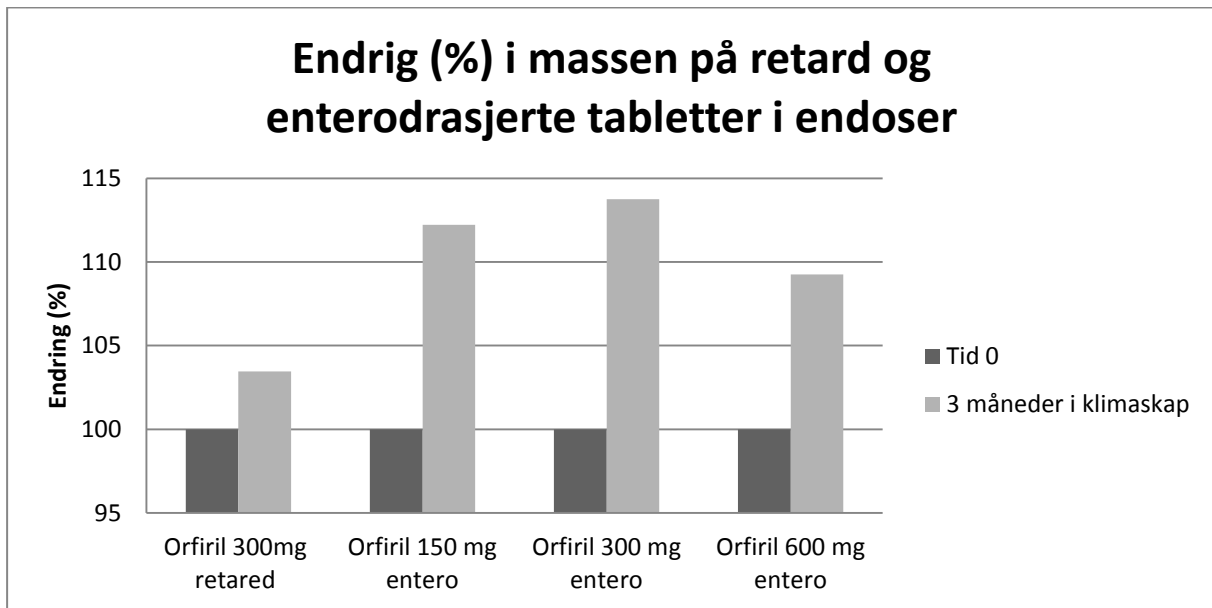
Filmdrasjerte tabletter hadde større endring i masse (%) enn udrasjerte tabletter dette til tross for at filmdrasjering kunne tenkes å beskytte tablettene mot fukt.

Det ble observert en økning i masse hos alle filmdrasjerte tabletter. Men alle holdt kravene i Ph.Eur til massevariasjon. Endringen var størst hos Renvela hvor det ble registrert 13 % økning i massen i forhold til 0-prøvene (Figur 14).

Losec 10mg, Losec 20 mg, Nexium 20 mg og Nexium 40 mg har lik formulering (AstraZeneca, 2014a, 2014b). De har hatt om lag samme økning i masse (3,7-4,7 %).

Cozaar 12,5 mg, Cozaar 50 mg og Diovan 80 mg har hatt liten, men signifikant (t-test) økning i masse (1-2 %).

Retard og enterodrasjerte tabletter (Orfiril-preparater)



Figur 15 Endring (%) i masse for Orfiril tabletter etter oppbevaring i klimaskap i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH. Resultatet er gjennomsnitt vekt av 20 tabletter fra hvert preparat

Alle Orfirilpreparatene med unntak av Orfiril 150 mg entrotabletter holdt kaven i Ph.Eur mht massevariasjon. Figur 15 viser at enterotablettene hadde høyere prosent økning i masse enn Orfiril Retard. Orfiril enterotabletter har hatt synlige endringer i utseende etter oppbevaring i klimaskapet.

En mulig forklaring på den økte massen kan være at tablettene tar opp fuktighet. I en studie som tok for seg stabilitet av Metoprolol ble økning i massen og vanninnholdet av preparatet i en type endose (USP klasse A) undersøkt etter oppbevaring ved 40 °C, 75 % RH (Yang et al., 2010). Det ble funnet at økning i vekt skyldes fuktighet opptak (Yang et al., 2010).

Siden preparatene er hygroskopisk er det viktig å registrere hvor mye fukt som ble absorbert fra omgivelsen. Produsenten sier at preparatet (Orfiril) skal beholdes i eget emballasje for beskyttelse mot fukt (GmbH, 2013a). Natriumvalproat er kjent hygroskopisk stoff (Llewelyn

et al., 2010) Fuktighet kan påvirke kjemisk stabilitet av virkestoffet også. Dette ble ikke undersøkt i denne studien.

I en studie der man så på stabiliteten av natriumvalproattabletter i dosett ble det ved bruk av HPLC funnet at stoffet viste høy kjemisk stabilitet til tross for store fysikalske endringer (Llewelyn et al., 2010). Det ble registrert økning i masse som et resultat av opptak av fuktighet (Llewelyn et al., 2010).

6.1.3 Henfallstid

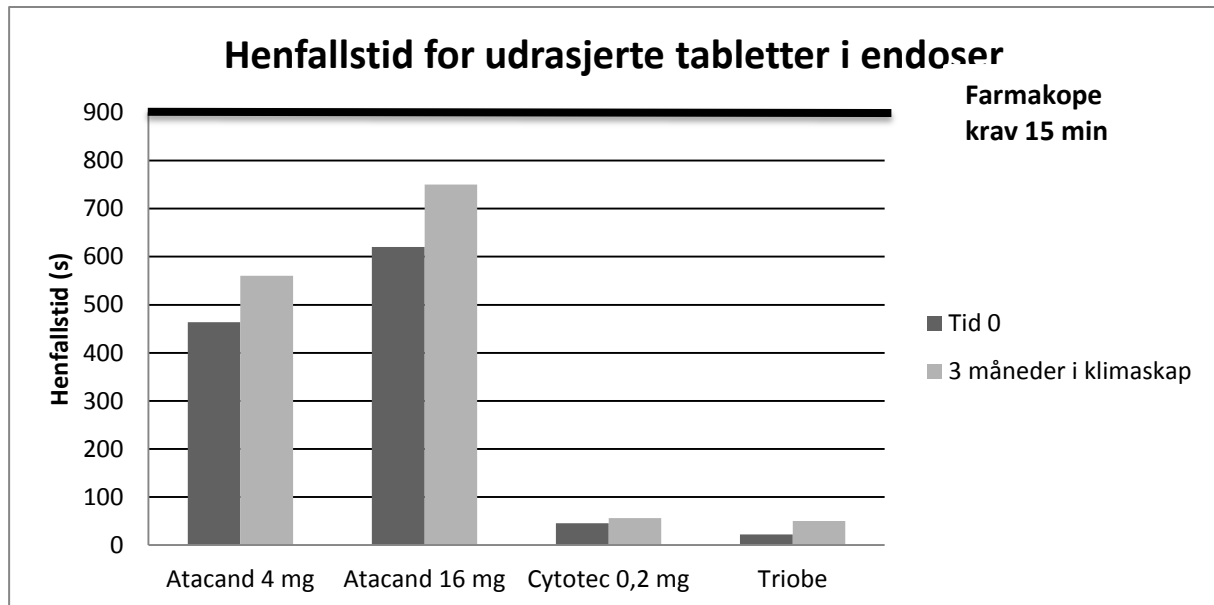
Henfallstiden (disintegration) er definert som den tiden det tar før en doseringsform er brutt opp i granuler under bestemte forhold beskrevet i Ph. Eur.

Farmakopeen har forskjellige krav for henfallstid for preparater med ulike type drasjering (Tabell 12).

Tabell 12 Farmakopekrav for henfallstid. Ph.Eur 2.9.1 - Disintegration test A

Udrasjerte tabletter	Innen 15 minutter i destillertvann 37 °C
Filmdrasjerte tabletter	Innen 30 minutter i destillertvann 37 °C
Enterodrasjerte tabletter	Tablettene må stå først i 0,1 M HCl i 2 timer deretter skal de henfalle i fosfatbuffer (pH 6,8) innen 60 minutter.

Udrasjerte tabletter



Figur 16 Henfallstid(s) for udrasjerte tabletter i endoser oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH)

Alle udrasjerte tabletter i endoser oppbevart i klimaskapet hold kravene i Ph.Eur og henfalt under 15 min (Figur 16).

Tablettene henfalt på ulik måte:

Atacand 4 mg og Atacand 16 mg løste seg litt etter litt til det ble dannet en tynn film. Filmen ble til små biter. Det samme skjedde også med 0-prøver.

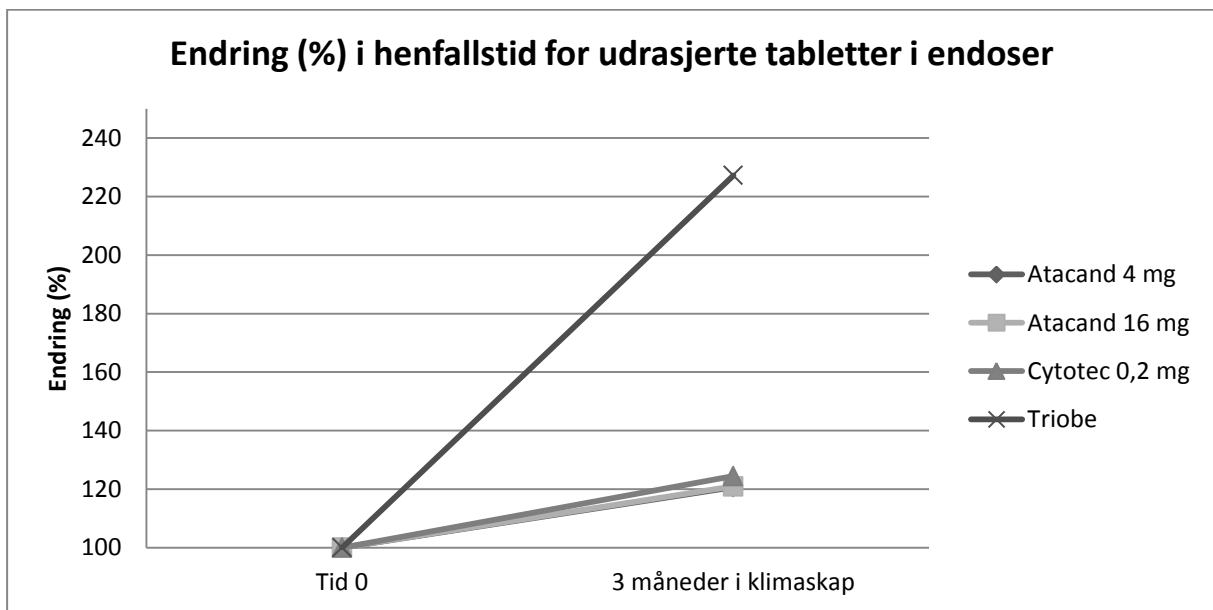
Cytotec og Triobe løste seg raskt i vannet. Også her skjedde det samme hos 0-prøvene.

Både Triobe og Cytotec inneholder mikrokrystallisk cellulose (MCC). MCC brukes blant annet som sprengemiddel (Raymond C Rowe, 2009). Tilstedeværelse av sprengemiddel fører til kortere henfallstid.

Atacand hadde lengst henfallstid av de undersøkte preparatene. Dette kan skyldes at Atacand ikke inneholder MCC, eller noe annet sprengemiddel. Det er brukt magnesiumstearat i Atacand. Stoffet brukes som smøremiddel under tablett produksjon og har hydrofobe egenskaper som kan øke henfallstiden (Raymond C Rowe, 2009).

Det ble registrert en økning i henfallstid etter oppbevaring av endosene i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH) i forhold til 0-prøvene. Figur 17 viser samme resultater som figur 16 men i form av % endring. Triobe hadde den største % endringen med 127 % økning i henfallstiden mens økningen for de andre var mer beskjeden (ca. 20 %)(Figur 17).

Det er ligger en usikkerhet om det er faktisk forskjell i henfallstiden siden resultatet har en subjektivt endepunkt.

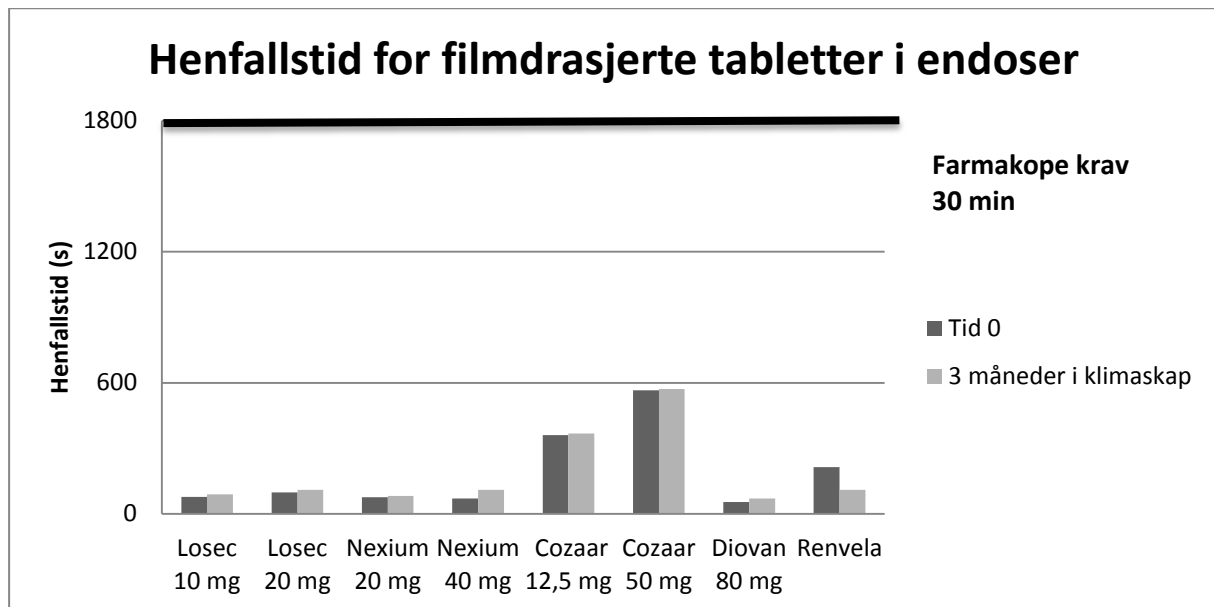


Figur 17 Endring i (%) i henfallstid for udrasjerte tabletter oppbevart 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH) i forhold til 0-prøver

Filmdrasjerte tabletter

Resultatet for henfallstid (s) samt farmakopekrav for filmdrasjerte tabletter er illustrert i Figur 18.

Alle filmdrasjerte preparatene holdt kravene i Ph. Eur mht henfallstid.



Figur 18 Henfallstid for filmdrasjerte tabletter i endoser oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH)

Preparatene Losec 10 mg, Losec 20 mg, Nexium 20 mg og Nexium 40 mg kunne verken plasseres i kategorien for filmdrasjerte tabletter eller enterodrasjerte tabletter siden de utmerker seg formuleringsmessig: De består av enterodrasjerte pellets av omeprazol fordelt i fyllemidler og sprengemiddel og er dessuten filmdrasjert (AstraZeneca, 2014a, 2014b).

Det var ikke mulig å teste henfallstid ved bruk av apparatet fordi disse tablettene henfalt med en gang og enterodrasjerte pellets falt i bunn av apparatet. Det var ikke mulig å observere dem.

Tablettene ble derfor testet ved bruk av et begerglass hvor det var mulig å observere tablettene under testen. Tablettene fikk først en sprekk i overflaten ved kontakt av vann, videre ble de sprengt. Både 0-prøver og endoser løste seg på samme måten. Metoden som er brukt er ikke en standardmetode og resultatet varierte avhengig av om tablettene satt seg fast på bunnen av begerglasset eller beveget seg fritt i vannet.

For de andre preparatene ble test for henfallstid i Ph. Eur 2.9.1 disintegration test A utført. Test A gjelder for tabletter opptil 15 mm. Renvaela er 19 mm lang og kan ikke testes i apparatet for test A. Apparatet for test B, for store tabletter var ikke tilgjengelig. Renvaela ble derfor testet ved bruk av et begerglass.

Virkestoffet i Renvaela er sevelamerkarbonat. Dette er en polymer (Genzyme, 2013). Når den legges i vann

begynner den å svulle til det blir dannet en ring, som vist i Figur 19. Videre forsetter tablettene å løse seg litt etter litt til den er helt løst. Noen av tablettene satt seg fast i bunnen av begerglasset. Da hadde de mindre overflateareal og kunne få lengre henfallstid enn tablettene som beveget seg fritt i glasset. Dette bidro til økt spredning av resultatene.

Figur 18 viser at Renvaela henfaller i løpet av 30 minutter og Figur 21 viser at henfallstiden av Renvaela prosentvis har blitt kortere i forhold til 0-prøvene. Resultatet for massevariasjon viste en økning i masse med 13 % (Figur 13). Test i begerglass er imidlertid ikke en standardisert metode.

Renvaela inneholder 800 mg Sevelamerkarbonat (Genzyme, 2013). Tablettene veier ca. 1 g. Virkestoffet danner ca. 80 % av tablettene og har stor påvirkning på preparatets fysiske egenskaper blant annen henfallstiden.

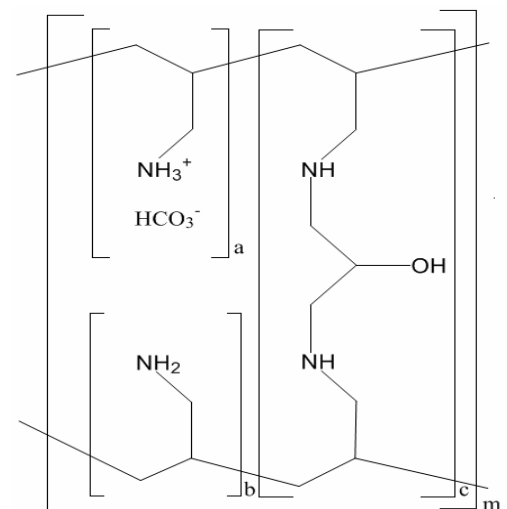
Sevelamerkarbonat er en sterkt kryssbundet polymer – den kjemiske strukturen er illustrert i Figur 20.

Strukturen tyder på at det stoffet har både hydrofile og hydrofobe egenskaper. Hydrogenbinding til vann ser ut til å være mulig - både på amin og hydroksyl-gruppene.

Sevelamerkarbonat er dessuten hygroskopisk (sanofi-aventis, 2013). Kortere henfallstid og økt masse som resultat av opptak av fuktighet kan forventes av hygroskopiske stoffer.



Figur 19 Renvaela. Tablettene danner en ring før den løser seg helt



Figur 20 Poly (allylamine-co-N,N'-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropan) karbonate salt (sanofi-aventis, 2013)

For Cozaar var det slik at tablettene løste seg på samme måte enten styrken var 12,5 mg eller 50 mg, enten de var endosepakket og oppbevart i klimaskap eller de kom rett fra nyåpnet emballasje. Cozaar 12,5 mg har en blåfarget film som løste seg først, deretter løste resten seg litt etter litt og ble som et tynt lag før det falt av. Cozaar 50 mg har ikke den blå filmen. Den løste seg på samme måte, litt etter litt til det ble dannet et tynt lag som falt av til slutt.

Cozaar tablettene holder farmakopekravet (Figur 18) og har ikke hatt bemerket endring i henfallstiden etter oppbevaring (Figur 21).

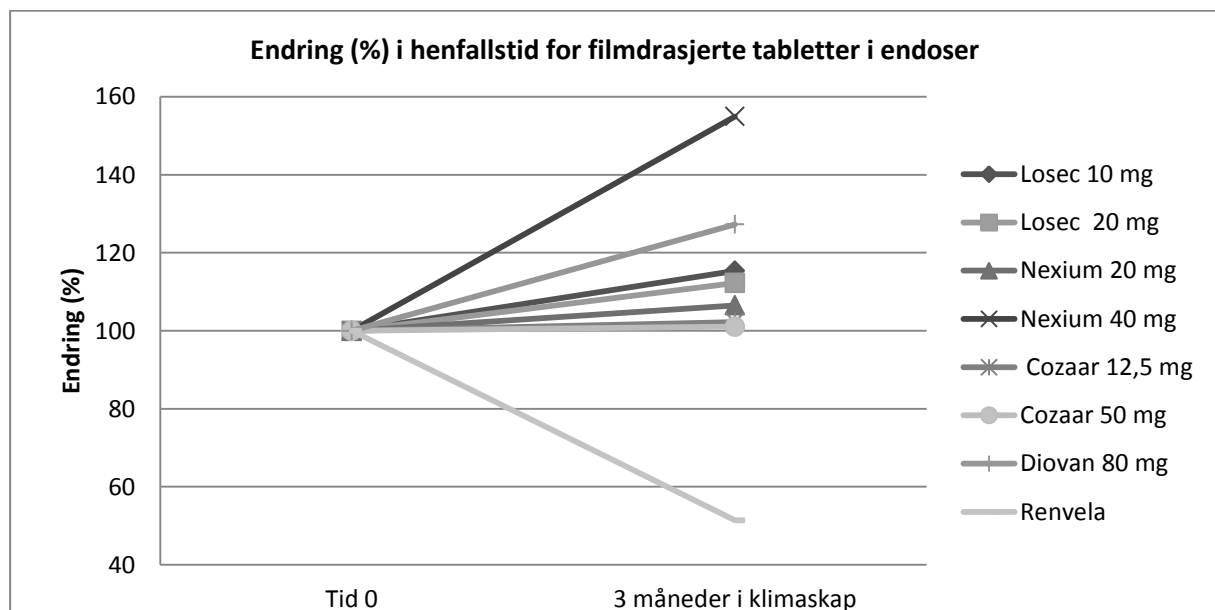
Diovan 80 mg løste seg svært raskt i vannet (55 s). Henfallstiden har økt med 15 sekunder etter oppbevaring i endoser (Figur 21), men preparatet holdt fortsatt farmakopekravet (Figur 18).

Det ble registrert en prosentvis økning i henfallstiden hos noen av de filmdrasjerte tablettene (Nexium 20 mg, Nexium 40 mg, Losec 10 mg, Losec 20 mg og Diovan 80 mg)

Ingen økning ble observert hos Cozaar 12,5 og 50 mg.

Renvela var det eneste preparatet i studien hvor det ble registrert en reduksjon i henfallstiden etter oppbevaring i klimaskap. Det er også registrert en økning i oppløsningshastigheten som et resultat av fukt i en annen studie (Yang et al., 2010).

Figuren 21 viser resultatene fra Figur 18 men i prosent.



Figur 21 Endring i (%) i henfallstid for filmdrasjerte tabletter oppbevart 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH) i forhold til 0-prøver

Enterodrasjerte tabletter

Gruppen enterodrasjerte tabletter omfatter kun preparatet Orfiril.

Ph. Eur krever at enterotabletter først skal stå 2 timer i 0,1 M saltsyre og deretter henfaller i fosfatbuffer (pH 6,7) i løpet av 1 time. Orfiril 150 mg og Orfiril 300 mg endosepakkede tabletter oppbevart i klimaskap holdt ikke kravene for enterotabletter i farmakopeen.

Det ble valgt seks tabletter av Orfiril 150 mg med ulike kvaliteter. Det ble valgt 2 tabletter som hadde normal utseende, 2 tabletter med hull og 2 tabletter som var myk og deformerte. Drasjeringen på alle seks tablettene løste seg fra tablettene i HCl i løpet av 2 timer, tabletter med dårligere kvalitet (myke tabletter og tabletter med hull) løste seg raskere (i løpet av 1 time). Drasjeringen satte seg fast på apparatet mens tablettkjernen løste seg litt etter litt.

Det ble også valgt seks Orfiriltabletter av ulik kvalitet med styrken 300 mg. Fem tabletter ble løst i HCl i løpet av 2 timer. En av tablettene med tilsynelatende god kvalitet klarte å holde seg samlet og drasjeringen satt igjen men, den ble veldig myk.

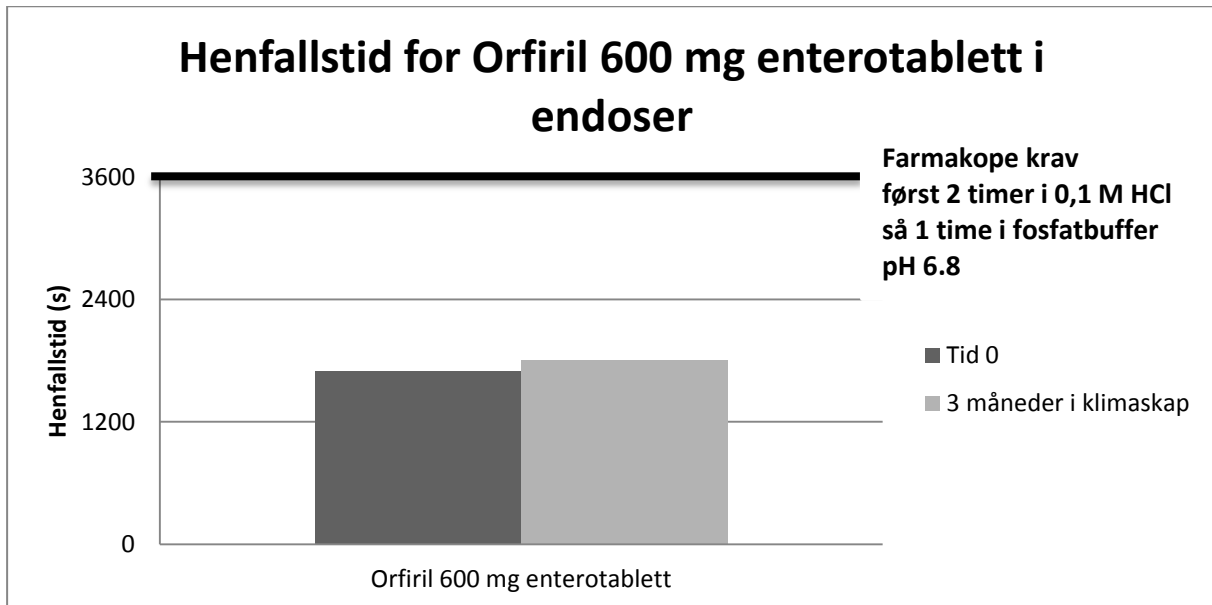
Testen ble avsluttet etter 2 timer i HCl og endosepakkede tabletter av Orfiril 150mg og 300 mg ble ikke testet videre i saltsyre.

Endosene med styrke 150 mg og 300 mg hadde større endringer i utseende enn 600 mg tabletter.

Det ble valgt seks tabletter med varierende kvalitet av Orfiril 600 mg. Tre av dem var i tilsynelatende god stand og tre av dem hadde noen endringer i utseende i form av små og mellomstore hull. Alle tabletter til og med de med større hull sto 2 timer i HCl uten å endre seg. Tablettene ble videre testet i fosfatbuffer. Etter 10 minutter i fosfatbuffer var enterodrasjeringen løst. En hard brun klump ble igjen av tablettkjerne. Det tok 20 minutter før den harde klumpen sprakk opp i mindre deler.

Resultatene for de endosepakkede 600 mg tablettene avvek fra dem funnet for 0-prøvene (det gjaldt endring i utseende og hendelsesforløpet). Da 0-prøvene av Orfiril 600 mg ble testet ble den harde klumpen ikke dannet. Hos 0-prøvene løste enterodrasjeringen seg først, deretter ble tablettene mindre og mindre, og løste seg litt etter litt til det var dannet et tynt lag som falt av. 0-prøvene hadde en gulaktig hvit farge hele tiden.

Figur 22 viser kun henfallstid for Orfiril 600 mg tabletter siden testen ikke ble utført på de andre styrkene.



Figur 22 Henfallstid i fosfatbuffer for Orfiril 600 mg enterotabletter oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH)

Orfiril 600 mg tabletter holder farmakopekravet for henfallstid og det ble ikke registrert stor endring i henfallstiden etter oppbevaring i klimaskap i forhold til 0-prøvene (Figur 22). Til tross for dette er det imidlertid ikke sikkert at pasienten vil få samme effekt av preparatet. Henfallstiden er lite endret (6 %), men det har skjedd en endring i tablettkjernen som gjør at den har blitt hard og ikke løser seg på samme måte som 0-prøvene. Dette kan påvirke henfallet og biotilgjengeligheten. Den sprekker også etter fysisk slitasje som apparatet tilfører. Det er lite sannsynlig at den kjemiske stabiliteten av natriumvalproat er redusert, men det viser seg at oppløsningshastigheten kan bli påvirket av en slik oppbevaring (Llewelyn et al., 2010).

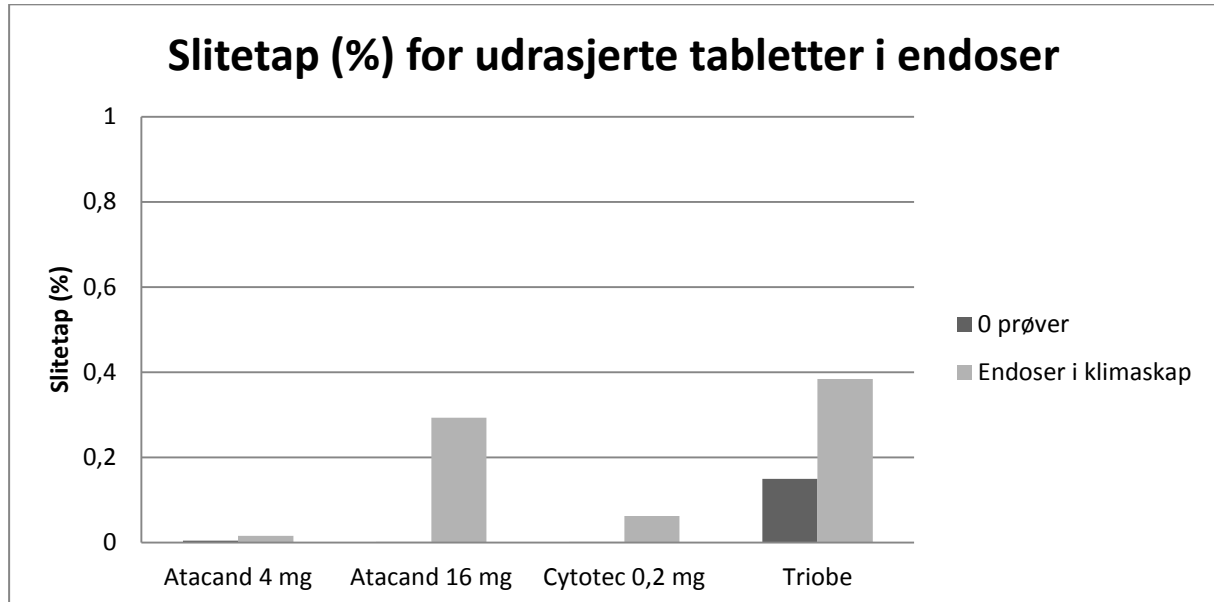
6.1.4 Slitetap

Testen for slitetap ble utført for alle tablettene selv om Ph.Eur krever denne testen bare for udrasjerte tabletter.

Overflatebehandling kan øke tablettenes mekanisk motstandskraft mot slitasje.

Testen ble utført for alle tabletter for å se om endosepakking og/eller fuktskade kan endre tablettenes egenskaper med hensyn på slitasje.

Udrasjerte tabletter



Figur 23 Resultatet ved testing av slitetap for udrasjerte tabletter oppbevart i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH) i 3 mnd. Slitetap i (%) og farmakope krav (1 %) er illustrert

Resultatet i Figur 23 viser at det var en tendens til økning av slitetap hos endosepakkede tabletter som er oppbevart i klimaskapet. Tablettene holder imidlertid farmakopekravet fortsatt.

Fukt kan redusere tabletters hardhet (Nakamura Y, 2014). Når tablettene blir skjøre blir den mekaniske styrken redusert, noe som kan øke slitetapet.

Slitetap for filmdrasjerte tabletter, Retard og enterodrasjerte tabletter

Slitetap ble testet for alle tabletter selv om testen gjelder bare for udrasjerte tabletter. Slitetap var 0 eller <0,0005 g for de andre formuleringene når 0-prøvene ble testet (Vedlegg 3). Dette var forventet.

For filmdrasjerte tabletter viser det seg at drasjeringens evne til å beskytte mekanisk ikke ble påvirket av oppbevaring i endoser i klimaskap (25 °C, 60 % RH).

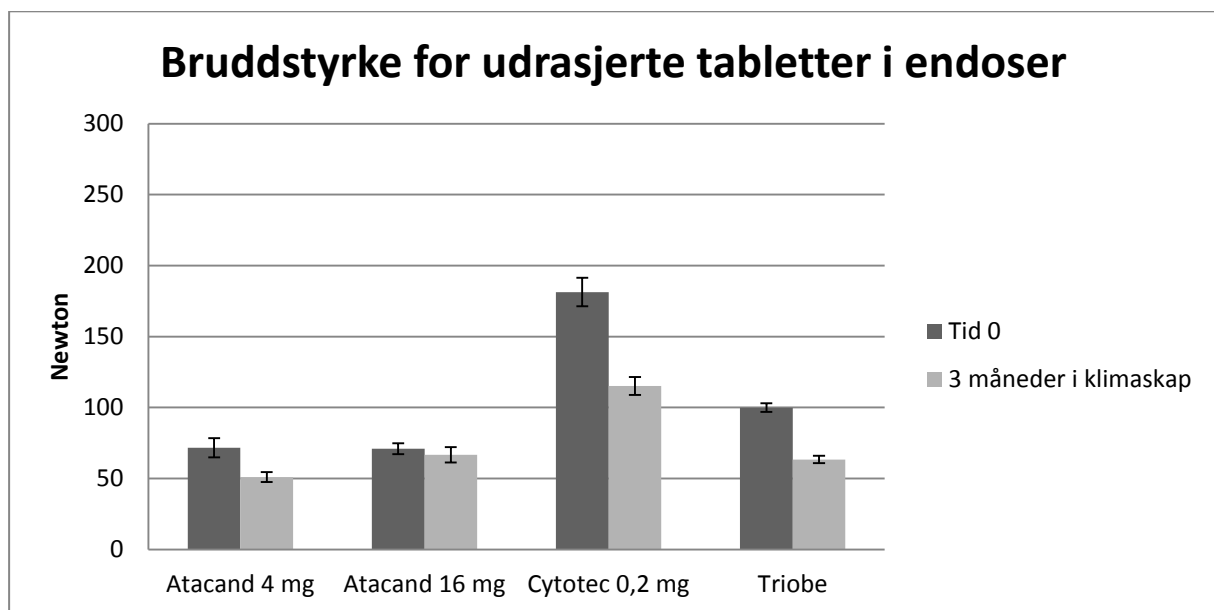
Orfiril entero tabletter har blitt mer påvirket av oppbevaringen. Tablettene hadde blitt veldig myke og klisteret seg til apparatet. Det var derfor ikke mulig å teste orfiril enterotablettene for slitetap. Orfiril 300 mg Retard ble også testet for slitetap. Det ble ikke registrert slitetap hos dette preparatet heller.

6.1.5 Bruddstyrke

Tablettenes bruddstyrke ble testet ved bruk av et apparat (TBH 125, ERWEKA) som kan måle bruddstyrke opptil 300 N. Bruddstyrke sier noe om hvor mye kraft en tablett kan motstå før den går i stykker. Farmakopeen setter ikke et bestemt krav til bruddstyrke.

Resultatet på bruddstyrke presenteres inndelt etter tablettedrasjering

Udrasjerte tabletter



Figur 24 Bruddstyrke for udrasjerte tabletter oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C,60 % RH) 10 tilfeldige tabletter fra hvert preparat er testet Gjennomsnitt ± sd (n=10).

Tablettene ble satt på samme måte i apparatet ved hver test. 10 tabletter ble testet fra hvert preparat. Gjennomsnittet og standard avvik er vist i Figur 24.

Trenden i resultatene pekte mot at endosepakkede tabletter hadde redusert hardhet etter oppbevaring ved 25 °C, 60 % RH. Det vil sannsynligvis si at fuktighet fører til mindre hardhet. Triobe og Cytotec hadde størst reduksjon i hardheten. Begge formuleringene inneholder mikrokrySTALLINSCellulose(MCC).

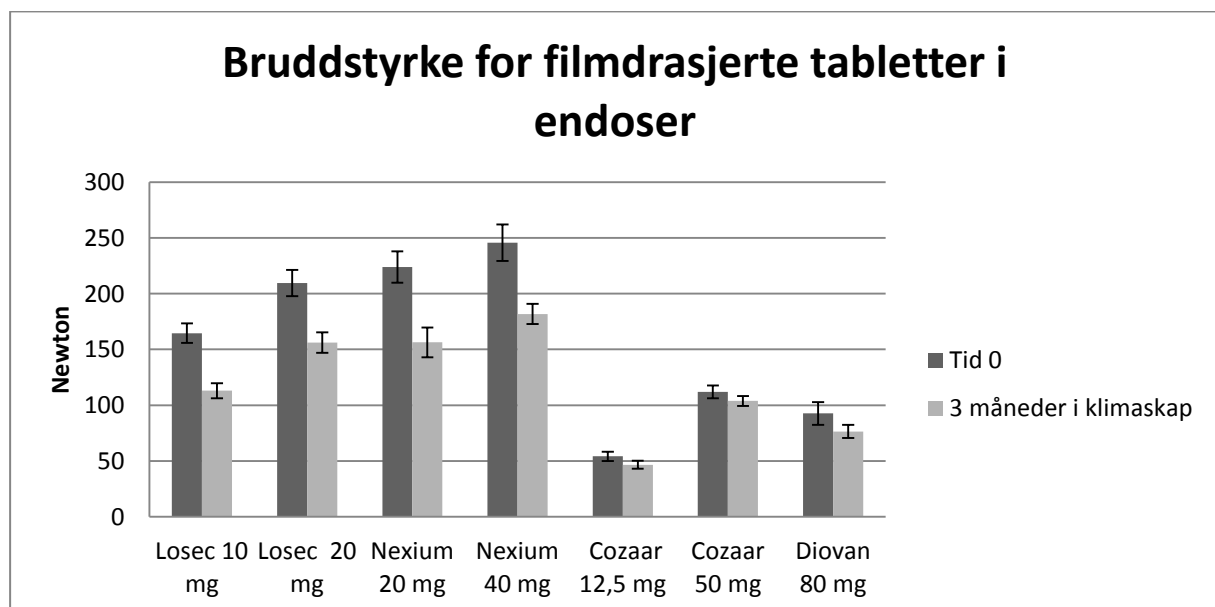
MCC er uløselig i vann, men hygroskopisk og kan tiltrekke seg vann gjennom hydrogenbindinger. Dette fører til endring av egenskaper hos formuleringen og fører til tablettens hardhet (Khan, Musikabhumma, & Warr, 1981). Khan et al fant at det er en direkte sammenheng med fuktighetsinnhold i MCC og hardheten på tablettene. Tablettens hardhet er lavere ved høyere fuktighet innhold i MCC (Khan et al., 1981).

Atacand 12,5 mg og 50 mg inneholder laktose. Effekten av laktose og andre bindemidler på tablettens hardhet under komprimering har blitt undersøkt (Chowhan, 1980). Hardhet er relatert til typen og konsentrasjonen av bindemiddelet som brukes i formuleringen. Det viser seg at laktose kan endre krystallformen avhengig av fuktighet i omgivelse og dette vil påvirke hardheten i tabletter (Chowhan & Palagyi, 1978).

Det ble registrert økning i masse for preparatene som ble undersøkt i denne studien etter oppbevaring i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder (kapitel 6.1.2). En annen studie har også funnet at vektøkningen av tablettene ble ledsaget av en nedgang i tablettens hardhet (Yang et al., 2010).

Det er ingen farmakopekrav for bruddstyrke. Testen utgjør imidlertid én parameter som kan gi informasjon om effekten av endosepakking.

Filmdrasjerte tabletter



Figur 25 Bruddstyrke for filmdrasjerte tabletter oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH) 10 tilfeldige tabletter fra hvert preparat er testet. Gjennomsnitt ± sd (n=10)

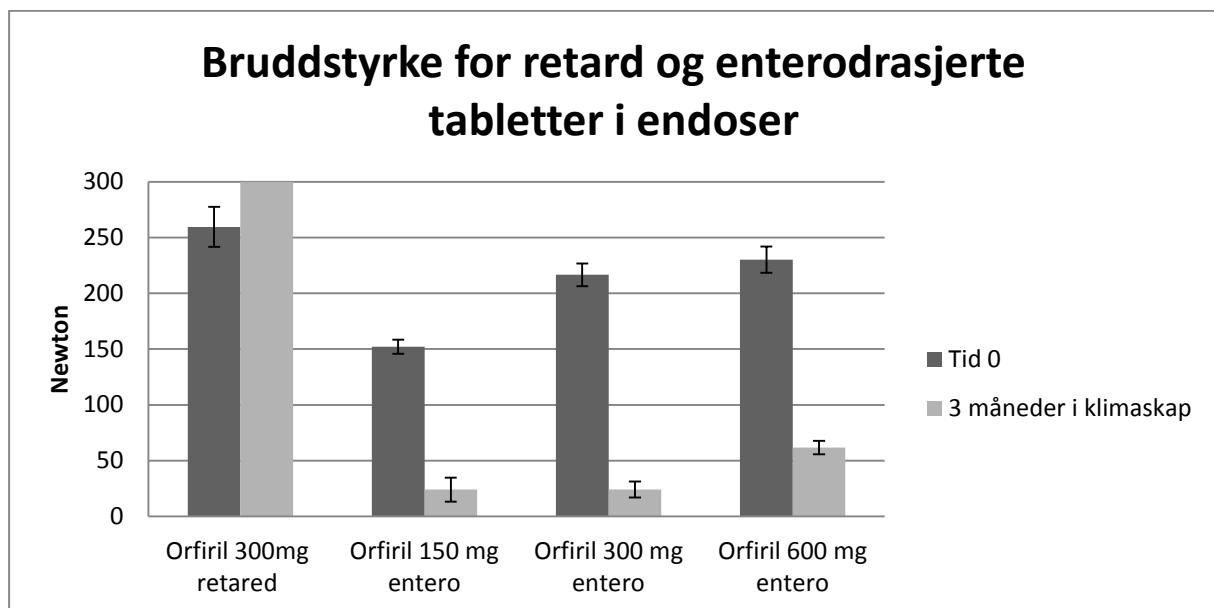
Samme tendens til reduksjon av bruddstyrken ved lagring av endosepakkede tabletter i klimaskap (25 °C, 60 % RH) ble sett for filmdrasjerte tabletter. Alle endosepakkede tabletter har hatt en økning i masse etter oppbevaring i klimaskapet (Kapitel 6.1.2).

Dette kan skyldes opptak av fuktighet. Fuktighet kan redusere bruddstyrke av tabletter gjennom å påvirke bindemidler i formulering (Chowhan, 1980). Fuktighet kan påvirke krystalliseringsgraden til bindemiddelet. Høyere fuktighet kan føre til færre krystallinske bindinger og gi mindre lavere styrke til tablett (Chowhan, 1980).

Det finnes ingen data for bruddstyrken for Renvela. Preparatet har høyere bruddstyrke enn 300 N og det var ikke mulig å måle det med apparatet som ble brukt i studien.

Retard og enterodrasjerte tabletter

Gruppen Retrad og entrodrasjerte tabletter inneholder kun preparatet Orfiril. Bruddstyrken er illustrert i Figur 26.



Figur 26 Bruddstyrke for Orfiril tabletter oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH. 10 tilfeldige tabletter fra hvert preparat er testet. Gjennomsnitt ± sd (n=10). Bruddstyrke for Orfiril Retard i endoser var høyere en 300 N – hvilket var øvre grense for apparatet brukt i studien.

Endosene av Orfiril var generelt mest påvirket av oppbevaring i klimaskapet ved en ren visuell kontroll av utseende (kapitel 6.1.1).

Enterodrasjerte tabletter hadde også en kraftig reduksjon i bruddstyrke (70-90 %).

Orfiril 150 mg og Orfiril 300 mg tabletter hadde blitt veldig myke (Figur 12). De endret form selv ved lett til moderat fingertrykk. I apparatet ble de lett trykket i stykker (til en ”mos”), de viste ingen motstand.

Orfiril 600 mg tablettene var i bedre tilstand ved visuelt kontroll. Tablettene kjentes også harde ut, men bruddstyrken var redusert med 70 %.

Det ble registrert en økning i massen hos Orfiril preparatene (Kapitel 6.1.2). Økning i massen kan tyde på opptak av fuktighet fra miljøet. Dette kan eventuelt ha endret formuleringen og redusert hardheten på tablettene. Fuktighetens effekt på tabletters hardhet er diskutert.

Bindemidler påvirkes av fuktighet og kan redusere bruddstyrken (Chowhan, 1980). Det er brukt gelatin som bindemiddel hos Orfiril enterotablettene.

Det finnes flere eksempler som viser at harde gelatinkapslers sprøhet er en funksjon av fuktighetsinnhold (Kontny & Mulski, 1989). De viskoelastiske egenskapene til gelatinkapsler er avhengig av fuktighetsinnholdet og temperaturen. Ved romtemperatur er en minimumsmengde absorbert fuktigheter nødvendig for å virke som en mykner og opprettholde kapslene i en smidig tilstand. Men for mye absorbert fuktighet kan også indusere svelling og endring i gelatinets egenskaper (Kontny & Mulski, 1989).

I en studie ble effekten av fukt og gelatin på tiltrekningskreftene og komprimerbarhetsegenskapene til en oksytetrasyklintablett undersøkt (Esezobo, 1974). Det ble vist at gelatins egenskaper som bindemiddel varierer ved forskjellige fuktighetsnivåer. Fuktighet kan påvirke intern friksjon mellom partikler og bindemidler. Tablett-hardhet er høyere ved lavere fuktighet og gelatininnhold i formuleringen (Esezobo, 1974).

Ut fra dette kan reduksjonen i bruddstyrken til Orfiril enterotablettene kanskje skyldes svelling av gelatin (bindemiddelet) etter absorpsjon av fukt.

Bruddstyrken har økt hos Orfiril Retard tablettene og har blitt høyere enn 300 N. Derfor ble det ikke målt på apparatet som ble brukt i studien. Orfiril 300 mg Retard hadde i utgangspunkt en høy bruddstyrke selv for 0-prøvene (Gjennomsnitt $259,6 \pm 18$ N).

Orfiril Retard var det eneste preparatet hvor det ble registrert en økning i bruddstyrke etter oppbevaring ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder.

Retard formulering skiller seg fra de andre Orfiril preparatene ved at det inneholder Kalsiumsulfat hemihydrat ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) i tablett kjernen (GmbH, 2013b).

Det er rapportert at kalsiumsulfat vil absorbere fuktighet og derfor bør benyttes med forsiktighet i utformingen av fuktfølsomme produkter (Raymond C Rowe, 2009).

Kalsium-sulfat-dihydrat ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) brukes i formulering av tabletter og kapsler (Raymond C Rowe, 2009). Vannfritt kalsiumsulfat (CaSO_4) er imidlertid hygroskopisk og er brukt som et tørkemiddel. Opptaket av vann kan føre til at tablettene som inneholder vannfritt kalsiumsulfat (kalsium-sulfat-anhydrat) blir svært harde og ikke henfaller ved lagring. Derfor er vannfritt kalsiumsulfat ikke anbefalt for bruk i tabletter, kapsler, eller pulvere for oral administrering (Raymond C Rowe, 2009).

Orfiril enterotabletter inneholder Kalsiumsulfat hemihydrat ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$). Stoffet kan ha hygroskopiske egenskaper, som anhydratformen, siden molekylet er hydrert i lite grad.

Dette kan forklare økning i tablethardheten hos Orfiril 300 mg Retard. Denne endringen kan påvirke oppløsningshastigheten i preparatet (Raymond C Rowe, 2009).

6.1.6 Fargemåling

Fargeendringer hos tabletter kan være et resultat av kjemisk degradering, og dette kan grupperes i to grupper: Degradering av hjelpestoff (for eks. fargestoff) og kjemisk degradering av virkestoffet. Endring i utseende er ikke alltid relatert direkte til kjemisk nedbrytning og trenger altså ikke nødvendigvis å ha en sammenheng med nedbrytning av virkestoffet (og trenger derfor ikke nødvendigvis å påvirke effekten av legemidlet).

Betydelige fargeendringer kan imidlertid redusere *compliance* hos brukeren og føre til ubehag ved bruk av medikamentet (H. Tonnesen, A. Brunsvik, K. Loseth, K. Bergh, & O. Gederaas, 2007).

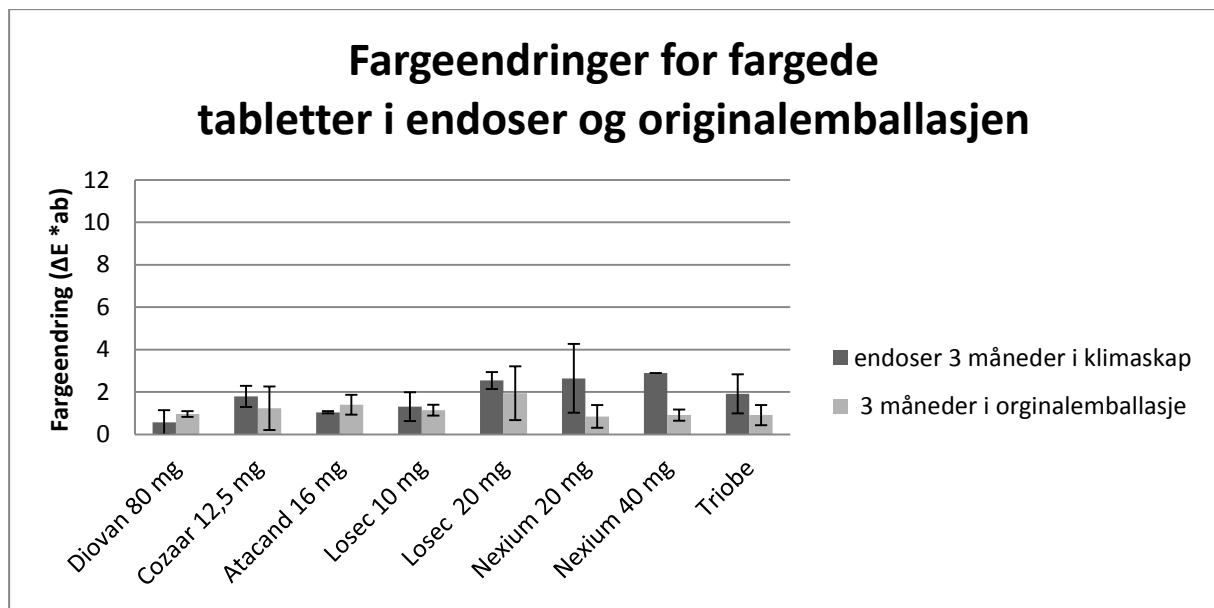
Fotoinduserte endringer i fast tilstand (som tabletter) er overflatefenomener fordi stråling kun vil trenge gjennom brøkdelen av en millimeter i en fast prøve (H. Tonnesen et al., 2007).

I denne studien ble endosene oppbevart i klimaskapet og de ble ikke utsatt for lys. Endring i farge hos tablettene har derfor i denne studien antagelig en sammenheng med fukt.

Fukt kan påvirke krystallformen på hjelpestoffene (Chowhan, 1980). Endring i krystallformen kan kanskje påvirke hvordan tablettene reflekterer lys.

Resultatet av fargemåling kan fordeles i to grupper: Fargede tabletter og hvite tabletter.

Fargede tabletter i endoser



Figur 27 Total fargeendring (ΔE^*ab) av prøver oppbevart i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH) og tabletter som ble oppbevart i den originale emballasjen. Gjennomsnitt \pm sd (n=3)

Endring i fargeparametere ble sammenlignet med data som ble registrert for 0-prøvene.

Det er ingen krav i Ph.Eur for fargestabilitet.

Toleransegrensen må settes individuelt for hvert produkt, og det bør tas hensyn til resultatene fra visuell undersøkelse av preparatet (H. Tonnesen et al., 2007). $\Delta E^*ab \leq 2$ har blitt oppgitt som et akseptabelt nivå tidligere (H. Tonnesen et al., 2007).

Etter en visuell kontroll av tablettene - utført ved å sammenligne prøvene med nye tabletter fra originale emballasje – ble det ikke registrert endring i farge med det blotte øye hos fargede tabletter oppbevart i endoser.

Fargeendringer samt standard avvik for 3 tabletter er vist i Figur 27.

Det ble også foretatt fargemåling av tabletter fra nyåpnet emballasje. Dette ble brukt som kontroll. Det ble instrumentelt registrert endring i fargeparametere hos disse tablettene også i forhold til 0-prøvene, men ΔE^*ab var under 2 hos alle kontrollprøvene.

Når det gjelder grensen for fargeendring bør den settes ut fra hvor langt en batch kan avvike fra standard og fremdeles være akseptabelt for bruk (H. Tonnesen et al., 2007). Det store problemet med innstillingen av fargetoleranser er at toleransen bør stemme overens med en

visuell evaluering. Hvor stor den målte fargeforskjellen kan være før den blir observert som en visuell forskjell avhenger både av type og retningen av fargeforskjellen. Tabletter med mørkeblå farge kan ha en fargeforskjell (ΔE^*ab) lik 0,3 og ha en merkbar fargeforskjell. På den annen side kan to lyse gule tabletter ha fargeforskjell på 1,5 eller til og med 2, og fremdeles synes å være like, særlig dersom forskjellen er i parameteren ”lyshet”.

Fargeforskjeller som detekteres instrumentelt trenger derfor ikke å være null for å bestemme visuelt at to produkter er like (H. Tonnesen et al., 2007).

Nexium 20 mg, Nexium 40 mg og Losec 20 mg har hatt endring i målt farge på over 2. Dette var imidlertid ikke synlig med det blotte øye. Endringene ble også registrert i lysheten.

Instrumentet registrerte verdier mot den mørkere siden i skalaen. Nexium og Losec inneholder omeprazol.

Omeprazol har vist høy følsomhet for temperatur og RH når nedbrytningskinetikken av stoffet er blitt studert (Popielarz-Brzezinska, 2011).

I en annen studie som undersøkte stabilitet av kapsler som inneholdt enterodrasjerte omeprazol pellets (Palummo et al., 2000) ble det registrert mørkning av pelletsfargen når det ble dannet nedbrytning produkter (Palummo et al., 2000). Denne fargeendringen kan tyde på at det har kanskje skjedd noe nedbrytning av omeprazol. Produsenten har garantert kvaliteten av Losec i dosett i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH (Church & Smith, 2006).

I tablettene som har hatt større fargeendring målt instrumentelt (Nexium 20 mg, Nexium 40 mg og Losec 20), foreligger virkestoffet i enterodrasjerte pellets. Det er derfor mindre sannsynlig at virkestoffet er påvirket.

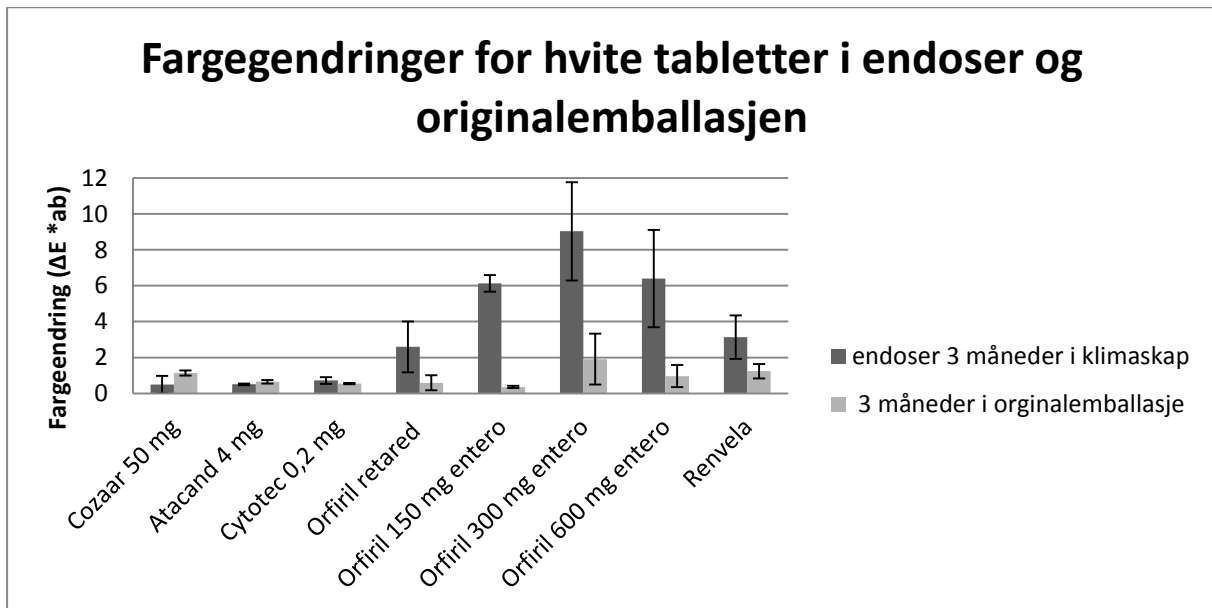
Nexium og Losec har en logo stemplet på overflaten (AstraZeneca, 2014a, 2014b).

Ujevnheter på overflaten kan påvirke resultatet ut fra hvor lyset treffer i tablettene.

Det er ikke mulig å konkludere med hensyn på nedbrytning av omeprazol uten å ta en kvantitativ analyse.

Siden det ikke er registrert synlige fargeendringer hos de fargede tablettene etter oppbevaring i endoser er risikoen for redusert compliance hos brukeren er mindre.

Hvite tabletter i endoser



Figur 28 Total fargeendring (ΔE^*ab) av prøver oppbevart i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH) og tabletter som ble oppbevart i den originale emballasjen. Gjennomsnitt \pm sd (n=3)

Endring i farge hos hvite tabletter er illustrert i Figur 28. Cozaar 50 mg, Atacand 4 mg og Cytotec 0,2 mg har ikke hatt visuell fargeendring. Målt fargeendring (ΔE^*ab) fra instrumentet er også under 2. Dette gjelder både endoser og prøver fra originalemballasjen. Renvela har hatt endring, målt instrumentelt. Ved visuell kontroll ble det også registrert endring i farge. Tablettene har blitt litt mørkere og gulere (Figur 29). Det ble også registrert maskinelt.



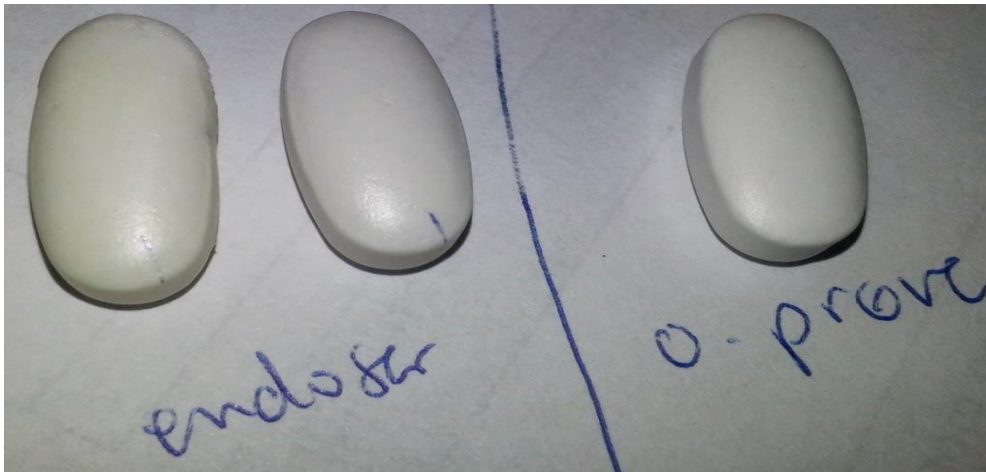
Figur 29 Visuell kontroll av Renvela etter oppbevaring i endoser. Tabletten til høyre er 0-prøve fra original emballasje og tabletten til venstre er prøve fra endoser etter 3 måneders oppbevaring i klimaskap (25 °C, 60 % RH)

Endring i fargeparametere, målt instrumentelt, var størst hos Orfiril enterotabletter.

Endringene (ΔE^*ab) er illustrert i Figur 28. Orfiril enterotabletter hadde synlige endringer i utseende etter oppbevaring i endose (Kapitel 6.1.1). Noen tabletter hadde hull. Endring i farge var imidlertid synlig ved visuell kontroll også hos de tablettene uten hull (Figur 30).



Figur 30 Visuell kontroll av fargeendring hos Orfiril 150 mg enterotablett. Tabletten til høyre er 0-prøve fra original emballasje og tabletten til venstre er prøve fra endose oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH)



Figur 31 Visuell kontroll av fargeendring hos Orfiril 600 mg enterotablett. Tabletten til høyre er 0-prøve fra original emballasje og tablettene til venstre er prøver fra endoser oppbevart i klimaskap i 3 måneder ved (25 °C, 60 % RH)

Orfiril enterotablettene hadde blitt mørkere etter oppbevaring i klimaskap i endoser. Dette var synlig med det blotte øye når de ble sammenlignet med 0-prøvene. Resultatet fra

instrumentell måling viser at endringene har skjedd i L skala (hvit/svart-skala) også i lyshetsgraden. Tablettene har fått lavere L verdi (har blitt mørkere). Endring i lyshet hos orfiril enterotablettene er illustrert i Tabell 13. Total fargeendringer er illustrert i Figur 28.

Tabell 13 L verdiene før og etter oppbevaring av endoser i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH

Tablett	L verdi 0-prøver	L verdi endoser	ΔL
Orfiril 150 mg	92,5	86,9	5,1
Orfiril 300 mg	93,4	84,9	8,5
Orfiril 600 mg	92,6	86,6	6

Denne instrumentelle fargeendringen bekreftet funnet fra visuell kontroll.

Orfiril 300 mg Retard har ikke hatt like stor instrument endring som enterotablettene ($\Delta E^*_{ab} = 2,6$) Men det ble observert endring i farge hos dette preparatet ved visuell kontroll. Orfiril 300 mg Retard hadde blitt mørkere (Figur 32).

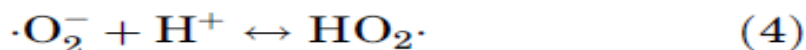
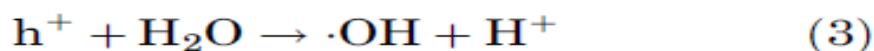
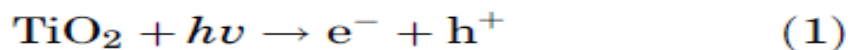


Figur 32 Visuell kontroll av Orfiril Retard 300 mg etter oppbevaring i endoser. Tabletten til høyre er 0-prøve fra original emballasje og tabletten til venstre er prøve fra endose etter 3 måneders oppbevaring i klimaskap 25 °C, 60 % RH

Alle Orfirilpreparatene inneholder titandioksid (TiO₂) i drasjeringen. TiO₂ har vært mye brukt som hjelpestoff (uorganisk fargepigment) og er også kjent for å være en sterk fotokatalysator (Kakinoki, Yamane, Teraoka, Otsuka, & Matsuda, 2004).

For eksempel er effekten av TiO₂ på misfarging av fomatidin har blitt undersøkt (Kakinoki et al., 2004). Resultatet viste at famotidin lett blir misfarget ved fotokatalytisk aktivitet forårsaket av TiO₂. Studien peker mot at fast-fase fotokatalytiske aktivitet av TiO₂ er sterkt påvirket av relative luftfuktighet (Kakinoki et al., 2004).

I noen studier av fotokatalytisk aktivitet av TiO₂ i fast-fase har denne aktiviteten vært knyttet til redoks-reaksjoner som har involvert fukt og produksjon av radikaler. En mulig mekanisme for dannelsen av disse radikalene er vist i Figuren 33.



Figur 33 Mulig mekanisme for dannelse av fri radikaler katalysert av TiO₂ (Kakinoki et al., 2004)

Radikalreaksjonen (Figur 33) er både lysavhengig og avhengig av vann. Trinn 3 kan skje raskere ved høyere relativt fuktighet. Med vann tilstede blir det lettere dannet radikaler som OH• og/eller HO₂• (Kakinoki et al., 2004).

Kakinoki konkluderer med at TiO₂ kan redusere fotostabilitet av fomatidin. For at reaksjonen nevnt øverst skal starte må man ha lys. Fuktighet kan forsterke reaksjonen.

Endosene ble ikke oppbevart i lys. Men det bør kanskje vises forsiktighet med lys i tillegg til fuktighet ved oppbevaring av endosene av Orfiril. Denne studien fokuserte på fuktstabilitet av preparatene og lysstabilitet ble ikke undersøkt. Det kunne vært interessant og teste Orfiril endoser under høy fuktighet og lysbestråling.

6.2 Orfiril endoser oppbevart i produksjonsmaskinen på Sykehusapoteket Lørenskog (3 måneder ved romtemperatur)

Resultatet etter oppbevaring av Orfiril preparater i endoser i klimaskap ved 60 % RH og 25 °C i 3 måneder viste synlige og uakseptable endringer i utseende og fysikalske egenskaper. 60 % RH er imidlertid ikke vanlig luftfuktighet i Norge. Resultatet fra fuktighetsmåling i sykehuslokalet på Lørenskog i én måned (juni 2013) viste at RH i luften i ligger på 41 % (± 5) som gjennomsnitt.

Det var derfor viktig å undersøke Orfiril endosene etter oppbevaring ved mer normale betingelser på Sykehusapoteket Lørenskog. Det ble valgt en styrke av enterotablettene (300 mg) og Orfiril 300 mg Retard.

Resultatet av de fysikalske testene ble sammenlignet med resultatet fra endoser som ble oppbevart i klimaskap ved 25 °C og 60 % RH, samt med 0-prøver.

6.2.1 Visuell kontroll

Det ble ikke registrert endring i utseende for Orfiril-tablettene oppbevart i endoser i Drugnest.

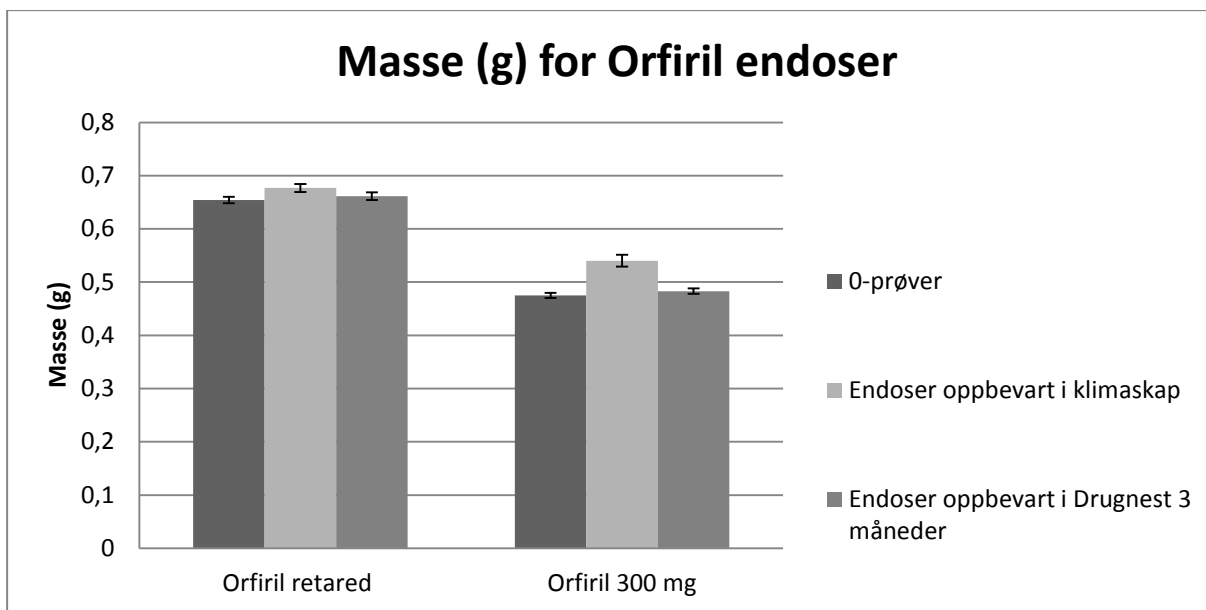
Tablettene ble sammenlignet med tabletter fra nyåpnet emballasje.

6.2.2 Massevariasjon

Tablettene ble testet for massevariasjon i henhold til Ph.Eur. Endoser av Orfiril 300 mg entero og Orfiril 300 mg Retard oppbevart i Drugnest holdt testen for massevariasjon i farmakopeen.

Resultatet som er illustrert i Figur 34 viser at det er mindre økning i masse for Orfiril endosene oppbevart i Drugnest i forhold til endosene oppbevart i klimaskapet.

Dette forskjellen kan forklares på at tablettene er blitt oppbevart ved ulike betingelser. Endosene oppbevart i klimaskap ble utsatt før høyere fuktighet (60 % RH) enn det som er normalt på Sykehusapoteket i Lørenskog. Fuktigheten som ble målt i sykehuslokalet i juni 2013 var 41 % ± 5 . Høyere luftfuktighet øker opptaket av fukt i tablettene (Waterman & MacDonald, 2010). Endosene oppbevart i Drugnest ble også hengt tett sammen og var dermed mer beskyttet fra miljøfaktorer.



Figur 34 Gjennomsnittlig masse for 20 tilfeldige tabletter oppbevart i Drugnest i 3 mnd ved romtemperatur. Gjennomsnitt \pm sd (n=20)

6.2.3 Henfallstid

Orfiril 300 mg enterotabletter ble testet for henfallstid. Det er ikke krav for henfallstid for Retard formulering i Ph.Eur. Tiden som ble registrert var 25 minutter og 10 sekunder i fosfatbuffer. Dette holder farmakopekravet for enterodrasjerte tabletter. Tiden var 4 minutter og 6 sekunder lengere enn 0-prøvene.

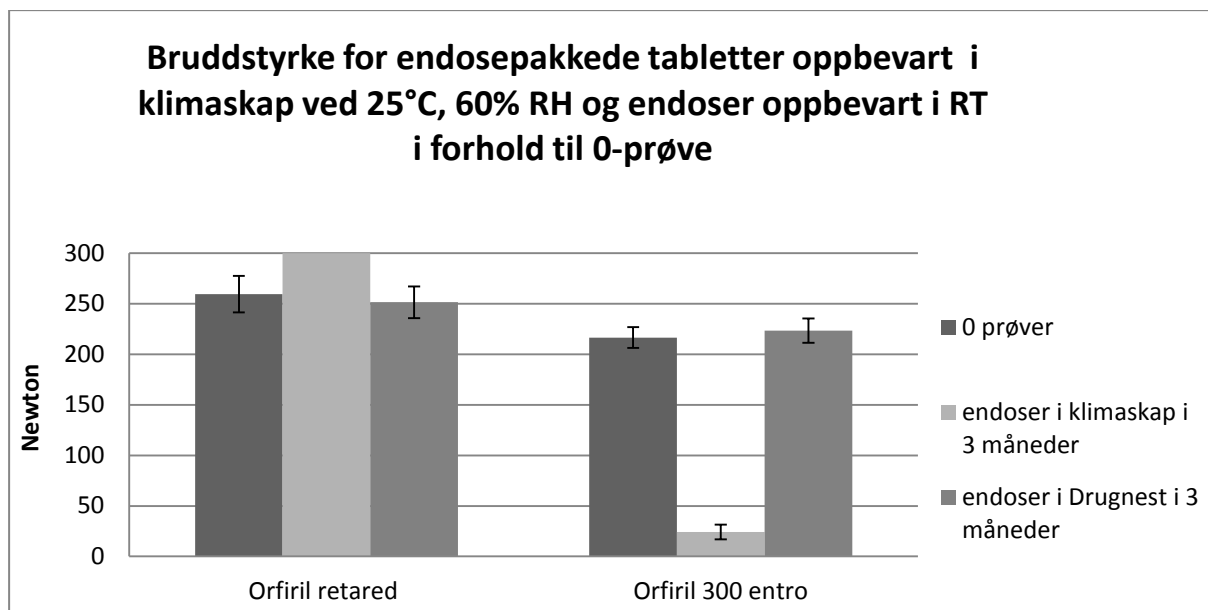
Endosene av Orfiril 300 mg enterotabletter oppbevart i klimaskap oppfylte ikke kravet for henfallstid.

6.2.4 Slitetap

Tablettene ble testet for slitetap. Det ble ikke registrert noe slitetap for Orfiril preparatene oppbevart i endoser i Drugnest.

6.2.5 Bruddstyrke

Figur 35 viser bruddstyrken for Orfiril 300 mg entero og 300 mg Retard oppbevart i endoser i 3 måneder ved ulike oppbevaringsbetingelser. Endosene i klimaskap ble oppbevart ved 25 C° og 60 % RH og endosene i Drugnest ble oppbevart ved romtemperatur og fuktighet. Første søylen viser bruddstyrken for 0-prøver av samme preparat.



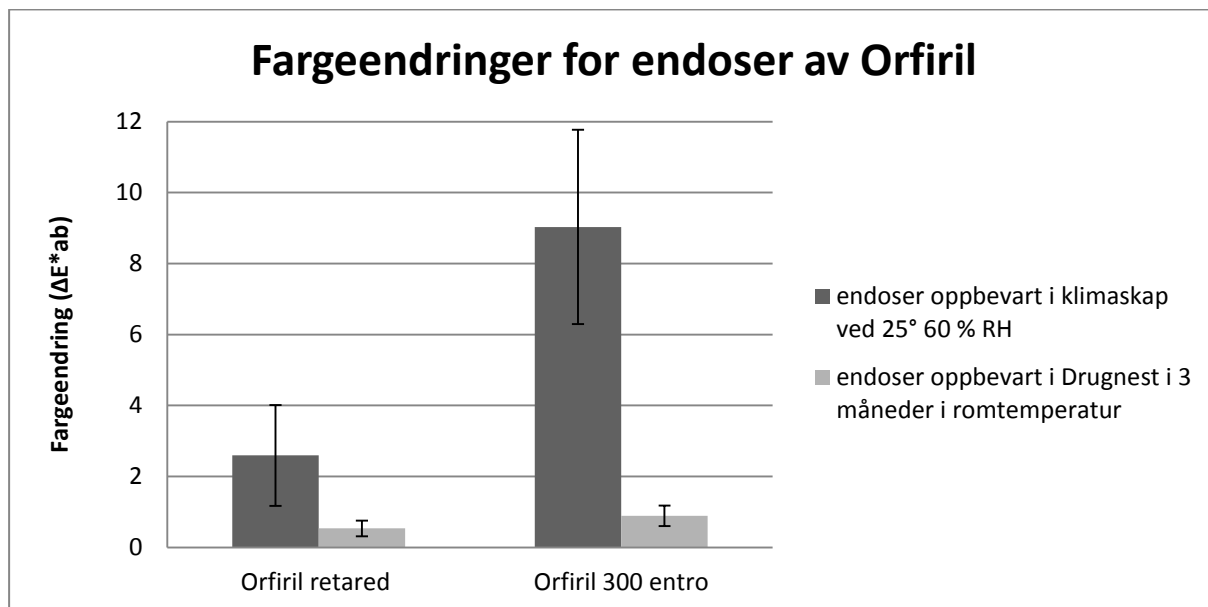
Figur 35 Gjennomsnitt av bruddstyrke for 10 tabletter oppbevart Drugnest i 3 mnd ved romtemperatur. Gjennomsnitt \pm sd (n=10)

Som tidligere nevnt har Orfiril 300 mg Retard endoser oppbevart i klimaskap hatt økning i bruddstyrken. Bruddstyrken har trolig blitt høyere enn 300 N og det var ikke mulig å måle bruddstyrken med apparatet brukt i studien. Orfiril Retard 300 mg endoser oppbevart i Drugnest har ikke hatt denne økningen i bruddstyrke (Figur 35). Orfiril 300 mg enterotabletter hadde en kraftig reduksjon i bruddstyrke etter oppbevaring i klimaskapet (ca. 90 % reduksjon). Endosene oppbevart i Drugnest har ikke hatt samme reduksjon i bruddstyrken.

Det ble foretatt en t-test som viste at det ikke var signifikant endring i verdier for bruddstyrke mellom 0-prøvene og endosene oppbevart i Drugnest ($p=0,2$ for Orfiril 300 mg enterotabletter; $p=0,3$ for Orfiril Retard300 mg).

Effekt av fuktighet på tablethardhet har blitt diskutert i kapitel 6.1.5. Prøvene oppbevart i Drugnest har ikke hatt like stor økning i masse i forhold til prøvene oppbevart i klimaskap – og dermed sannsynligvis ikke blitt påvirket av fuktighet i stor grad. Tablettene oppbevart i Drugnest beholdt samme bruddstyrke som 0-prøvene etter 3 måneders oppbevaring i romtemperatur.

6.2.6 Fargemåling



Figur 36 Fargeendring (ΔE^*ab) for Orfiril Retard 300 mg og Orfiril 300 mg enterotabletter pakket i endoser og oppbevart ved to ulike betingelser. Fargeending er relatert til 0-prøvene.

Fargeendringer hos Orfiril preparatene ble undersøkt både visuelt og instrumentelt. Det ble ikke observert endring i farge hos endosene oppbevart i Drugnest ved visuell kontroll.

Fargeendringen (ΔE^*ab) for endoser oppbevart i Drugnest er illustrert i Figur 36. Resultatet viser at (ΔE^*ab) < 2, noe som er et akseptabelt nivå (H. Tonnesen et al., 2007).

Orfirilpreparatene pakket i endoser hadde de største endringene i (ΔE^*ab) etter oppbevaring i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH.

Det finnes data fra Rikshospitalet for luftfuktigheten i perioden da endosene var oppbevart i Drugnest. Relativ luftfuktighet var 40,9 % ± 10,1. Temperaturen i lokalet var 21 °C: Det antas at forholdene var sammenlignbare på Lørenskog. Alle sykehusapotekene følger GMP krav for temperatur (15-25 °C).

Fuktigheten i lokalen på Sykehusapoteket Lørenskog ble målt manuelt i juni 2013.

Fuktigheten ble registrert ved 3 forskjellige tidspunkter hver dag. Gjennomsnittlig relativ

luftfuktighet (RH) for alle målingene var 41 ± 5 %. Den høyeste RH som ble registrert var 51,1 % og den laveste RH som ble registrert var 32,5 %. Fuktighetsdata fra Rikshospitalet for samme periode(juni-august) var: $42,7 \pm 8$ %.

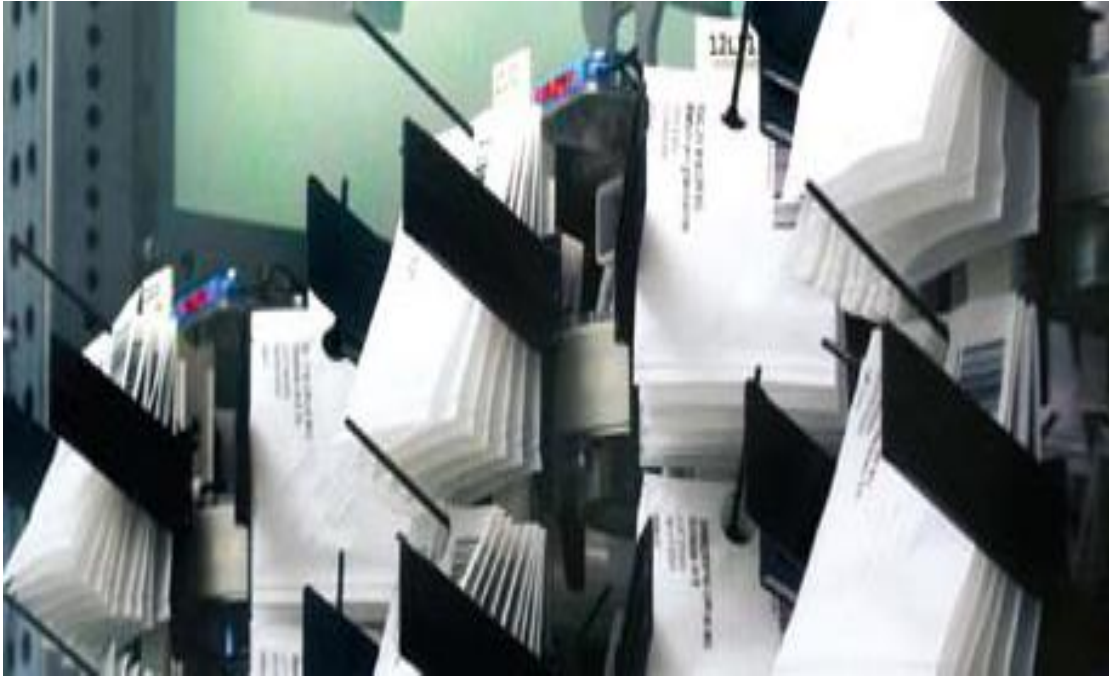
Klimaforholdene i forskjellige land må betraktes ved vurdering av stabilitet av legemidler utenfor originalemballasjen (Haywood et al., 2011). Det er ikke registrert 60 % RH noen av dagene og Norge har generelt lavere RH %. Fuktigheten vil dessuten normalt være lavere om vinteren enn om sommeren siden varmere luft kan beholde mer fuktighet (Waterman & MacDonald, 2010). Endringene som er registrert for endosene oppbevart i klimaskap ved 25 °C og 60 % RH kan være resultat av at testbetingelsene prøvene er utsatt for innebærer høyere luftfuktighet enn det som er vanlig i Norge. Andre steder i verden der man praktiserer endosepakking kan 60 % RH imidlertid være vanligere.

Endosepakkede Orfiril preparatene hadde synlige endringer etter oppbevaring i klimaskapet i 3 måneder ved 25 °C, 60 % RH. Det ble registrert høyere masseøkning for Orfiriltabletter oppbevart i klimaskap (60 % RH) sammenlignet med Orfiriltabletter oppbevart i Drugnest (ca 40 % RH) i tre måneder.

Alle de andre preparatene som ble endosepakket og oppbevart i klimaskapet oppfylte farmakopekravene, og hadde ikke uakseptable endringer.

Det ble ikke registrert signifikante endringer hos Orfiril endoser oppbevart i Drugnest. Tablettene fylte alle farmakopekravene for kvalitet. Resultatet peker mot at Orfiril preparatene som pakkes i endoser på Sykehusapoteket Lørenskog har god nok kvalitet og at endosepakking av dette preparatet er forsvarlig.

I tillegg til høyere fuktighet i klimaskapet (enn det som er normalt i apoteklokaler) er tablettene i klimaskap lagret "worst case", med luft på alle sider av posen. I endosemaskinen henger posene tett sammen og er mindre eksponert for miljøet rundt (figur 37). Temperaturen ved Sykehusapoteket Lørenskog er regulert til mellom 15 og 25 °C året rundt(vedlegg 6).



Figur 37 Oppbevaring av endoser i Drugnest

6.3 Fysikalske tester for tabletter lagret på kanistere

Det er satt en maksimal holdbarhetstid på 6 måneder for alle kanistere som produseres på Sykehusapoteket Lørenskog. Alle endoser som produseres fra samme kanister får samme holdbarhet. Noen preparater inkludert fuktfølsomme har lavere holdbarhet dato (90 dager).

De fysikalske egenskapene til tablettene som er oppbevart i kanister ble testet etter tre og seks måneders oppbevaring i produksjonsrommet på Sykehusapoteket Lørenskog. Tabletter fra samme kanister ble brukt til analyse etter lagring i 3 og 6 måneder.

6.3.1 Visuell kontroll

6.3.1.1 Tre måneders lagring

Tablettenes utseende ble undersøkt etter 3 måneders oppbevaring i kanister. Tablettene ble undersøkt visuelt. Det ble brukt hansker til å ta opp prøver fra kanistene. Prøvene ble sammenlignet med tabletter fra originalemballasjen. Det ble ikke sett noen form for endring hos tablettene, alle preparatene hadde normalt utseende.

Orfirilpreparatene ble undersøkt ekstra nøye siden de viste synlige endringer etter oppbevaring i klimaskap (25 °C, 60 % RH). Det ble ikke funnet endring i utseende hos noen av Orfirilpreparatene.

6.3.1.2 Seks måneders lagring

Visuell kontrollen ble foretatt på samme måte som etter 3 måneders oppbevaring. Det ble ikke observert noen endring i utseende hos noen av preparatene.

6.3.2 Massevariasjon

Tablettene fra kanister ble testet for massevariasjon i henhold til farmakopetesten som er beskrevet i kapittel 4.2.1. Massevariasjon ble undersøkt etter 3 og 6 måneders oppbevaring i kanistene. Farmakopekravene for massevariasjon er beskrevet i Tabell 10.

Alle tablettene som ble oppbevart i kanistene oppfylte farmakopekravet både etter 3 måneder og 6 måneders oppbevaring (vedlegg 3)

De ble tatt F-test som beskrevet i kapittel 4.4 for resultatet fra tabletter oppbevart i kanister. Atacand, 16 mg, og Triobe hadde hatt signifikant endring i standardavviket etter 3 måneder ($p < 0,05$). Triobe hadde signifikant endring i standardavviket etter 6 måneder også.

6.3.2.1 Endring i masse for tabletter oppbevart i kanistene over tid

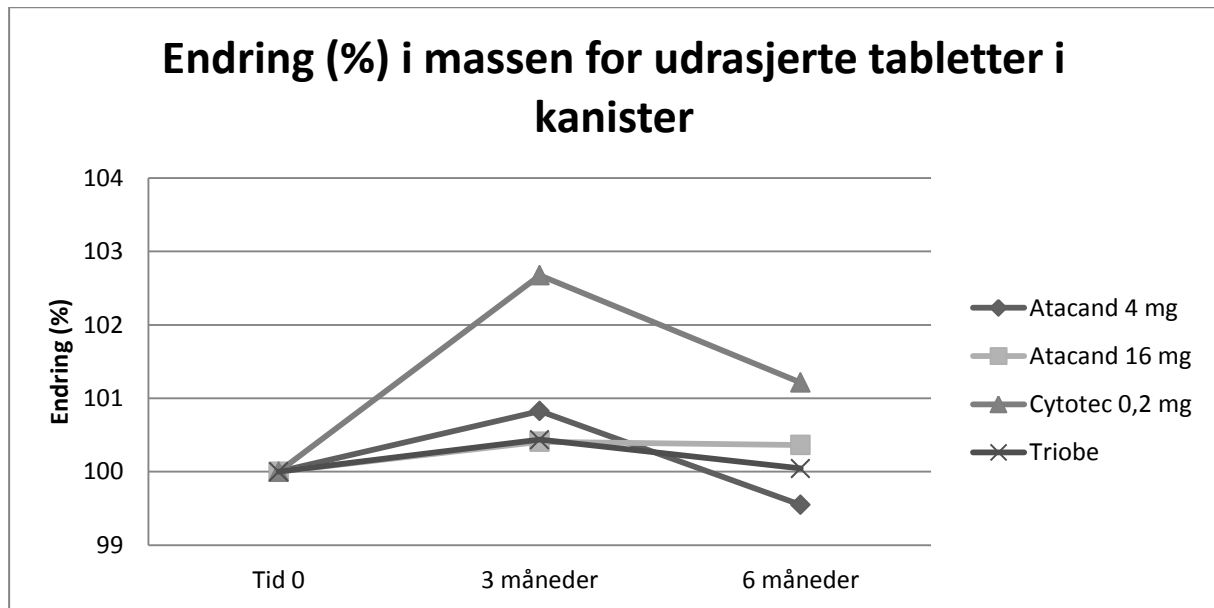
Resultatet fra t-testen viser at det var signifikant endring i masse for noen av tablettene oppbevart i kanistene.

Tabell 14 Resultatet for t-test for tablettene oppbevart i kanister etter 3 og 6 måneder oppbevaring ved RT

	Signifikant økning i masse i forhold til 0-prøver (p<0,05)	Ikke signifikant økning i masse i forhold til 0-prøvene (p> 0,05)
3 måneders oppbevaring i kanister	Cozaar 50 mg Cytotec Orfiril Retard 300 mg Orfiril enterotablett 150mg Orfiril enterotablett300mg Orfiril enterotablett600mg Losec 10 mg Losec 20 mg Nexium 20 mg Nexium 40 mg Triobe	Diovan 80 mg Cozaar 12,5 mg Atacand 4mg Atacand16 mg Renvela
6 måneders oppbevaring i kanister	Cytotec Orfiril Retard 300 mg Orfiril enterotablett 150mg Orfiril enterotablett300mg Orfiril enterotablett600mg Losec 10 mg Losec 20 mg Nexium 20 mg Nexium 40 mg Triobe	Cozaar 12,5 mg Cozaar 50 mg Diovan 80mg Atacand 4 mg Atacand 16 mg Triobe

Resultatet for endring i masse i forholdt til 0-prøvene er illustrert i Figur 38-40.

Udrasjerte tabletter



Figur 38 Endring (%) i massen for udrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. 20 tabletter ble veid hver gang

Det ble funnet noe prosentvis økning i massen for udrasjerte tabletter oppbevart i kanister. Økning i massen (%) hos tablettene i kanister etter 3 måneder var størst for Cytotec og lavere hos de andre udrasjerte tablettene. Dette ble observert i resultatet fra testing av endoser oppbevart i klimaskap også (Figur 13).

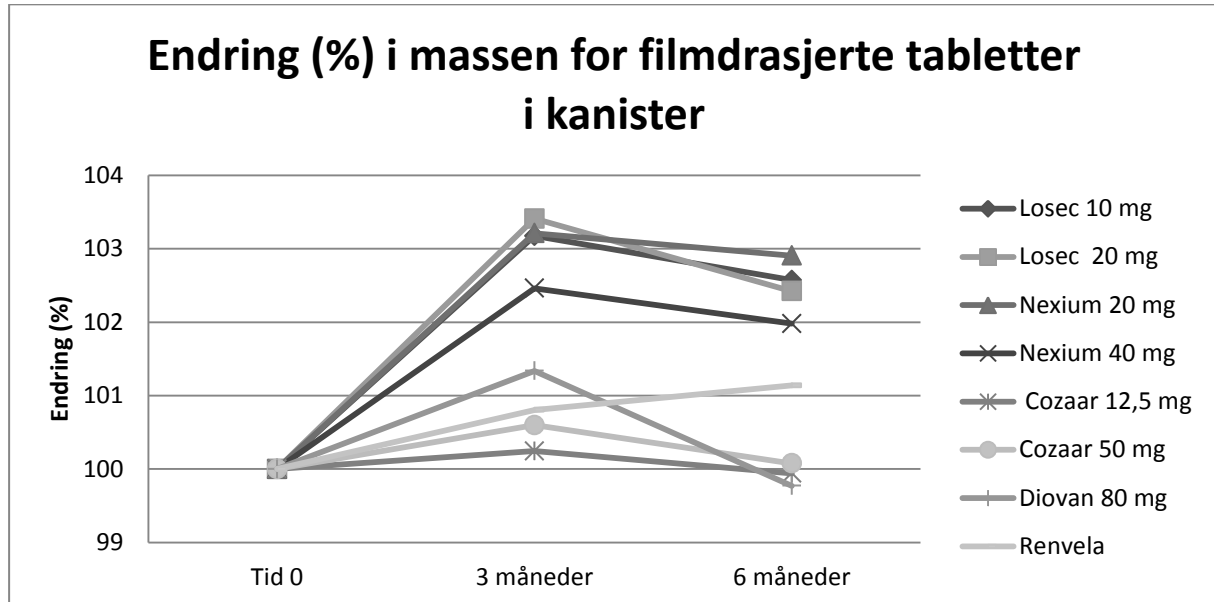
Det er registrert en reduksjon i massen hos tablettene i kanister etter 6 måneder i forholdt til resultatet etter 3 måneder.

Luftfuktigheten varierer etter årstid i Norge. Det er høyere fuktighet i luften om sommeren enn i høst- og vinterhalvåret. Temperatur og luftfuktighet blir overvåket året rundt ved Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet. Resultatet fra måling av luftfuktighet i de tre første månedene av oppbevaringstiden i kanister (Juni-August) var 42,7 % RH, mens for de 3 siste månedene (September-november) var den 30,8 % RH. Temperaturen var i et område mellom 15-25 °C hele tiden (vedlegg 5).

Resultatet for fuktighetsmålinger viser at det var høyere luftfuktighet de første 3 månedene av oppbevaringen i kanistere enn de tre siste. Reduksjonen i vekt ved 6 måneders oppbevaring i kanister kan kanskje forklares med lavere fuktighet i luften – noe som førte til at tablettene ble tørket ut igjen. Denne tendensen ble sett hos alle preparatene oppbevart i kanister.

Filmdrasjerte tabletter

Det ble registrert økning i masse hos filmdrasjerte tabletter i kanister etter 3 måneder (Figur 39).



Figur 39 Endring (%) i massen for filmdrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog

Økningen som ble registrert ligger under 4 %. Økningen var under 5 % for endosepakkede tabletter for alle preparatene bortsett fra Renvela (Figur 14).

Endosene av Renvela har hatt høyere prosentvis økning i masse (13,4 %) etter oppbevaring i klimaskap (ved 25C°, 60 % RH) enn Renvela-prøvene fra kanister (1,1 %).

Trenden viser at de filmdrasjerte tablettene får en reduksjon i massen etter 6 måneder. Losec og Nexium preparatene ligger fortsatt høyere i massen enn 0-prøvene etter 6 måneder.

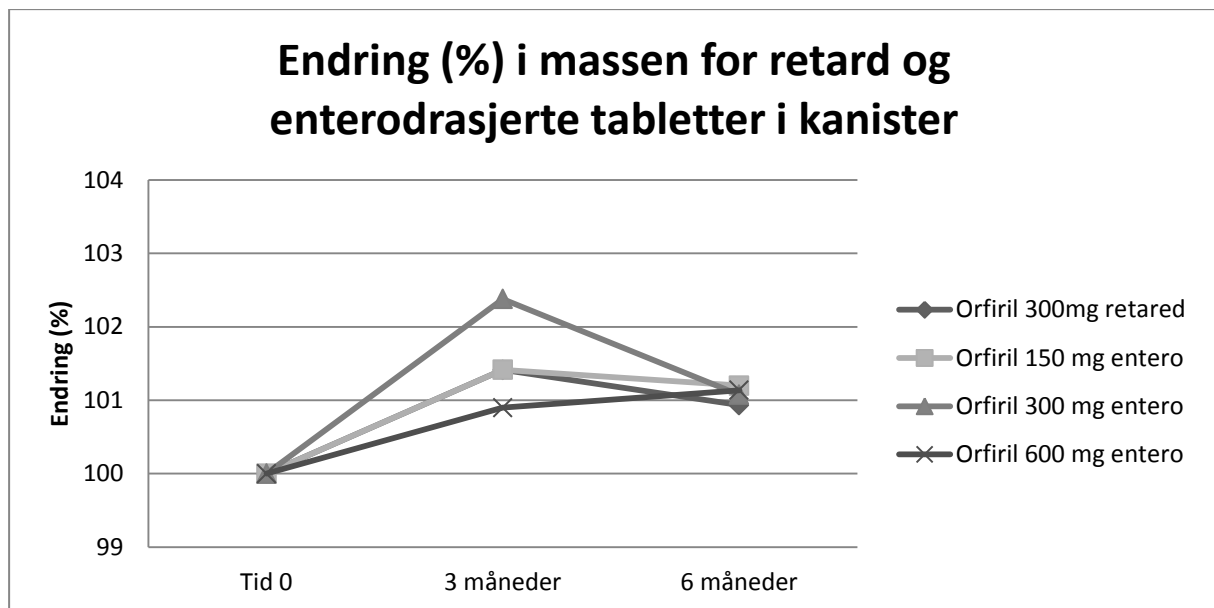
Diovan og Cozaar får også en reduksjon i masse etter 6 måneder og massen når igjen til 0-nivåene etter 6 måneder.

Renvela er det eneste preparatet som ikke får en reduksjon i massen etter 6 måneder. Total masseøkning etter 6 måneder i (%) ligger på 1,1 %. Det er ikke stor endring, men en t-test viser $p = 0,06$ etter 3 måneder og $p = 0,008$ etter 6 måneder, noe som viser at det har skjedd en signifikant økning i massen etter 6 måneder oppbevaring i kanister.

Variasjon av RH i luften og effekten på endring i massen hos tablettene er diskutert i under kapitel om udrasjerte tabletter.

Retard og enterodrasjerte tabletter

Resultatet i Figur 4 viser endring i masse hos Orfiril preparatene.



Figur 40 Endring (%) i massen på Retard og enterodrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på sykehusapoteket Lørenskog

Det ble registrert noe økning i masse hos Orfiriltablettene i kanister. Endosene av Orfiril hadde imidlertid høyere prosentvis økning i masse i forhold til 0-prøvene etter oppbevaring i klimaskap (25 °C, 60 % RH) i 3 måneder (opptil 13 %). Dette ble illustrert i Figur 15.

Også for de enterodrasjerte preparatene ble det overveiende registrert reduksjon i masse etter 6 måneder for Orfirilpreparatene. Orfiril 600 mg hadde imidlertid ikke denne reduksjonen i masse. Den totale økningen 6 måneder er imidlertid beskjeden (1,1 %). Variasjon i RH og effekten på endring i massen hos tablettene er diskutert i under kapittel om udrasjerte tabletter.

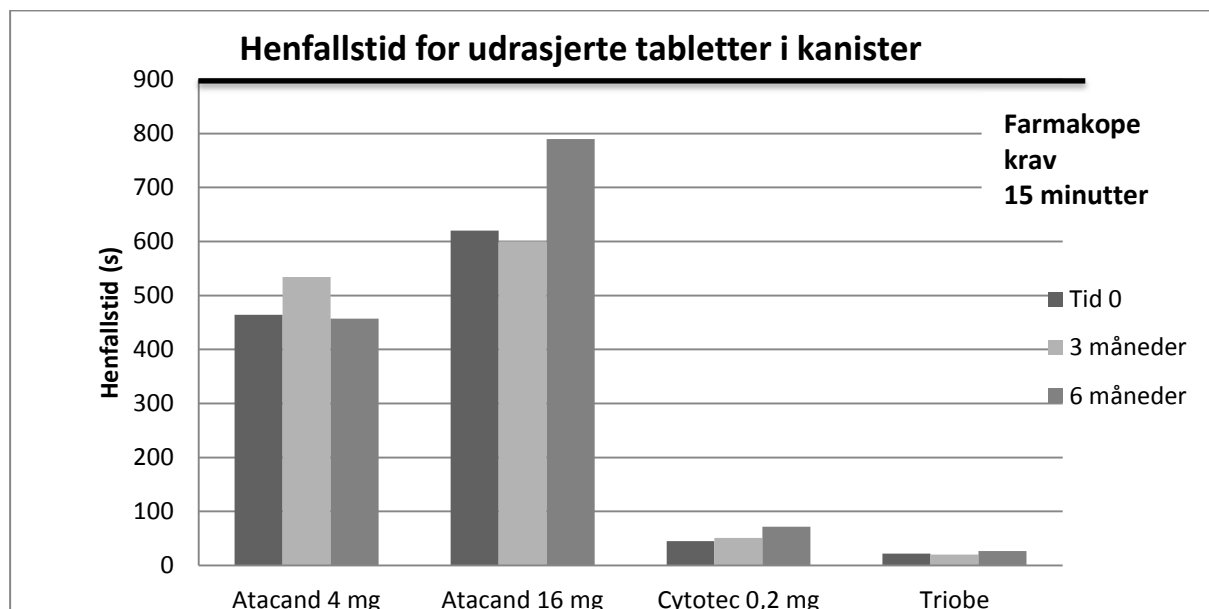
Fuktighetsmålinger fra Sykehusapoteket Lørenskog i juni 2013 viste 40 % RH. Det ble ikke registrert stor masseendring, og heller ikke store endringer i utseende, for Orfiril endoser som ble oppbevart i endosemaskinen ved samme betingelser i 3 måneder. Dette kan gi en indikasjon på at endringer som ble observert hos Orfiril endoser oppbevart i klimaskap ved (25 °C, 60 % RH) i 3 måneder skyldes høyere fuktighetsnivåer.

Det kunne vært interessant å teste noen av kanisterne ved 25 °C, 60 % RH.

6.3.3 Henfallstid

Resultatet for henfallstid av tabletter oppbevart i kanister er presentert etter type drasjering. Det er forskjell i farmakopekravet for ulike typer drasjering (Tabell 10).

Udrasjerte tabletter



Figur 41 Henfallstid (s) for udrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. Farmakopekrav for henfallstid for udrasjerte tabletter er 15 minutter (900 s).

Henfallstid for udrasjerte tabletter i kanister etter 3 og 6 måneders oppbevaring er illustrert i Figur 41. Henfallstid for 0-prøvene er vist i samme figur. Alle resultatene er presentert i vedlegg 3.

Udrasjerte tabletter holder farmakopekravet etter oppbevaring i kanister opptil 6 måneder. Alle preparatene hadde henfalt i løpet av 15 minutter.

Atacand 4 mg hadde høyere henfallstid etter 3 måneder enn etter 6 måneder i kanister.

Atacand 16 mg derimot hadde høyere henfallstid etter 6 måneder. Atacand 4 mg og Atacand 16 mg inneholder med ett unntak samme hjelpestoffer (Jernoksid finnes kun hos Atacand 16 mg) (AstraZeneca, 2013).

Testen av henfallstid ble tatt 1 gang for hvert preparat. 6 tabletter testet i apparatet omgangen. Alle 6 tablettene som testes i apparatet må henfalle før tiden kan registreres. Hvis en eller to

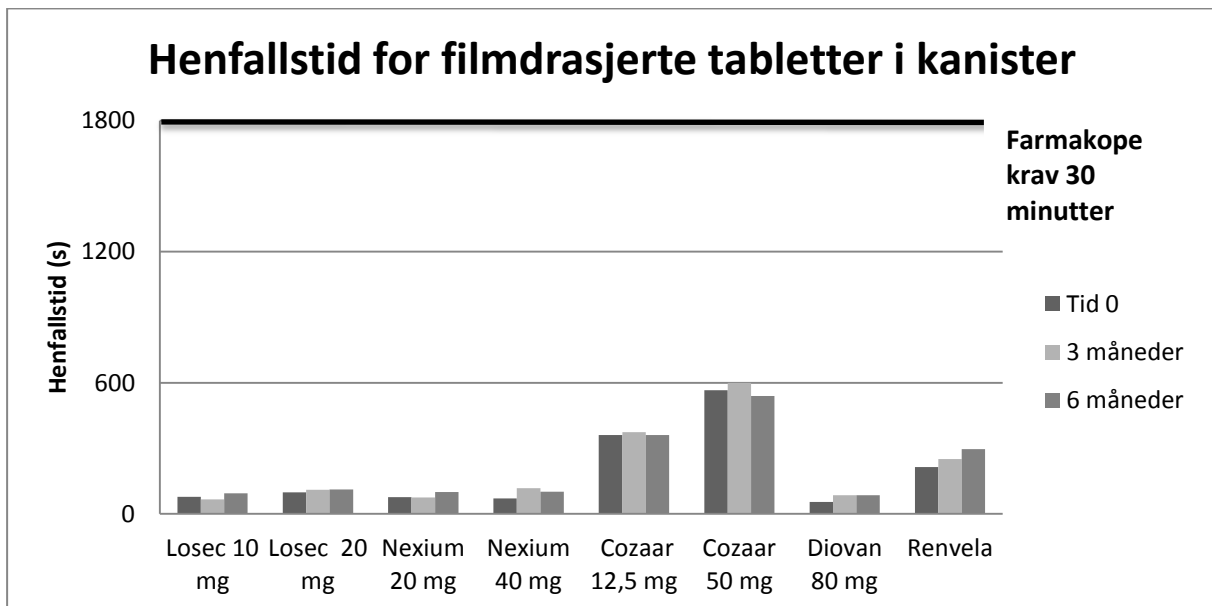
tabletter ved en tilfeldighet har lengere henfallstid vil det påvirke tiden som blir registrert. . Endring i henfallstiden kan kanskje forklares med tilfeldighet av valg av prøvene.

Hos Cytotec ble det sett en tendens til økning i henfallstiden over tid. Det ble ikke sett samme tendens av økning i masse for dette preparatet ved lagring som endose(Figur 38). Det er derfor ikke sikkert at denne økningen er en effekt av fukt. Cytotec har imidlertid veldig kort henfallstid (under 1 minutt). Henfallstiden for dette preparatet er godt under farmakopekravet til tross for økningen.

Triobe hadde veldig kort henfallstid. Det er registrert lite forskjell i henfallstid for 0-prøven og tabletter oppbevart i 3 og 6 måneder (-2 og + 5 sekunder). Preparatet holder fortsatt farmakopekravet.

Hvis tablettene får lengere henfallstid så vil det rimeligvis føre til lengere oppløsningstid for legemiddelet. Dette vil påvirke absorpsjonstid og biotilgjengeligheten (Llewelyn et al., 2010).

Filmdrasjerte tabletter



Figur 42 Henfallstid (s) for filmdrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. Farmakopekrav for henfallstid er 30 minutter (1800 s) for denne preparatformen

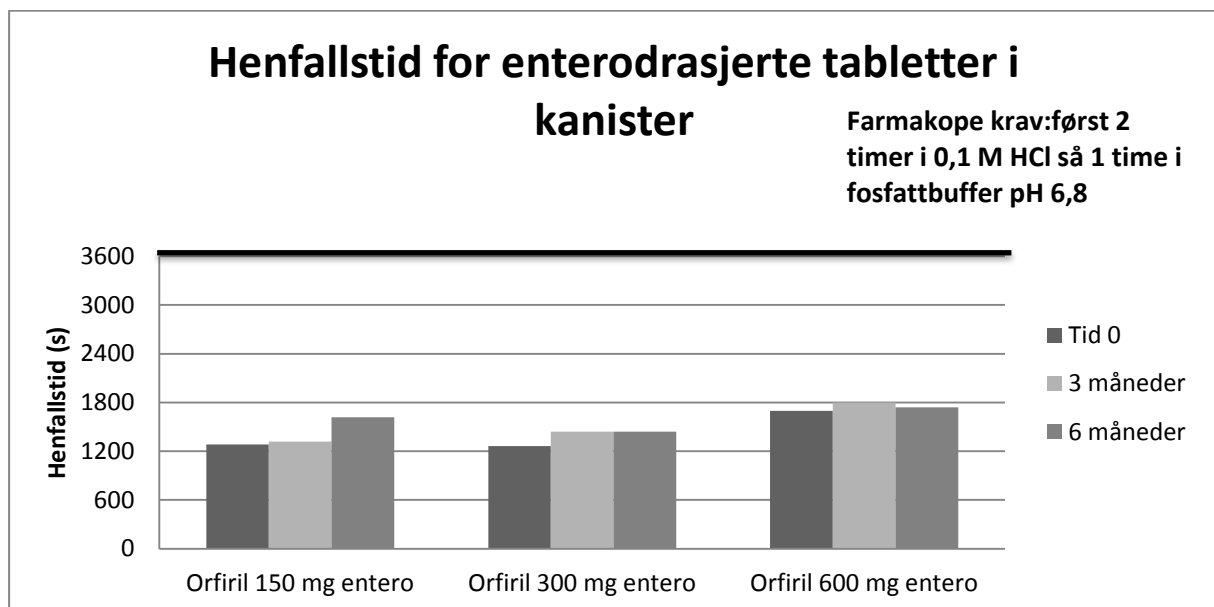
Henfallstid for filmdrasjerte tabletter i kanister etter 3 og 6 måneders oppbevaring i kanister er illustrert i Figur 42. Henfallstid for 0-prøvene er vist også i samme figur. Alle resultatene er

presentert i vedlegg 3. Alle filmdrasjerte tabletter holder farmakopekravet etter oppbevaring i kanister opptil 6 måneder (Figur 42).

Det er noen endringer i henfallstiden for 0-prøver, og prøver lagret i 3 og 6 måneder. De prosentvise endringene er presentert i vedlegg 3.

Enterodrasjerte tabletter

Gruppen enterodrasjerte tabletter består av kun Orfiril preparatene. Det er ingen krav for henfallstid i Ph.Eur for Retard formulering.



Figur 43 Henfallstid (s) for enterodrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. Farmakopekrav for henfallstid av enterodrasjerte tabletter er ≤ 1 time (3600 s) i fosfatt buffer pH 6,8 (etter 2 timers oppbevaring i 0,1M HCl)

Alle de enterodrasjerte Orfirilpreparatene som ble testet for henfallstid oppfylte kravene i farmakopeen ved undersøkelse etter 3 og 6 måneders oppbevaring i kanistere (Figur 43).

Tablettene ble lagt i 0,1 M saltsyre i 2 timer. Alle tablettene klarte å holde seg intakt i saltsyren. Deretter ble de lagt i fosfatbuffer med pH 6,8. Alle Orfiril enterodrasjerte tabletter henfallet inne 1 time i fosfatbufferen. Resultatet er presentert i vedlegg 3. Henfallstid i sekund for tabletter oppbevart i kanister etter 3 og 6 måneder er illustrert i Figur 43.

Tablettene ble observert under testen. Det ble ikke registrert endring i måten de henfalt på i forhold til 0-prøvene. Først løste enterodrasjering seg i bufferen. Deretter løste tablettkjernen seg litt etter litt til det ble dannet en tynn film. Filmen ble deretter oppløst til små biter.

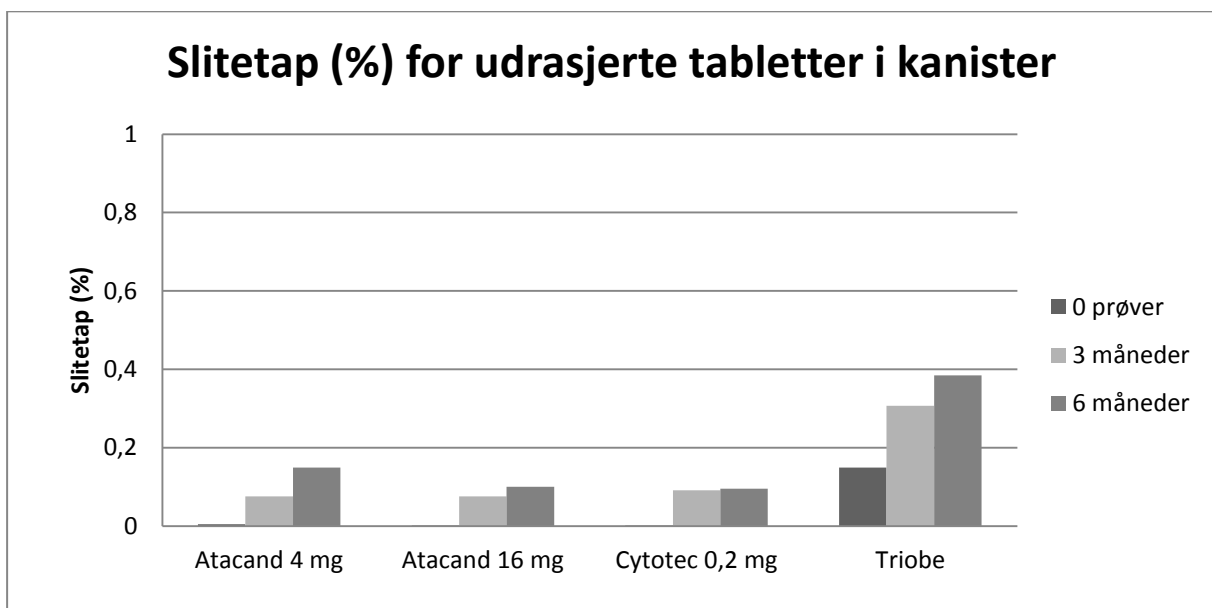
Alle enterotablettene (Orfiril 150 mg, 300 mg og 600 mg) hadde en gulaktig hvitfarge på tablettkjerne etter at drasjering løste seg i fosfatbuffer.

Ikke i noen av preparatene ble det registrert dannelse av en brun klump, noe som ble observert under analyse av Orfiril 600 mg pakket i endoser og oppbevart i klimaskap.

6.3.4 Slitetap

Testen for slitetap ble foretatt for alle preparatene selv om Ph.Eur krever denne testen bare for udrasjerte tabletter. Hensikten var å undersøke kvantitativt om oppbevaringen kan redusere styrken til filmdrasjerte og enterodrasjerte tabletter.

Udrasjerte tabletter



Figur 44 Slitetap (%) for udrasjerte tabletter oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog (farmakopekrav (1 %) utgjør toppen av y akse)

Resultatet viser at det var høyere prosentvis slitetap hos udrasjerte tabletter oppbevart i kanistere i forhold til 0-prøvene. Det ble registrert økt slitetap over tid, hhv 3 og 6 måneder.

Tablettene holder imidlertid farmakopekravet fortsatt. Økning i slitetap over tid hos udrasjerte tabletter i kanister følger ikke samme mønster som ending i masse hos de samme preparatene (Figur 38).

Slitetap for filmdrasjerte tabletter, Retard og enterodrasjerte tabletter oppbevart i kanister

Slitetap ble testet for alle tabletter selv om testen offisielt bare gjelder for udrasjerte tabletter. Slitetapet var 0 eller tilnærmet 0 (0,0001g) for de andre formuleringene når 0-prøvene ble testet (vedlegg 3).

For filmdrasjerte tabletter viser det seg at drasjeringens evne til å opprettholde mekanisk styrke ikke ble påvirket av oppbevaring i kanistere i opptil 6 måneder.

For Orfiril enterotabletter ble det ikke observert slitetap (= 0 %), dette gjaldt prøver oppbevart både 3 og 6 måneder i kanistere.

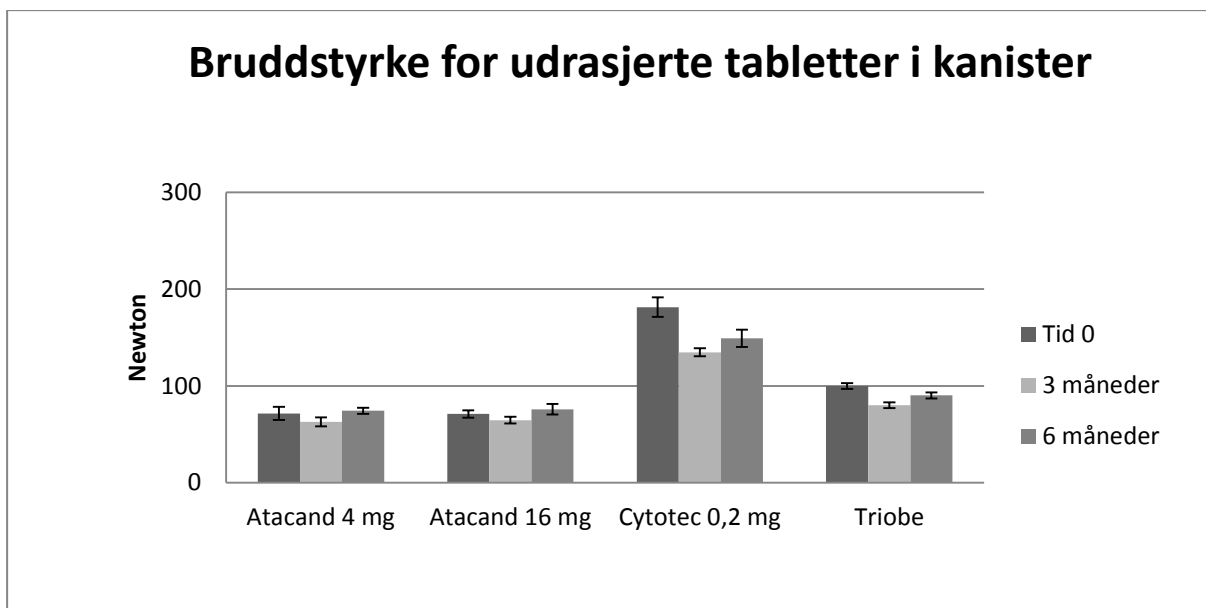
Orfiril 300 mg Retard ble også testet for slitetap. Verdien var for lav til å bli registrert for dette preparatet.

6.3.5 Bruddstyrke

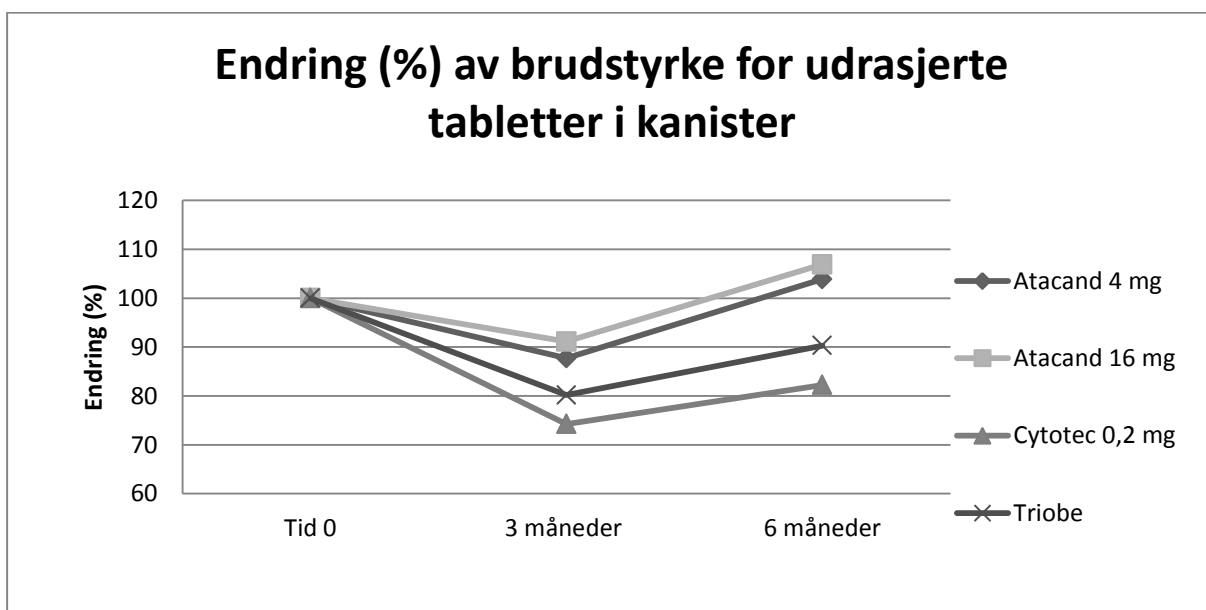
Resultatet for bruddstyrke er presentert etter type drasjering.

Udrasjerte tabletter

Figur 45 viser bruddstyrken som ble målt for udrasjerte tabletter etter oppbevaring i kanistere i 3 og 6 måneder ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. Ti tilfeldige tabletter av hvert preparat ble testet. Første søylen representerer resultatet fra bruddstyrkemåling for 0-prøvene. Det er ingen krav i Ph.Eur for bruddstyrke. Prosentvis endring i bruddstyrke (%) for udrasjerte tabletter er illustrert i Figur 46.



Figur 45 Bruddstyrke for udrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på sykehusapoteket Lørenskog. 10 tilfeldige tabletter fra hvert preparat er testet. Gjennomsnitt $sd \pm (n=10)$



Figur 46 Endring bruddstyrke (%) for udrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog (Figuren viser resultatene fra Figur 45, men i prosent)

Tablettene hadde lavest bruddstyrke etter 3 måneders oppbevaring i kanister. Bruddstyrken øker igjen etter 6 måneder.

Det ble registrert en sammenheng mellom bruddstyrke og massevariasjon for udrasjerte tabletter ved å sammenligne Figur 38 (% endring i masse) og Figur 46. Bruddstyrken er redusert mest hos de tablettene som har hatt størst økning i masse.

Cytotec hadde høyest prosentvis økning i massen etter 3 måneder (Figur 38); samme preparat hadde høyest reduksjon i % av bruddstyrken (Figur 46). Trenden var den samme for de andre tablettene.

Alle de udrasjerte tablettene har lavere bruddstyrke etter 3 måneder mens bruddstyrken øker etter 6 måneder. En liten prosentvis økning i masse hos disse tablettene kan observeres etter 3 måneder (opp til 2,7 %)(Figur 38) Massen reduseres igjen etter 6 måneder og da ser man at bruddstyrken økes.

Endring i masse er diskutert i kapittel 6.3.2.1.

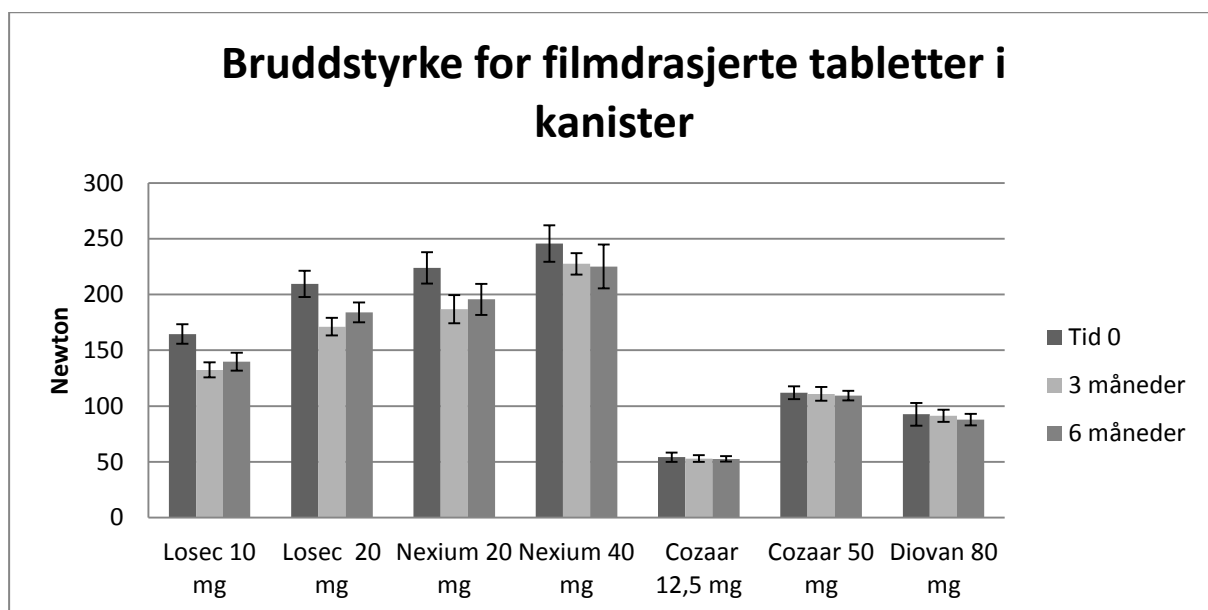
Effekten av fukt på tablettenes hardhet ble diskutert i kapittel 6.1.5. Ut fra resultater, viser det seg at en liten prosentvis økning i masse (2,6 %) – sannsynligvis på grunn av fuktopptak – kan redusere bruddstyrken til tablettene med opptil 25 %.

Tablettene får hardheten tilbake når fuktigheten reduseres. Dette stemmer med tidligere publiserte studier (Chowhan & Palagyi, 1978).

Endringen i masse og bruddstyrke kan kanskje forklares ut fra fuktighetsnivået i luften ved forskjellige årstider i Norge som tidligere diskutert.

Filmdrasjerte tabletter

Ut fra resultatet vist i Figur 47 fremgår det at Cozaar 12,5 mg, Cozaar 50 mg og Diovan 80 mg ikke har hatt store endringer i bruddstyrke etter oppbevaring i kanister. Disse 3 preparatene er vanlige filmdrasjerte tabletter. Det er brukt noen felles hjelpestoffer i disse tre preparatene blant annet mikrokrySTALLinsk cellulose som fyllemidler/bindemiddel, magnesiumstearat som smøremiddel og hypromellose i filmdrasjering (B.V., 2014) (Novartis Norge AS, 2013) Detaljert liste over hjelpestoffene står i tabell 3.



Figur 47 Bruddstyrke for filmdrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. 10 tilfeldige tabletter fra hvert preparat er testet

Losec 10 mg, 20 mg og Nexium 20mg og 40 mg har lignende formulering og mønsteret for endring i bruddstyrke ligner for disse tablettene. Detaljert liste over hjelpestoffene er gitt i Tabell 3. Det ble registrert større prosentvis endring i bruddstyrke for disse preparatene, enn for de andre filmdrasjerte tablettene oppbevart i kanister ved romtemperatur.

Preparatene nevnt over er ikke vanlige filmdrasjerte tabletter. Tablettene inneholder enterodrasjerte pellets fordelt i en tablettmasse. Det ytterste laget utgjør en filmdrasjering. Nexium og Losec tablettene hadde i utgangspunkt høyere bruddstyrke enn de andre filmdrasjerte tablettene. Nexium og Losec tablettene er større, rent fysisk, enn Diovan og Cozaar. Størrelse kan ha en effekt på forskjellen i bruddstyrke. Cozaar og Diovan har delestrek og dette reduserer trolig bruddstyrken.

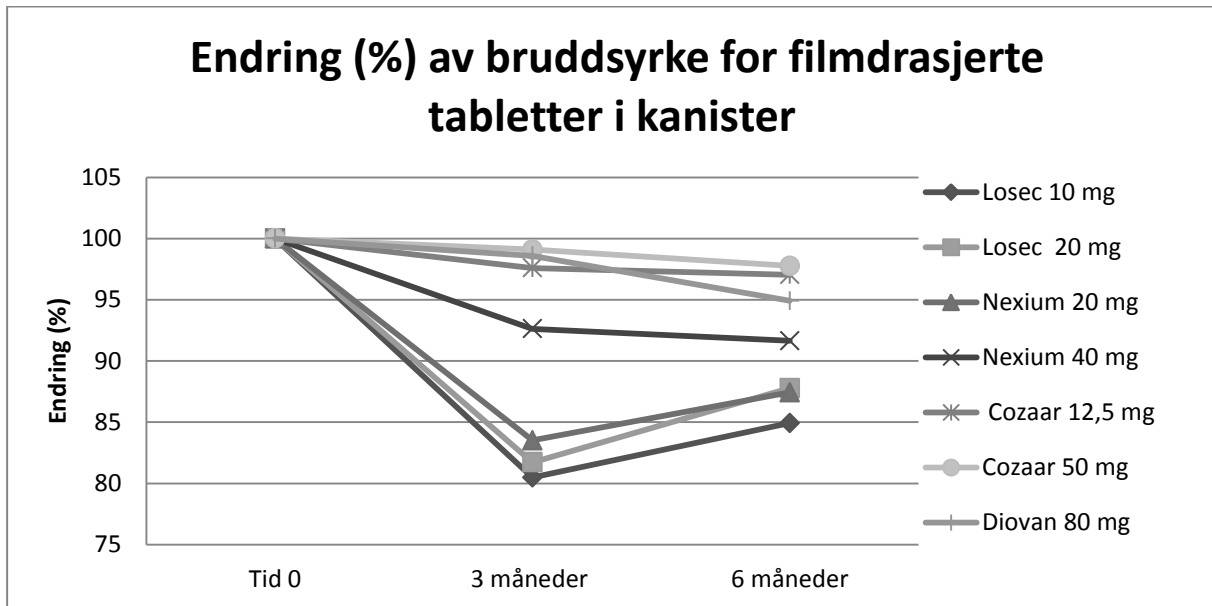
For filmdrasjerte tabletter observeres også en sammenheng mellom økning i masse og reduksjon i bruddstyrken.

Prosent endring i bruddstyrke er illustrert i Figur 48. Diovan 80mg, Cozaar 12,5 og Cozaar 50 mg har hatt minst økning i massen (Figur 39). I Figur 48 fremgår det at disse tablettene har minst endring i bruddstyrke også.

Nexium 40 mg ligger i midten i Figur 39 med 2,5 % økning i massen etter 3 måneder.

Nexium 40 mg ligger i midten av Figur 48 også med 8 % reduksjon i bruddstyrke etter 3 måneder.

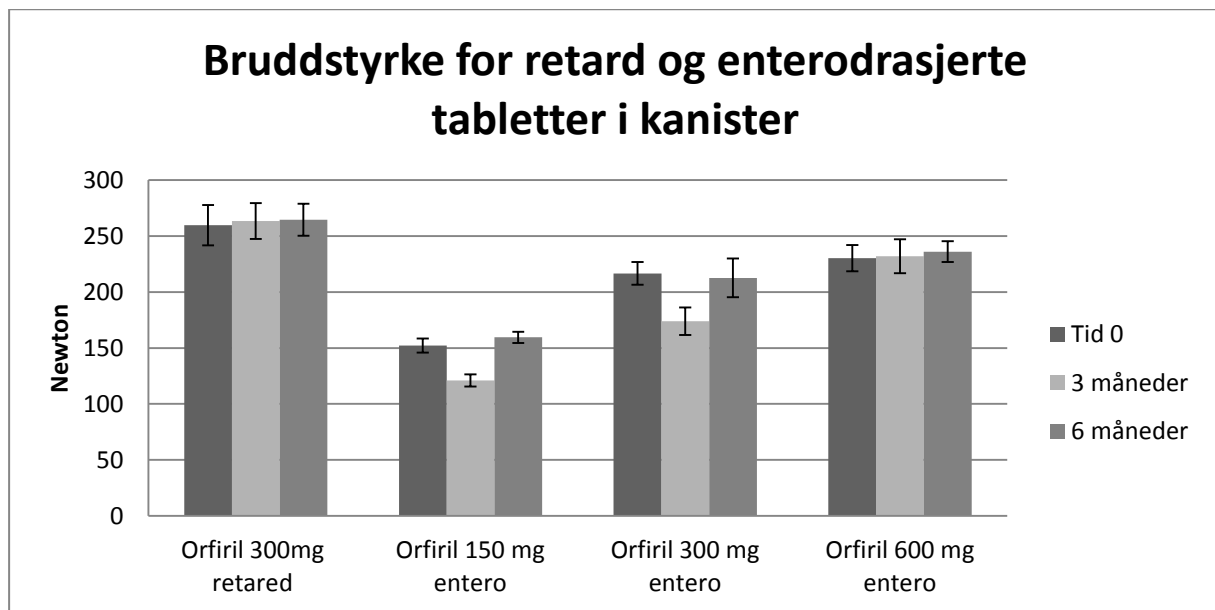
Losec 10 mg, Losec 20 mg og Nexium 20 mg har hatt størst økning i massen (Figur 39) de fikk tilsvarende størst reduksjon i bruddstyrke (Figur 48).



Figur 48 Endring (%) av bruddstyrke for filmdrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. (Figuren viser resultatene fra Figur 47, men på prosentform)

Ut fra resultatene for masseendringer vises det størst økning i massen etter 3 måneder. Tablettene mister noe av massen igjen etter 6 måneder. Det antas at dette dreier seg om opptak og avgivelse av fuktighet. Reduksjonen i masse etter 6 måneder kan, som nevnt, kanskje forklares med at fuktigheten i luften er forskjellig ved ulike årstider (vedlegg 5). Når tablettene etter 6 måneder mister en del av fuktigheten øker bruddstyrken igjen. Dette gir en indikasjon at det er direkte sammenheng mellom fuktighet i tablettene og bruddstyrken hos preparatene undersøkt i denne studien.

Retard og enterodrasjerte tabletter



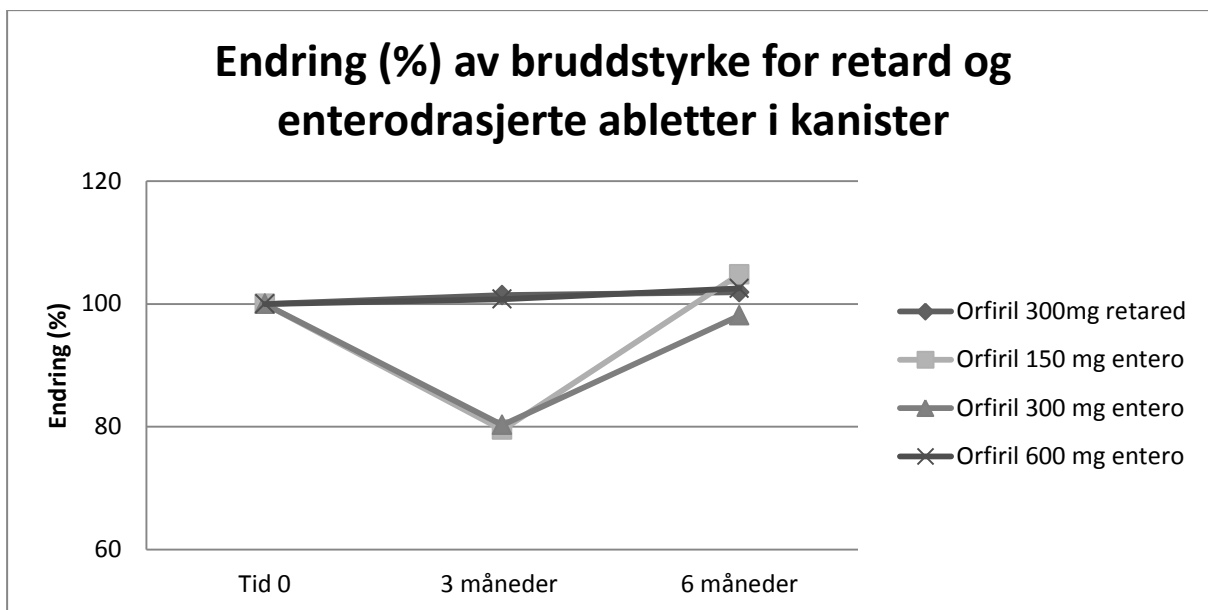
Figur 49 Bruddstyrke for Orfiril-tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. 10 tilfeldige tabletter fra hvert preparat er testet (gjennomsnitt ± sd).

Resultatet av bruddstyrkemåling for Orfiril preparatene er illustrert i Figur 49.

Orfiril 150 mg og Orfiril 300 mg hadde lavere bruddstyrke etter 3 måneders oppbevaring i kanister. For Orfiril 600 mg og Orfiril Retard 300 mg var det ikke store endringer i samme oppbevaringsperiode.

Figur 50 viser samme resultater som Figur 49, men i prosentform. Ved å sammenligne Figur 50 med Figur 40 (% økning i masse) kan det observeres en sammenheng mellom økning i masse og reduksjon i bruddstyrke for Orfiril 150 mg og Orfiril 300 mg etter 3 måneders oppbevaring i PillBokx ved RT. Tablettene får høyere bruddstyrke når massen reduseres igjen etter 6 måneders lagring. Det antas at dette har sammenheng med opptak og avgivelse av fukt – som for filmdrasjerte og udrasjerte tabletter.

Denne tendensen til reduksjon i bruddstyrke som et resultat av økning i masse ble også sett for de udrasjerte, filmdrasjerte og enterodrasjerte tablettene. De vanlige filmdrasjerte tablettene (Cozaar 12,5 mg, Cozaar 50 mg og Diovan 80 mg) har hatt lavere reduksjon i bruddstyrken (3-5 %) i forhold til Losec og Nexium – tabletter som inneholdt pellets (Figur 48).



Figur 50 Endring (%) av bruddstyrke for filmdrasjerte tabletter i kanister oppbevart ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog. (Figuren viser resultatene fra Figur 47, men på prosentform)

Figur 50 viser ca. 20 % reduksjon i bruddstyrken til Orfiril 150 mg og Orfiril 300 mg etter tre måneders oppbevaring i kanister. For endoser av samme preparater oppbevart i klimaskap ved 25C° 60 % RH ble det registret 85- 90 % reduksjon i bruddstyrke. Forskjellen i oppbevaringsforhold kan være en forklaring på dette.

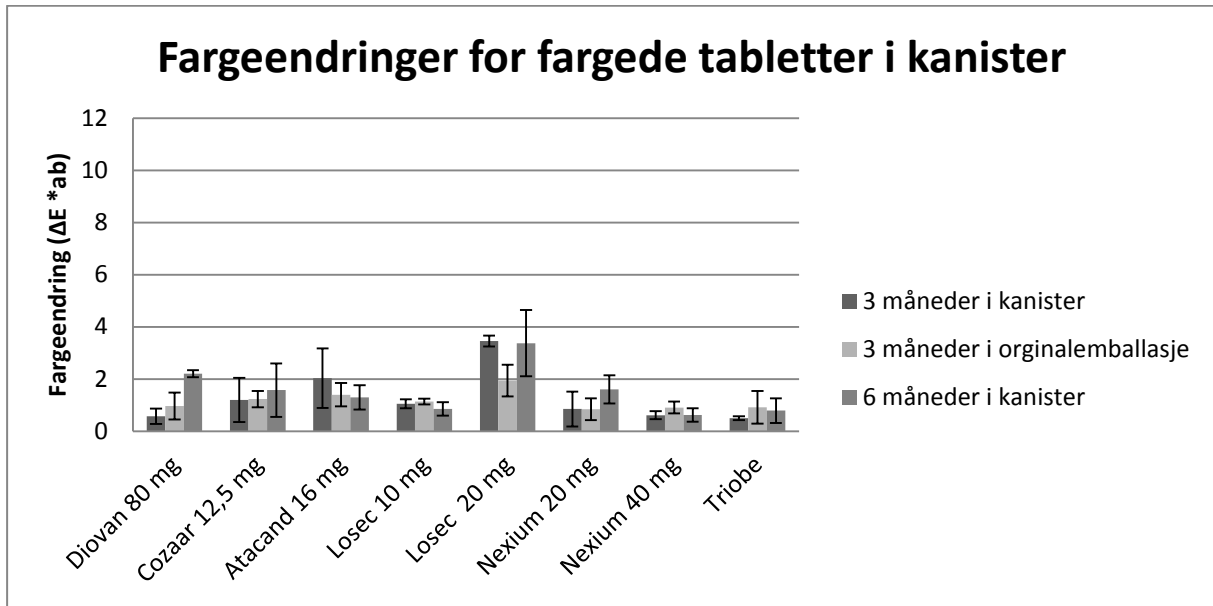
Endoser av Orfiril 300 mg oppbevart i Drugnest i 3 måneder ved RT har ikke hatt signifikant endring i bruddstyrke (Kapitel 6.2.5). Preparatet har hatt lavere økning i masse i forhold til prøvene oppbevart i PillBox (Figur 34).

Det peker mot at tablettene som pakkes i endosematerialitet og oppbevares i Drugnest har bedre beskyttelse mot fukt enn tablettene oppbevart i Pillbox.

6.3.6 Fargemåling

Resultatene fra fargemåling av tabletter i kanistre er diskutert i to grupper: Fargede tabletter og hvite.

Fargede tabletter i kanister



Figur 51 Total fargeendring (ΔE^*ab) av prøver oppbevart i kanister ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog og tabletter oppbevart i den originale emballasjen. (Gjennomsnitt \pm sd, n=3)

Det ble ikke registrert synlig fargeendring hos noen av preparatene med det blotte øye.

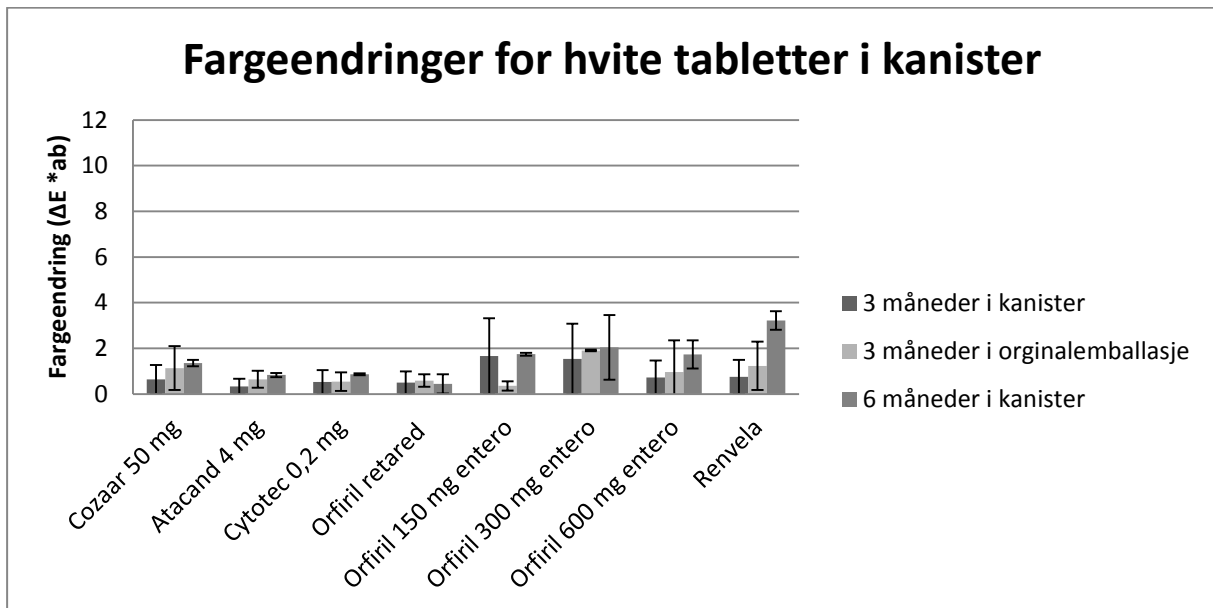
Resultatet for fargeendringer målt instrumentelt (Figur 51) viser at endringer ligger < 2 (ΔE^*ab) for tablettene oppbevart i kanister (unntak er Losec 20 mg og Diovan 80 mg). Det ble også registrert endring på over 2 for endoser av Losec 20 mg oppbevart i klimaskap i 3 måneder (Figur 27).

Det ble ikke sett synlig fargeendring hos Losec 20 mg med blott øye selv om (ΔE^*ab) > 2 .

(ΔE^*ab) for Losec etter 3 måneder var $3,4 \pm 0,6$ og etter 6 måneder var $6,35 \pm 0,2$.

Endringen (ΔE^*ab) for prøver fra originale emballasje ligger under 2 noe som kan indikere at det kanskje har skjedd en faktisk endring i farge under lagring i kanister. Dette var imidlertid ikke synlig ved visuell kontroll.

Hvite tabletter i kanister



Figur 52 Total fargeendring (ΔE^*ab) for prøver oppbevart i kanister ved romtemperatur på Sykehusapoteket Lørenskog og tabletter som ble oppbevart i den originale emballasjen. (Gjennomsnitt \pm sd, n=3)

Det ble ikke observert endring i farge med det blotte øye når hvite tabletter oppbevart i kanister i 3 og 6 måneder ble undersøkt. Fargeendringer som ble registrert instrumentelt er illustrert i Figur 52.

Renvela hadde (ΔE^*ab) > 2 etter 6 måneders oppbevaring i kanister (Figur 52). Det ble ikke observert endring i farge hos dette preparatet ved visuell kontroll. Tabletten hadde høyere L verdi etter 3 måneder og 6 måneder (de var vurdert som lysere). Renvela tabletter har en svart logo på den ene siden (Figur 53).



Figur 53 Renvela tabletter (Bilde fra felleskatalogen.no)

Det kan tenkes at denne svarte logoen har påvirket resultatet i prøvene som ble analysert. Tabletten ble flyttet 3 ganger under fargemåling (kapite 4.2.5) Instrumentet kan vise noe varierende verdier avhengig av om lyset treffer skriftet eller ikke.

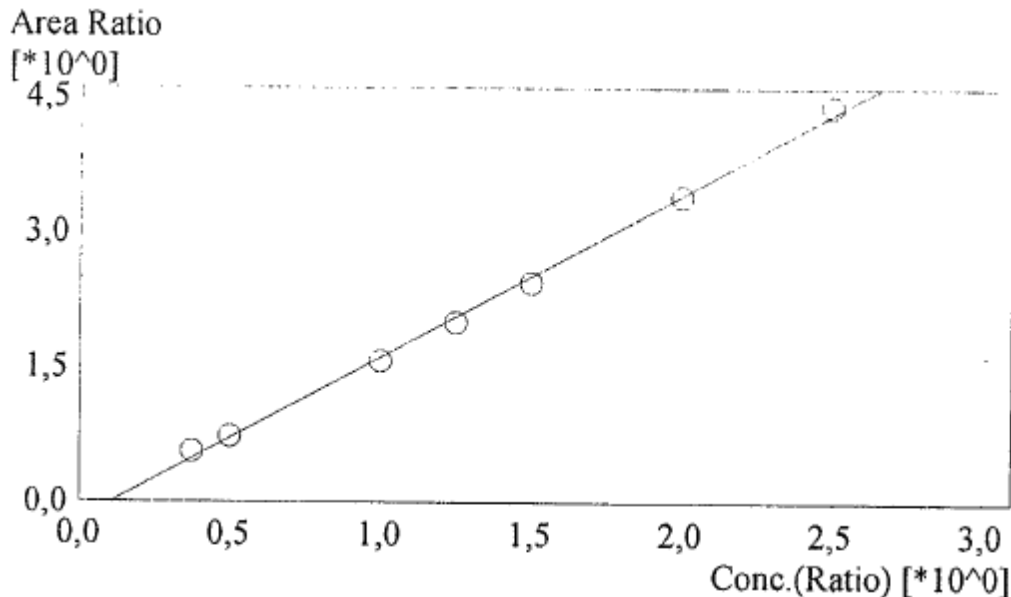
6.4 HPLC

6.4.1 Validering av linearitet

Linearitet er evnen metoden har til å gi en respons som er direkte proporsjonal med konsentrasjon. Linearitet gjelder for et gitt konsentrasjonsområde. ICHs retningslinjer anbefaler at linearitet for en metode måles for minimum 80-120 % av normalkonsentrasjon (Shabir, 2002). Korrelasjonskoeffisienten r bør være $> 0,999$, og r^2 bør være $> 0,998$ (Shabir, 2002).

6.4.1.1 Linearitet ved analyse av natriumvalproat

Fordi nedbrutte prøver skulle kunne undersøkes ble 30 % (75 µg/ml) av normalkonsentrasjon (250 µg/ml) valgt som laveste konsentrasjon. Høyeste konsentrasjonen ble satt til 200 % av normal mengde. Valideringen av linearitet ved analyse av natriumvalproat ble utført ved å bestemme sju konsentrasjoner av stoffet i området mellom 75 og 500 µg/ml.



Figur 54 Regresjonslinje for natriumvalproat i område 75µg/ml-500 µg/ml, $r^2 = 0,9978$

Lineariteten ved analyse av natriumvalproat ble undersøkt fire ganger. Metoden hadde ikke tilfredsstillende linearitet ($r^2 > 0,998$) i det undersøkte området (75-500 µg/ml) i de fleste tilfellene.

Resultatene fra linearitetsforsøkene for natriumvalproat er vist i Tabell 15.

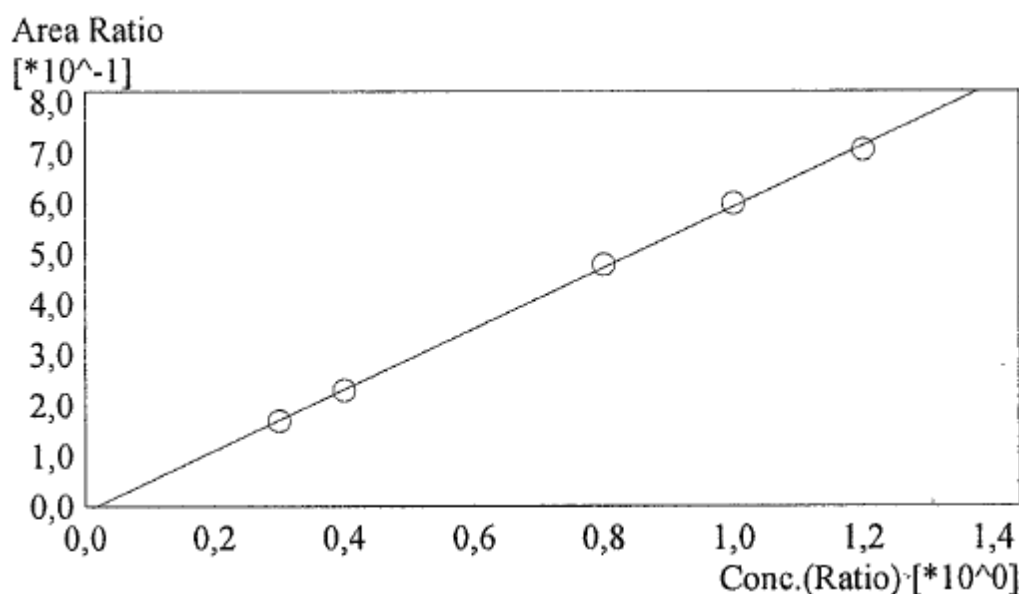
Tabell 15 Validering av linearitet Natriumvalproat

forsøk	n	r^2
1	5*	0,9986
2	7	0,9972
3	7	0,9758
4	7	0,9978

*Kun fem punkter er inkludert(outliere skyldtes sannsynligvis feil i derivatisering)

6.4.1.2 Linearitet ved analyse av natriumkaproat

Ved validering av lineariteten for analyse av natriumkaproat ble styrker mellom 25 og 150 % av normalkonsentrasjon (200 µg/ml) valgt. Analyse ble utført for fem konsentrasjoner av stoffet.



Figur 55 Regresjonslinje for natriumkaproat i område 75µg/ml-300 µg/ml, $r^2 = 0,9992$

Det ble foretatt to undersøkelser av linearitet for analyse av natriumkaproat. Metoden hadde tilfredsstillende linearitet i området 75-300 µg/ml i ett forsøk, men resultatet var ikke tilfredsstillende i det andre (Tabell16).

Tabell 16 Validering av linearitet for analyse av natriumkaproat

forsøk	n	r^2
1	5	0,9992
2	5	0,9872

6.4.2 Validering av presisjon

6.4.2.1 Interdagvariasjon

Interdagvariasjon uttrykker spredning av analyseresultatene utført i løpet av en lengere periode. Forskjell i analyseresultater skyldes tilfeldige forandringer som kan oppstå under analysen i laboratorium. ICH har ikke spesifisert et krav i sine anbefalinger.

Analyseresultater, oppnådd over tre dager, har en relativ standardavvik på 3,7 % (Tabell17). Metoden bør ha $RSD \leq 2\%$ (Shabir, 2002).

Metoden har ikke et tilfredsstillende interdagvariasjon.

Tabell 17 Validering av interdagvariasjon for HPLC-metode.

Analysedag	Valproat ($\mu\text{g/ml}$)
Dag 1	178,3 \pm 24,3
Dag 2	189,1 \pm 8,9
Dag 3	191,3 \pm 1,4
Gjennomsnitt	186,2
SD	6,9
RSD (%)	3,7

6.4.2.2 Intradagvariasjon

Intradaganalysen sier noe om metodens repeterbarhet i løpet av en enkelt dag, og foregår under identiske betingelser over en kortere tidsperiode. Spredningen av analysesvarene skyldes tilfeldige variasjoner som kan oppstå under en enkelt analyse.

Gjennomsnittlig RSD for hver av de tre analysedagene som inngikk i interdagvariasjonen er vist i Tabell 18. Gjennomsnittet for de tre dagene er på 6,3 % og høyeste verdi er 13,6 %. HPLC-metoder bør ha $RSD \leq 2\%$ (Shabir, 2002). Det fremgår at RSD er mye høyere enn dette for denne metoden.

Metoden har ikke tilfredsstillende intradagvariasjon.

Tabell 18 Validering av intradagvariasjon for HPLC-metode

Analyse dag	Konsentrasjon ($\mu\text{g/ml}$)	RSD (%)
Dag 1	178,3 \pm 24,3	13,6
Dag 2	189,1 \pm 8,9	4,7
Dag 3	191,2 \pm 1,4	0,7
Gjennomsnitt		6,3

Det er en tendens til reduksjon av RSD i løpet av dagene. Dette kan tyde at teknikken blir bedre med trening. På dag 3 er RSD lik 0,7 % og dette oppfyller kravet på 2 %.

Konsentrasjonen som ble bestemt var imidlertid langt unna 250 $\mu\text{g/ml}$ – noe som peker mot at nøyaktigheten til metoden var svak. Det ble derfor besluttet ikke å arbeide videre med metoden.

6.4.2.3 Systempresisjon

Systempresisjon uttrykker instrumentenes presisjon over en rekke målinger av samme homogene prøve.

Det ble foretatt 6 injeksjoner fra ett og samme HPLC-injektorglass. Spredning av analyse svarene skyldes tilfeldige variasjoner som ligger i instrumentet.

Relativt standard avvik for de seks injeksjonene var 0,01 % (Tabell 19). RSD bør være ≤ 1 % (Shabir, 2002). Systemet har følgelig en tilfredsstillende presisjon.

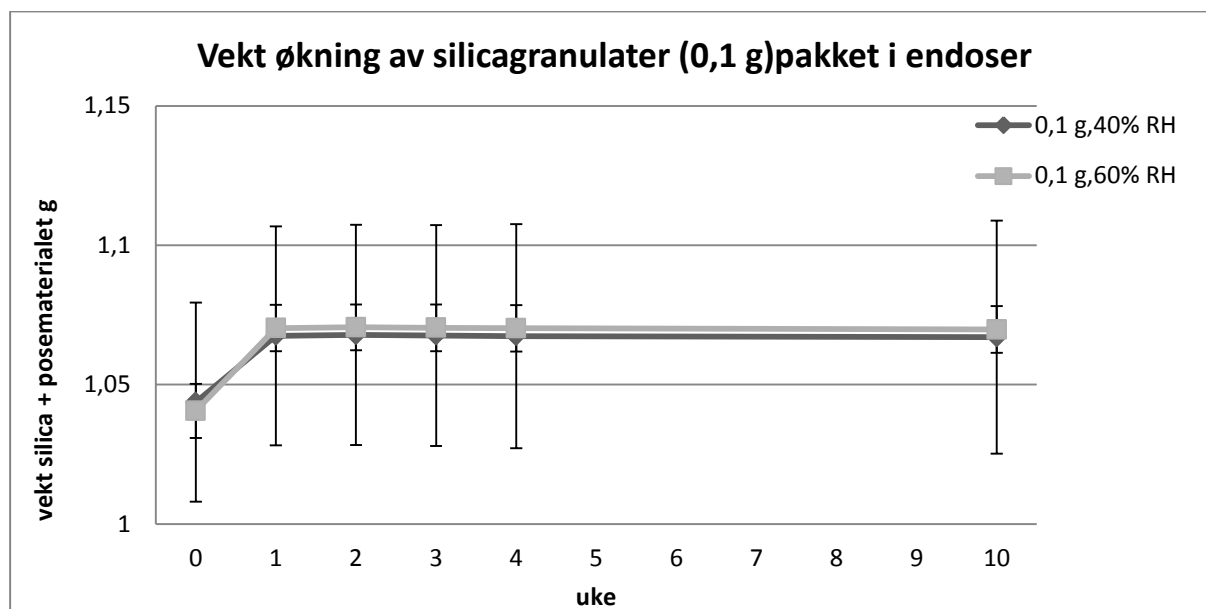
Tabell 19 Validering av systempresisjon for HPLC- analysemetoden

Valproatprøve (250µg/ml)	Konsentrasjon (µg/ml)
Injeksjon 1	250,0
Injeksjon 2	250,2
Injeksjon 3	249,7
Injeksjon 4	249,9
Injeksjon 5	249,6
Injeksjon 6	249,6
Gjennomsnitt	249,8
SD	0,239
RSD (%)	0,01

6.5 Fuktgjennomtrengelighet av posematerialet

Testen ble utført som beskrevet i kapitel 5.6.

Resultatet for vektøkning av silicagranulatet er vist i Figur 56 og 57.



Figur 56 Vekten av posematerialet med silica(ca. 0,1 g). Seks prøver ble oppbevart ved 40 % RH og seks prøver ble oppbevart ved 60 % RH. Begge klimaskapene holdt 25 °C.

Ut fra resultatet fremgår det at endosene med ca.0,1 g silika mettes med fukt allerede etter 1 uke. Dette gjelder både prøver oppbevart ved 40 % RH og prøver oppbevart ved 60 % RH. Kurvene flater ut etter 1 uke og posene veier like mye etter 10 ukers oppbevaring i klimaskap.

Det er større spredning for prøvene oppbevart ved 40 % RH. Dette skyldes at disse prøvene i utgangspunktet hadde større variasjon i vekten enn de andre prøvene. Denne variasjonen endres ikke underveis og det er i praksis like stort standard avvik i alle punktene hele tiden.

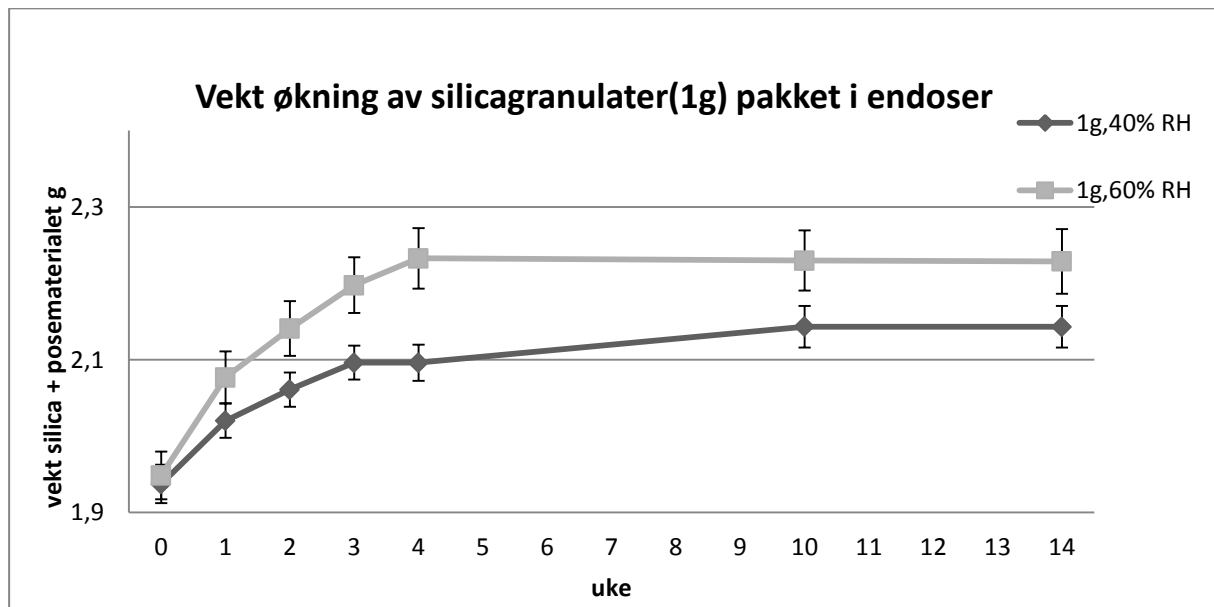
Alle posene med silika hadde en økning i masse hver uke fra de ble veid første gang og til uke 4. Posene oppbevart i klimaskap med høyere fuktighet (60 % RH) økte mer i vekt enn poser oppbevart i klimaskap med 40 % RH (Figur 56).

Posene ble veid igjen etter 10 uker. Prøvene oppbevart ved 60 % RH hadde da ikke hatt vektøkning siden 4. uken, og hadde sannsynligvis nådd metning.

For prøvene fra klimaskap med 40 % RH var det økning i massen i uke 10 i forhold til uke 4.

Prøvene med ca. 1g silika ble derfor oppbevart i klimaskapene i 4 uker til. Resultatet (Figur 57) viser at prøvene fra begge klimaskapene har nådd metning etter 14 uker.

Posene oppbevart i klimaskap ved 60 % RH veide mer enn de andre prøvene etter avsluttet studie.



Figur 57 Vekten av posematerialet + silika (ca. 1 g). Seks prøver ble oppbevart ved 40 % RH og seks prøver ble oppbevart i 60 % RH. Begge klimaskapene holdt 25 °C

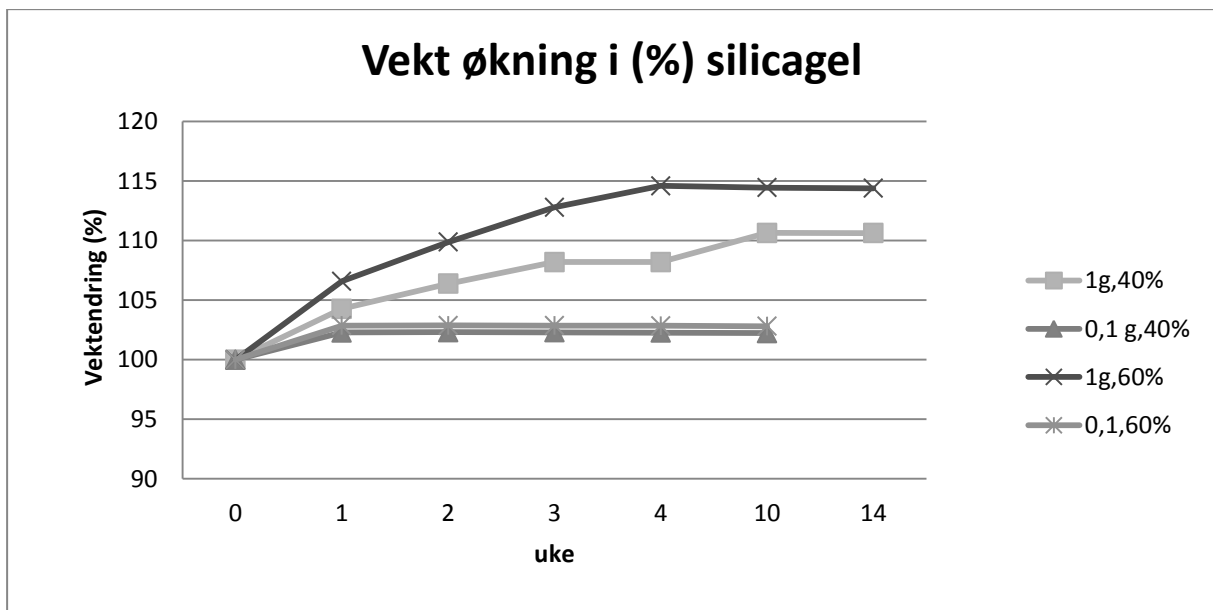
Det ble registrert endring i farge på silikagranulatene. Granulatene hadde en orange farge i utgangspunktet. Etter metning hadde de fått gulffarge (de var blitt mye lysere). Hos prøvene som veide ca. 1 g ble det registrert en blanding av fargene i de første ukene, granulatene ble lysere alle sammen frem til de nådde metning. Silikagelen som ble brukt inneholder en indikator som reagerer på fukt og gir en fargeendring fra orange til fargeløs ved fuktinntak (VWR). Både fargeendring og økning i masse peker mot at vektøkning skyldes absorpsjon av fuktighet.

Rent posemateriale ble også undersøkt. Posene hadde ikke økt i masse etter oppbevaring i klimaskapet. Dette gjaldt både ved 60 % og 40 % RH.

Posematerialet hindrer ikke fuktgjennomtrengelighet, og tar ikke selv opp fukt. Økning i massen for prøvene skyldes derfor sannsynligvis at silikamaterialet absorberer fuktighet fra omgivelsene.

Det var ikke stor forskjell i prosentvis økning i masse når mengden silika var liten (ca.0,1 g). En økning på ca. 2,8 % ble registrert for begge prøvene oppbevart ved to forskjellige betingelser. Hos prøvene med ca.1 g silica ble det registrert større økninger i masse når fuktigheten var høyere (60 % RH). Det var en økning i masse med 10,6 % for prøvene oppbevart ved 40 % RH og en økning med 14,4 % for prøvene oppbevart ved 60 % RH(Figur 58).

Prøvene som ble oppbevart ved 40 % RH veide mindre ved slutten av studien enn prøver oppbevart i 60 % RH selv om alle prøvene hadde nådd metning (Figur 58). Det ble funnet høyere prosentvis økning i masse hos silikaposer som veide ca. 1 g enn de som veide ca.0.1 g. Ut fra resultatet fremgår det at prosentvis økning i massen hos silikagranulat er avhengig av masse og RH. Dette er illustrert i Figur 58.



Figur 58 Endring i masse (%) for silikagranulat pakket i endosemateriale. (Figuren er en fremstilling av Figur 53 og 54 i prosent)

Fukt permeabiliteten av noen endosematerialer har blitt testet før (Reamer, Grady, Shangraw, & Mehta, 1977). Et av materialene som ble undersøkt var polyetylen. Ingen av de beholderne som ble testet var en god fuktighetsbarriere.(Reamer et al., 1977).

Materialet brukt i produksjon av endoser i PillPick systemet på sykehusapoteket Lørenskog består av polypropylen. Det er ikke funnet studier hvor stabilitet av tablett i polypropylen endoser er testet. Polypropylen er imidlertid mer hydrofobe enn polyetylen siden polymeren inneholder et ekstra karbonatom i hver enhet. Dette kan teoretisk resultere i bedre beskyttelse mot fuktighet i forhold til polyetylen poser.

Enkeltdose beholdere er i USP inndelt i 4 grupper (A-D) (The united states pharmacopea). Kravene for hver klasse ble vist i vedlegg 2. Endosene er inndelt i 4 kvalitetene etter hvor mye fuktighet de kan slipp igjennom per dag. Grensene er vist i Vedlegg 2 (USP, 2007).

Endosematerialet som brukes i endoseproduksjon i PillPick-systemet har en fuktighetspermeabilitet på $(0,7 \text{ g/m}^2 /\text{dag})$ ved $(23 \text{ }^\circ\text{C}, 85 \text{ \% RH})$ i følge produsenten.

En endose med størrelse $10 \times 10 \text{ cm}$ (2 sider) kan slipp igjennom $0,14 \text{ mg/dag}$ ved $(23 \text{ }^\circ\text{C}/85 \text{ \% RH})$. Endosematerialet brukt i PillPick systemet har relativt lav fuktighetspermeabilitet og vil sannsynligvis klassifiseres høyt i USP-systemet. Det forventes lavere fuktpermeabilitet av pose materialet ved lavere RH.

7 KONKLUSJON

Et utvalg av tabletter som det oppgis i SPC at må oppbevares i originalemballasje og/eller er følsomme for fukt ble pakket som endoser, eller oppbevart som bulk i PillBox fra SwissLog PillPick system. Tablettene ble alle pakket som naken tablett i SwissLog PillPick system pakkemateriale. Stabiliteten til disse tablettene er blitt under søkt og det er funnet at:

- Endosepakkede tabletter av Orfiril enterotabletter (150 mg og 300 mg) oppbevart i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder holdt ikke alle Ph.Eur-kravene. Orfiril 150 mg holdt ikke kravet for massevariasjon og verken Orfiril 150 mg eller 300 mg holdt kravet for henfallstid. Alle Orfiril enterotabletter har hatt synlige endringer i utseende.
- Alle andre endosepakkede tablettene oppbevart i klimaskap ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder holdt kravene i Ph.Eur mht massevariasjon, henfallstid og slitetap. Det ble allikevel registret endringer i masse, bruddstyrke og henfallstid for preparatene i forhold til 0-prøvene.
- Orfirilpreparatene pakket i endoser og oppbevart ved 25 °C, 60 % RH i 3 måneder har hatt de største prosentvise økningene i masse.
- Orfiriltabletter undersøkt etter lagring ved normale temperatur- og fuktforhold, og ved noe forhøyede forhold (25 °C, 60 % RH), ga ulike resultater ved fysikalske tester.
- Alle tabletter oppbevart i bulk i PillBox ved RT i opptil 6 måneder på Sykehusapoteket Lørenskog holdt farmakopekravene for massevariasjon, henfallstid og slitetap.
- Forsøkene peker mot at det er sammenheng mellom fuktighet i tablettene og bruddstyrken til preparatene undersøkt i denne studien.
- Det ble funnet en sammenheng mellom RH i luften og endring i massen hos tablettene oppbevart i bulk i PillBox ved romtemperatur.
- Posematerialet som brukes i PillPick endosemaskin er ikke ugjennomtrengelig for fuktighet. Materialet tar ikke selv opp fuktighet.

8 REFERANSER

- Adams, J. R., & Merz, A. R. (1929). Hygroscopicity of fertilizer materials and mixtures. *Industrial & Engineering Chemistry*, 21(4), 305-307.
- Asafu-Adjaye, E., Carlin, A., Jefferson, E., Bryant, A., Rothman, B., Khan, M., & Faustino, P. (2011). Comparative stability study of unit-dose repackaged furosemide tablets. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 28(2), 38-48.
- AstraZeneca. (2013). *SPC, Atacand 4 mg tablett, Atacand 16 mg tablett*. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1996-02906.pdf.
- AstraZeneca. (2014a). *SPC, Losec MUPS enterotablett 10 mg, Losec MUPS enterotablett 20 mg*. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1997-00452.pdf.
- AstraZeneca. (2014b). *SPC, Nexium 20 mg enterotablett, Nexium 40 mg enterotablett*. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/2000-01994.pdf.
- B.V., M. S. D. (2014). *SPC, Cozaar 12,5 mg tablett, filmdrasjert, Cozaar 50 mg tablett, filmdrasjert*. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1997-02003.pdf.
- Bowen, L., Mangan, M., Haywood, A., & Glass, B. (2007). Stability of frusemide tablets repackaged in dose administration aids. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 37(3), 178.
- Chowhan, Z. (1980). Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution. *Journal of pharmaceutical sciences*, 69(1), 1-4.
- Chowhan, Z., & Palagyi, L. (1978). Hardness increase induced by partial moisture loss in compressed tablets and its effect on in vitro dissolution. *Journal of pharmaceutical sciences*, 67(10), 1385-1389.
- Church, C., & Smith, J. (2006). How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharmaceutical Journal*, 276(7384), 75-81.
- Esezobo, S. (1974). The effects of moisture content and gelatin binding agent on the mechanical and failure properties of an oxytetracycline formulation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26(S1), 47P-56P.
- Genzyme. (2013). *SPC, Renvela 800 mg filmdrasjerte tablett*. Retrieved from Genzyme Europe B.V.

- Glass, B., Mangan, M., & Haywood, A. (2009). Prochlorperazine tablets repackaged into dose administration aids: can the patient be assured of quality? *J Clin Pharm Ther*, 34(2), 161-169. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00981.x
- GmbH, D. A. (2013a). *SPC, Orfiril® 150 mg enterotablett, Orfiril® 300 mg enterotablett, Orfiril® 600 mg enterotablett*. SLV Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06564.pdf.
- GmbH, D. A. (2013b). *SPC, Orfiril® Retard 300 mg depottablett*. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07866.pdf.
- Gupta, A., Ciavarella, A. B., Rothman, B., Faustino, P. J., & Khan, M. A. (2009). Stability of gabapentin 300-mg capsules repackaged in unit dose containers. *Am J Health Syst Pharm*, 66(15), 1376-1380. doi: 10.2146/ajhp080236
- Haywood, A., Llewelyn, V., Robertson, S., Mylrea, M., & Glass, B. (2011). Dose administration aids: Pharmacists' role in improving patient care. *The Australasian medical journal*, 4(4), 183.
- Helsedirektoratet. (2008). Multidose. In Legemidler (Ed.). <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/multidoseinformasjonsfolder/Publikasjoner/multidose-informasjonsfolder.pdf>: Helsedirektoratet.
- ICH. (2003). STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS. Kakinoki, K., Yamane, K., Teraoka, R., Otsuka, M., & Matsuda, Y. (2004). Effect of relative humidity on the photocatalytic activity of titanium dioxide and photostability of famotidine. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(3), 582-589.
- Khan, K., Musikabhumma, P., & Warr, J. (1981). The effect of moisture content of microcrystalline cellulose on the compressional properties of some formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 7(5), 525-538.
- Kontny, M. J., & Mulski, C. A. (1989). Gelatin capsule brittleness as a function of relative humidity at room temperature. *International journal of pharmaceuticals*, 54(1), 79-85
- Lau-Cam, R. R. (1997). HPLC method with precolumn phenacylation for the assay of valproic acid and its salts in pharmaceutical dosage form. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 20(13), 2075-2087.
- legemiddeloven. (1992). *LOV-1992-12-04-132*. <http://lovdata.no/dokument/NL/lov/1992-12-04-132>.
- Llewelyn, V. K., Mangan, M. F., & Glass, B. D. (2010). Stability of sodium valproate tablets repackaged into dose administration aids. *J Pharm Pharmacol*, 62(7), 838-843. doi: 10.1211/jpp.62.05.0004

- Läkemedelsverket, M. p. a. (2012). *Brytningstillstånd*. (\\comsrv01\reports\GK_Brytningstillstand_hela_lista.rpt). Läkemedelsverket, Medical products agency.
- Mangan, M., Glass, B., & Haywood, A. (2006). Stability implications of repackaging paracetamol tablets into dose administration aids. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 36(1), 25.
- Mangan, M., Haywood, A., & Glass, B. (2009). *Aspirin Repackaged: Caution in Practice*. Paper presented at the Annual Conference of the Australasian Pharmaceutical Science Association.
- MINOLTA. (1998). Precise color communication, Color control from perception to instrumentation: MINOLTA Co Ltd.
- Nakamura Y, N. T., Iwata M, Hayashi Y, Takayama K, Saito H, Sako K, Matsuda Y, Kimura M. (2014). Influence of Temperature and Humidity on Physico-pharmaceutical Characteristics of Rasilez(®) Tablets. *The pharmaceutical society of Japan*, 134(4), 555-561.
- Novartis Norge AS. (2013). *SPC, Diovan 80 mg filmdrasjerte tablett*. Retrieved from <http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/2000-06229.pdf>.
- Palumbo, M., Cingolani, A., Dall, L., & Volonte, M. G. (2000). Stability of capsules containing omeprazole in enteric coated pellets. *Boll Chim Farm*, 139(3), 124-128.
- Perks, S., Robertson, S., Haywood, A., & Glass, B. (2012). Clozapine repackaged into dose administration aids: a common practice in Australian hospitals. *International Journal of Pharmacy Practice*, 20(1), 4-8.
- Popielarz-Brzezinska, M. (2011). Kinetics of omeprazole degradation in solid state. *Acta Pol Pharm*, 68(5), 753-757
- Raymond C Rowe, P. J. S., Marian E Quinn. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Sixth edition.
- Reamer, J. T., Grady, L. T., Shangraw, R. F., & Mehta, A. M. (1977). Moisture permeation of typical unit dose repackaging materials. *Am J Hosp Pharm*, 34(1), 35-42.
- sanofi-aventis. (2013). PRODUCT MONOGRAPH, RENVELA® sevelamer carbonate tablets 800 mg (pp. 11+12).
- Shabir, G. A. (2002). Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis. Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US

Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 987(1), 57-66.

- Swisslog. Swisslog. from <http://swisslog.com/en/Products/HCS/Medication-Management-Systems/PillPick-Automated-Packaging-and-Dispensing-System>
- Tonnesen, H., Brunsvik, A., Loseth, K., Bergh, K., & Gederaas, O. (2007). Photoreactivity of biologically active compounds. XVIII. Photostability of ofloxacin in the solid state and in a tablet formulation. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(2), 105-111.
- Tonnesen, H. H., Brunsvik, A., Loseth, K., Bergh, K., & Gederaas, O. A. (2007). Photoreactivity of biologically active compounds. XVIII. Photostability of ofloxacin in the solid state and in a tablet formulation. *Pharmazie*, 62(2), 105-111.
- USP. (2007). *The United States Pharmacopeia* (U.-N. 25 Ed.). Rockvill, MD: Unated States Pharmacopeial Convention.
- VWR. Silica gel granulater Chameleon® C 1-3 mm tørkemiddel from https://no.vwr.com/app/catalog/Product?article_number=83001.290
- Waterman, K. C., & MacDonald, B. C. (2010). Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. *J Pharm Sci*, 99(11), 4437-4452. doi: 10.1002/jps.22161
- Yamazaki, N., Taya, K., Shimokawa, K.-i., & Ishii, F. (2011). Corrigendum to “The most appropriate storage method in unit-dose package and correlation between color change and decomposition rate of aspirin tablets”. *International journal of pharmaceutics*, 404(1), 325-330.
- Yang, Y., Gupta, A., Carlin, A. S., Faustino, P. J., Lyon, R. C., Ellison, C. D., . . . Khan, M. A. (2010). Comparative stability of repackaged metoprolol tartrate tablets. *International journal of pharmaceutics*, 385(1), 92-97.

9 VEDLEGG

Vedlegg 1

Bakgrunn for valg av preparatene som ble undersøkt i denne studie.

Preparat navn og styrke	Holdbarhet åpen lagring*	Bakgrunn for valg i studien
Atacand 4 mg	3 måneder	Preparatene kommer i blisterpakning, blisteret kan ikke klippes i maskinen på grunn av blister formren. Tablettene trykkes ut av blisteren med hånd. Preparatet brukes mye på sykehuset
Atacand 16 mg		
Cozaar 12,5 mg	3 måneder	Preparatene kommer i blisterpakning, blisteret kan ikke klippes i maskinen på grunn av blister formren. Tablettene trykkes ut av blisteren med hånd. Preparatet brukes mye på sykehuset
Cozaar 50 mg		
Cytotec 0,2 mg	Ingen data	Prioritert i studien siden det er ingen holdbarhet i endoser tilgjengelig. Preparatene kommer i blisterpakning, blisteret kan ikke klippes i maskinen på grunn av blister formren. Tablettene trykkes ut av blisteren med hånd. Preparatet brukes mye på sykehuset
Diovan 80 md	6 måneder	Preparatene kommer i blisterpakning, blisteret kan ikke klippes i maskinen på grunn av blister formren. Tablettene trykkes ut av blisteren med hånd. Preparatet brukes mye på sykehuset

Losec MUPS 10 mg	3 måneder	Preparatet brukes ved barneavdelingen på Ahus. Tilsvarende preparat som brukes på andre avdelinger ved sykehusapoteket (Omeprazol Bluefish enterokapsler) har 1 måned holdbarhet i følge svenskelisten
Losec MUPS 20 mg		
Nexium 20 mg	6 måneder	Preparatet har høy omsetning på grunn av høy pris og mye bruk.
Nexium 40 mg		
Orfiril 150 mg enterotabletter	6 måneder	Natriumvalproat som er virkestoffet i Orfiril er hygroskopisk. Holdbarheten for andre styrker (600 mg) og formulering (kapsler og retard) var ikke tilgjengelig. Mens enterotabletter med styrke 150 og 300 har kjent holdbarhet
Orfiril 300 mg enterotabletter		
Orfiril 600 mg enterotabletter	Ingen data	
Orfiril 300 mg retard	Ingen data	
Renvela 800 mg	Ingen data	Prioritert i studien siden det er ingen holdbarhet i endoser tilgjengelig.
TrioBe	3 måneder	Prioritert i studien på grunn av høy bruk og høy produksjon av Triobe endoser.

*Liste for holdbarhet fra svenske Läkmedelsverket

Vedlegg 2

USPs kvalitetsgruppering av enkeltdosebeholdere. (Krav fra Metode I når 10 endoser testes ved (23°C,75%RH))

USP 30 (SINGEL-UNIT CONTAINERS AND UNIT-DOSE CONTAINERS FOR CAPSULES AND TABLETS)

Endose klasse	Fuktighet permeabilitet (mg / dag)
A	Ikke mer en 1 over 0,5 (mg / dag), ingen over 1,0 mg/dag
B	Ikke mer en 1 over 5,0 (mg / dag), ingen over 10,0 mg/dag
C	Ikke mer en 1 over 20,0 (mg / dag), ingen over 40,0 mg/dag
D	Over grensene nevnt for klasse C

Vedlegg 3

Resultater på de fysikalske testene på studien

Henfallstid (sekund) Endosepakkede prøver

Navn	Start* sekund	Endosepakket, 3 mnd 25 °C, 60 % RH sekund	Farmakope kravet oppfylt **	Endring i prosent	Beskrivelse / utseende
Cozaar, 50 mg	566	572	JA	1,1 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Diovan, 80 mg	55	70	JA	27,3 %	
Cozaar, 12,5 mg	360	368	JA	2,2 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Atacand, 4 mg	464	560	JA	20,7 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Atacand, 16 mg	620	750	JA	20,9 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Cytotec, 0,2 mg	45	56	JA	24,4 %	
Orfiril retard, 300 mg					
Renvela	214	110	JA	48,6 %	Tabletten løser seg litt og litt så blir det et stort hull i midten. Tabletten løser seg helt etterpå. Tiden når det blir hull i tabletten er beregnet som henfallsstid.
Orfiril, 150 mg Entro tablett	1284		NEI		Tablettene med forskjellige kvalitet testet. Tablettene løste seg i HCl etter 1time 13 s entrofilmen satt seg fast på apparatet.
Losec Mups, 20 mg	98	110	JA	12,24 %	Testet i beger glass.
Orfiril, 300 mg Entro tablett	1264		NEI		Tablettene med forskjellige kvalitet testet. Tablettene løste seg i HCl etter 1time 30 s entrofilmen satt seg fast på apparatet.
Losec, 10 mg	78	90	JA	15,4 %	Testet i beger glass.

Orfiril, 600 mg	1697	1800	JA	6,1 %	0-prøvene:tablettene løste seg litt og litt i fosfatbuffer. Endosepakkede: Først ble drasjeringen borte etter 9 min. en hard brun klump var igjen. Den løste seg litt og litt etterhvert.
Triobe	22	50	JA	127,3 %	
Nexium, 20 mg	77	82	JA	6,5 %	Testet i begerglass
Nexium, 40 mg	71	110	JA	54,9 %	Testet i begerglass

n=1

* Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur (2.9.5):

Ikke drasjerte tabletter må henfalle innen 15 min ved bruk av destillert vann.

Filldrasjerte tabletter må henfalle innen 30 min ved bruk av destillert vann.

Entrodrasjerte tabletter må tåle 0,1 M HCl i 2 timer, deretter må de løse seg i fosfatbuffer med pH 6,8 innen 60 min.

Henfallstid (sekund) prøver oppbevart i kanistere etter 3 måneder

Navn	Start* sekund	Prøver i kanistere etter 3 måneder sekund	Farmakope kravet oppfylt *	Endring i prosent	Beskrivelse / utseende
Cozaar, 50 mg	566	600	JA	6,0 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Diovan, 80 mg	55	85	JA	54,5 %	
Cozaar, 12,5 mg	360	374	JA	3,8 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Atacand, 4 mg	464	534	JA	15,1 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Atacand, 16 mg	620	600	JA	3,2 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Cytotec, 0,2 mg	45	51	JA	13,3 %	
Orfiril retard, 300 mg					
Renvela	214	250	JA	16,8 %	
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	1284	1320		2,8 %	
Losec Mups, 20 mg	98	110	JA	12,3 %	Testet i beger glass.
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	1264	1440	JA	13,9 %	
Losec, 10 mg	78	66	JA	15,4 %	Testet i beger glass.
Orfiril, 600 mg	1697	1800	JA	6,1 %	
Triobe	22	20	JA	9,1 %	
Nexium, 20 mg	77	75	JA	2,6 %	Testet i begerglass
Nexium, 40 mg	71	110	JA	64,8 %	Testet i begerglass

n=1

* Prøve direkte fra spesialpreparat

*Ph.Eur (2.9.5):

Ikke drasjerte tabletter må henfalle innen 15 min ved bruk av destillert vann.

Filldrasjerte tabletter må henfalle innen 30 min ved bruk av destillert vann.

Entrodrasjerte tabletter må tåle 0,1 M HCl i 2 timer, deretter må de løse seg i fosfattbuffer med pH 6,8 innen 60 min.

Henfallstid (sekund) prøver oppbevart i kanistere etter 6 måneder

Navn	Start* sekund	Prøver i kanistere etter 6 måneder sekund	Farmakope kravet oppfylt *	Endring i prosent	Beskrivelse / utseende
Cozaar, 50 mg	566	540	JA	4,6 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Diovan, 80 mg	55	85	JA	54,5 %	
Cozaar, 12,5 mg	360	360	JA	0 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Atacand, 4 mg	464	457	JA	1,5 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Atacand, 16 mg	620	790	JA	27,42 %	Tablettene løste seg litt og litt til de løste seg helt til slutt.
Cytotec, 0,2 mg	45	72	JA	60 %	
Orfiril retard, 300 mg					
Renvela	214	296	JA	38,3 %	
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	1284	1620	JA	26,2 %	
Losec Mups, 20 mg	98	111	JA	13,3 %	Testet i beger glass.
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	1264	1440	JA	13,9 %	
Losec, 10 mg	78	94	JA	20,5 %	Testet i beger glass.
Orfiril, 600 mg	1697	1740	JA	2,5 %	
Triobe	22	27	JA	22,7 %	
Nexium, 20 mg	77	100	JA	29,9 %	Testet i begerglass
Nexium, 40 mg	71	101	JA	42,3 %	Testet i begerglass

n=1

* Prøve direkte fra spesialpreparat

*Ph.Eur (2.9.5):

Ikke drasjerte tabletter må henfalle innen 15 min ved bruk av destillert vann.

Filldrasjerte tabletter må henfalle innen 30 min ved bruk av destillert vann.

Entrodrasjerte tabletter må tåle 0,1 M HCl i 2 timer, deretter må de løse seg i fosfattbuffer med pH 6,8 innen 60 min.

Slitetap for endosepakkede prøver.

Navn	Start* mg	Endosepakket, 3 mnd. 25 °C, 60 % RH mg	Farmakope kravet oppfylt** (endring >1 %)
Cozaar, 50 mg	0,2 mg (0,03 ‰)	-1,0mg (0,16 ‰)	JA
Diovan, 80 mg	0,4 mg (0,06 ‰)	-2,0mg (0,3 ‰)	JA
Cozaar, 12,5 mg	0,2mg (0,03 ‰)	-2,0m g (0,3 ‰)	JA
Atacand, 4 mg	0,3mg (0,04 ‰)	1,0mg (0,15 ‰)	JA
Atacand, 16 mg	0,1m g (0,015 ‰)	19 mg (3,0 ‰)	JA
Cytotec, 0,2 mg	0, 1 mg (0,015 ‰)	4,0 mg (0,6 ‰)	JA
Orfiril retard, 300 mg	-0, 1 mg (0,015 ‰)	0 ‰	JA
Renvela	-0, 1 mg (0,015 ‰)	1,0mg (0,16 ‰)	JA
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	0, 1mg (0,015 ‰)	1,0 mg (0,15 ‰)	JA
Losec Mups, 20 mg	0, 1 mg (0,015 ‰)	3,0mg (0,4 ‰)	JA
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	0, 1 mg (0,015 ‰)	13 mg (2 ‰)	JA
Losec, 10 mg	-0, 1 mg (0,015 ‰)	-1,0mg (0,15 ‰)	JA
Orfiril, 600 mg	0, 2 mg(0,015 ‰)	0 mg (0 ‰)	JA
Triobe	9,7 mg (1,5 ‰)	25 mg (4 ‰)	JA
Nexium, 20 mg	-0, 3 mg(0,04 ‰)	2,4 mg(0,35 ‰)	JA
Nexium, 40 mg	-0, 2 mg (0,03 ‰)	-1,0mg (0,15 ‰)	JA

*Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur (2.9.7): Endring >1 %

En tablett mengde som veier ca, 6,5 g veies før og etter testen. Difransen beregnes. Ingen sprednigsmål

Negativt verdi på grunn av at vekten viste økning i masse. Vekten var ustabil ved 4.sifferet allikevel kunne en endring på 650 mg (i følget farmakope kravet) oppdages.

Slitetap for prøver oppbevart i kanistere i 3 måneder

Navn	Start*	Prøver oppbevart i kanistere i 3mnd	Farmakope kravet oppfylt
Cozaar, 50 mg	0,2mg (0,03 ‰)	0 mg (0 ‰)	JA
Diovan, 80 mg	0,4 mg (0,06 ‰)	1 mg (0,16 ‰)	JA
Cozaar, 12,5 mg	0,4 mg (0,03 ‰)	1mg (0,15 ‰)	JA
Atacand, 4 mg	0,3mg (0,04 ‰)	5mg (0,75 ‰)	JA
Atacand, 16 mg	0,1 mg (0,015 ‰)	5mg (0,76 ‰)	JA
Cytotec, 0,2 mg	0,1mg (0,015 ‰)	6mg (1 ‰)	JA
Orfiril retard, 300 mg	-0,1mg (0,015 ‰)	0,00 mg (0 ‰)	JA
Renvela	-0,1mg (0,015 ‰)	-3mg (0,5 ‰)	JA
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	0,1mg (0,015 ‰)	-1 mg (0,15 ‰)	JA
Losec Mups, 20 mg	0,1mg (0,015 ‰)	0 mg (0 ‰)	JA
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	0,1mg (0,015 ‰)	0 mg (0 ‰)	JA
Losec, 10 mg	-0,1mg (0,015 ‰)	0 mg (0 ‰)	JA
Orfiril, 600 mg	0,2mg(0,015 ‰)	0 mg (0 ‰)	JA
Triobe	9,7mg (1,5 ‰)	20 mg (3 ‰)	JA
Nexium, 20 mg	-0,3mg(0,04 ‰)	1mg (0,15 ‰)	JA
Nexium, 40 mg	-0,2 mg (0,03 ‰)	1mg (0,15 ‰)	JA

*Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur (2.9.7): Endring >1 %

En tablett mengde som veier ca, 6,5 g veies før og etter testen. Difransen beregnes. Ingen sprednigsmål

Negativt verdi på grunn av at vekten viste økning i masse. Vekten var ustabil ved 4.sifferet allikevel kunne en endring på 650 mg (i følge farmakope kravet) oppdages.

Slitetap for prøver oppbevart i kanistere i 6 måneder

Navn	Start*	Prøver oppbevart i kanistere i 6mnd	Farmakope kravet oppfylt
Cozaar, 50 mg	0,2mg (0,03 ‰)	0,1 mg(0,015 ‰)	JA
Diovan, 80 mg	0,4 mg (0,06 ‰)	0,4 mg(0,015 ‰)	JA
Cozaar, 12,5 mg	0,4 mg (0,03 ‰)	0,5 mg(0,075 ‰)	JA
Atacand, 4 mg	0,3mg (0,04 ‰)	9.8 mg(1,49 ‰)	JA
Atacand, 16 mg	0,1 mg (0,015 ‰)	6,7 mg(1,00 ‰)	JA
Cytotec, 0,2 mg	0,1mg (0,015 ‰)	6,2 mg (0,95 ‰)	JA
Orfiril retard, 300 mg	-0,1mg (0,015 ‰)	0,2 mg(0,03 ‰)	JA
Renvela	-0,1mg (0,015 ‰)	0,2 mg(0,02 ‰)	JA
Orfiril, 150 mg Entro tablett	0,1mg (0,015 ‰)	0,3 mg(0,04 ‰)	JA
Losec Mups, 20 mg	0,1mg (0,015 ‰)	0	JA
Orfiril, 300 mg Entro tablett	0,1mg (0,015 ‰)	1,0 mg(0,15 ‰)	JA
Losec, 10 mg	-0,1mg (0,015 ‰)	0,1 mg(0,015 ‰)	JA
Orfiril, 600 mg	0,2mg(0,015 ‰)	0,4 mg(0,06 ‰)	JA
Triobe	9,7mg (1,5 ‰)	25 mg(3,85 ‰)	JA
Nexium, 20 mg	-0,3mg(0,04 ‰)	0,1 mg(0,015 ‰)	JA
Nexium, 40 mg	-0,2 mg (0,03 ‰)	0,1mg(0,015 ‰)	JA

*Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur (2.9.7): Endring >1 %

Negativt verdi på grunn av at vekten viste økning i masse. Vekten var ustabil ved 4.sifferet allikevel kunne en endring på 650 mg (i følge farmakope kravet) oppdages.

En tablett mengde som veier ca, 6,5 g veies før og etter testen. Diffransen beregnes. Ingen spredningsmål

Bruddstyrke (Newton), Endoser etter 3 måneder

Navn	Start* Newton n=10	Endosepakket, 3 mnd 25 °C, 60 % RH n=10	% endring	t-test
Cozaar, 50 mg	111,9±5,7	103,8 ±4,4	7,23 %	0,0025
Diovan, 80 mg	92,6 ±10,2	76,5 ±5,8	17,4 %	0,0007
Cozaar, 12,5 mg	54,2±4,1	46,6 ±3,6	14,02 %	0,00036
Atacand, 4 mg	71,6±6,7	51,0 ±3,43	28,8 %	7,9•10 ⁻⁷
Atacand, 16 mg	71,0 ±3,7	66,7 ±5,4	6,06 %	0,05
Cytotec, 0,2 mg	181,4±10,0	115,0 ±6,2	36,5 %	1,7•10 ⁻¹¹
Orfiril retard, 300 mg	259,6 ±18,0	>300 N**		
Renvela	>300 N	> 300 N		
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	152,2±6,4	24 ±10,7	84,3 %	4,53•10 ⁻¹⁵
Losec Mups, 20 mg	209,5 ±11,8	156,1 ±9,18	25,5 %	2,65•10 ⁻⁹
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	216,6 ±10,2	24,2 ±7,23	88,8 %	4,52•10 ⁻¹⁹
Losec, 10 mg	164,5 ±8,8	113 ±6,7	31,3 %	4,52•10 ⁻¹¹
Orfiril, 600 mg	230,2 ±11,8	61,8 ±6,1	73,15 %	2,1•10 ⁻¹⁵
Triobe	99,9 ±3,1	63,4 ±2,5	36,53 %	3,7•10 ⁻¹⁶
Nexium, 20 mg	223,8 ±14,0	156,3 ±13,2	30,2 %	1,86•10 ⁻⁹
Nexium, 40 mg	245,6 ±16,3	181,8 ±9,12	26 %	0,1

* Prøve direkte fra spesialpreparat

** Apparatet som ble brukt kunne måle opp til 300 N

Bruddstyrke Newton prøver i kanister etter 3 måneder

Navn	Start* n=10	Prøver oppbevart i kanistre i 3 mnd n=10	% endring	t-test
Cozaar, 50 mg	111,9±5,7	110,9± 6,2	0,9 %	0,71
Diovan, 80 mg	92,6 ±10,2	91,3±5,4	1,4 %	0,73
Cozaar, 12,5 mg	54,2±4,1	52,9±3,0	2,4 %	0,43
Atacand, 4 mg	71,6±6,7	62,8±6,7	12,3 %	0,0037
Atacand, 16 mg	71,0 ±3,7	64,7±3,4	8,9 %	0,001
Cytotec, 0,2 mg	181,4±10,0	131±4,1	25,7 %	1,22•10 ⁻⁸
Orfiril retard, 300 mg	259,6 ±18,0	263,3±16,1	-1,43 %	0,63
Renvela	>300 N	> 300 N**		
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	152,2±6,4	121±5,5	20,5 %	8,9•10 ⁻¹⁰
Losec Mups, 20 mg	209,5 ±11,8	171,2±7,8	18,3 %	2,82•10 ⁻⁷
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	216,6 ±10,2	173,9±12,3	19,7 %	1,43•10 ⁻⁷
Losec, 10 mg	164,5 ±8,8	132,4±6,7	19,5 %	5,6•10 ⁻⁸
Orfiril, 600 mg	230,2 ±11,8	232±15,1	-0,8 %	0,77
Triobe	99,9 ±3,1	80,1±2,9	19,8 %	1,74•10 ⁻¹¹
Nexium, 20 mg	223,8 ±14,0	186,9±12,7	16,5 %	8,2•10 ⁻⁶
Nexium, 40 mg	245,6 ±16,3	227,5±9,7	7,4 %	0,13

* Prøve direkte fra spesialpreparat

** Apparatet som ble brukt kunne måle opp til 300 N

Bruddstyrke Newton prøver i kanister etter 6 måneder

Navn	Start* n=10	Prøver oppbevart i kanistre i 6 mnd n=10	% endring	t-test
Cozaar, 50 mg	111,9±5,7	109,4±4,4	2,3 %	0,29
Diovan, 80 mg	92,6 ±10,2	87,9±5,3	5,1 %	
Cozaar, 12,5 mg	54,2±4,1	52,6±2,5	2,9 %	0,31
Atacand, 4 mg	71,6±6,7	74,4 ±3,2	3,9 %	0,25
Atacand, 16 mg	71,0 ±3,7	75,9 ±5,4	6,9 %	0,03
Cytotec, 0,2 mg	181,4±10,0	149,2±8,8	17,8 %	5,36•10 ⁻⁷
Orfiril retard, 300 mg	259,6 ±18,0	264 ±14,2	1,9 %	0,51
Renvela	>300 N	>300 N		
Orfiril, 150 mg Entro tablett	152,2±6,4	159,5 ±5,0	4,8 %	0,01
Losec Mups, 20 mg	209,5 ±11,8	183,9 ±9,0	12,2 %	4,44•10 ⁻⁵
Orfiril, 300 mg Entro tablett	216,6 ±10,2	212,5 ±17,3	1,9 %	0,53
Losec, 10 mg	164,5 ±8,8	139,7 ±8,1	15,1 %	3,6•10 ⁻⁶
Orfiril, 600 mg	230,2 ±11,8	236 ±9,4	2,5 %	0,24
Triobe	99,9 ±3,1	90,02±3,0	9,7 %	1,31•10 ⁻⁶
Nexium, 20 mg	223,8 ±14,0	195,7 ±14,0	12,5 %	2,8•10 ⁻⁵
Nexium, 40 mg	245,6 ±16,3	225,1 ±19,7	8,3 %	0,02

* Prøve direkte fra spesialpreparat

** Apparatet som ble brukt kunne måle opp til 300 N

Delta verdier for fargeendring for endosepakkede tabletter

Navn	ΔE_{ab} (n=3) Delta fargeendring av gjennomsnitt av 3 tabletter	$\Delta E_{ab} > 2^*$	Visuelt fargeendringer
Cozaar, 50 mg	1,07 ± 0,49	Nei	Ingen synlig fargeendring
Diovan, 80 mg	1,15±0,57 (n=2) **	Nei	Ingen synlig fargeendring
Cozaar, 12,5 mg	1,79±0,49 (n=2)	Nei	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 4 mg	0,505 ±0,05 (n=2)	Nei	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 16 mg	1,045±0,05 (n=2)	Nei	Ingen synlig fargeendring
Cytotec, 0,2 mg	0,72±0,19	Nei	Ingen synlig fargeendring
Orfiril retard, 300 mg	2,6±1,42	Ja	Ingen synlig fargeendring
Renvela	3,13±1,22	Ja	Litt gulaktig og mørkere, logoen har blitt uklart
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	6,13±0,46	Ja	Tablettene var mye mørkere
Losec Mups, 20 mg	2,54±0,39 (n=2)	Ja	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	9,03±2,73	Ja	Tabletter var mye mørkere
Losec, 10 mg	1,31±0,67	Nei	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 600 mg	6,39±2,7	Ja	Tablettene med dårligere kvalitet så gult ut, De som så bra ut var mye mørkere
Triobe	1,91±0,92	Nei	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 20 mg	2,64±1,62	Ja	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 40 mg	2,89±0 (n=2)	Ja	Ingen synlig fargeendring

*Grense på 2 satt etter artikkel opparbeidet av Hanne Hjorth Tønnesen.

Grensen på 3 kan være aktuelt i denne oppgave siden endringer under denne grenser knapt er synlig.

** (n=2). Resultatet fra fargemåling av 0-prøver for 1 tablett var svært forskjellig fra de 2 andre tablettene, derfor er denne tablett fjernet.

Delta verdier for fargeendringer for prøver oppbevart i kanistere i 3 måneder

Navn	ΔE_{ab} (n=3) Delta fargeendring av gjennomsnitt av 3 tabletter	$\Delta E_{ab} < 2$	Visuelt fargeendringer
Cozaar, 50 mg	0,64±0,45	JA	Ingen synlig fargeendring
Diovan, 80 mg	0,57±0,3	JA	Ingen synlig fargeendring
Cozaar, 12,5 mg	1,2±0,9	JA	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 4 mg	0,34±0,22	JA	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 16 mg	2,03±1,14	Nei	Ingen synlig fargeendring
Cytotec, 0,2 mg	0,52±0,15	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril retard, 300 mg	0,5±0,1	JA	Ingen synlig fargeendring
Renvela	0,75±0,3	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	1,66±0,31	JA	Ingen synlig fargeendring
Losec Mups, 20 mg	3,5±0,21	Nei	
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	1,53±0,4	JA	Ingen synlig fargeendring
Losec, 10 mg	1,05±0,17	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 600 mg	0,73±0,25	JA	Ingen synlig fargeendring
Triobe	0,5±0,08	JA	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 20 mg	0,85±0,66	JA	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 40 mg	0,61±0,15	JA	Ingen synlig fargeendring

Delta verdier for fargeendringer for prøver oppbevart i kanistere i 6 måneder

Navn	ΔE_{ab} (n=3) Delta fargeendring av gjennomsnitt av 3 tabletter	$\Delta E_{ab} < 2$	Visuelt fargeendringer
Cozaar, 50 mg	1,35±0,96	JA	Ingen synlig fargeendring
Diovan, 80 mg	2,20±0,52	JA	Ingen synlig fargeendring
Cozaar, 12,5 mg	1,58±0,31	JA	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 4 mg	0,83±0,38	JA	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 16 mg	1,29±0,44	JA	Ingen synlig fargeendring
Cytotec, 0,2 mg	0,86±0,41	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril retard, 300 mg	0,45±0,27	JA	Ingen synlig fargeendring
Renvela	3,22±1,06	Nei	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	1,75±0,20	JA	Ingen synlig fargeendring
Losec Mups, 20 mg	3,38±0,61	Nei	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	2,04±0,03	JA	Ingen synlig fargeendring
Losec, 10 mg	0,85±0,11	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 600 mg	1,73±1,38	JA	Ingen synlig fargeendring
Triobe	0,79±0,62	JA	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 20 mg	1,60±0,42	JA	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 40 mg	0,62±0,23	JA	Ingen synlig fargeendring

Fargeendring for spesialpreparat i originalforpakning, lagret under normale betingelser etter 3 måneder

Navn	ΔE_{ab} (n=3) Delta fargeendring av gjennomsnitt av 3 tabletter	$\Delta E_{ab} < 2$	Visuelt fargeendringer
Cozaar, 50 mg	1,13 ±0,13	JA	Ingen synlig fargeendring
Diovan, 80 mg	0,96 ±0,13	JA	Ingen synlig fargeendring
Cozaar, 12,5 mg	1,24±1,03 (n=2)	JA	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 4 mg	0,65±0,1 (n=2)	JA	Ingen synlig fargeendring
Atacand, 16 mg	1,4±0,46	JA	Ingen synlig fargeendring
Cytotec, 0,2 mg	0,54±0,04	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril retard, 300 mg	0,58±0,42	JA	Ingen synlig fargeendring
Renvela	1,24±0,4 (n=2)	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	0,35±0,06 (n=2)	JA	Ingen synlig fargeendring
Losec Mups, 20 mg	1,95±1,26 (n=2)	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	1,9±1,42	JA	Ingen synlig fargeendring
Losec, 10 mg	1,14±0,25	JA	Ingen synlig fargeendring
Orfiril, 600 mg	0,96±0,61	JA	Ingen synlig fargeendring
Triobe	0,91±0,47	JA	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 20 mg	0,85±0,54	JA	Ingen synlig fargeendring
Nexium, 40 mg	0,91±0,26	JA	Ingen synlig fargeendring

(n=2) =Resultatet for fargemåling av 0-prøver for 1 tablett har store forskjeller fra de 2 andre tablettene, derfor er denne tablett fjernet

Utseende for endosepakkede tabletter, Visuell kontroll etter 3 mnd.

Cozaar, 50 mg	Normal
Diovan, 80 mg	Normal
Cozaar, 12,5 mg	Normal
Atacand, 4 mg	Normal
Atacand, 16 mg	Normal
Cytotec, 0,2 mg	Normal
Orfiril retard, 300 mg	Normal
Renvela	Normal
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	86 av 100 hadde synlige endringer. Noen tabletter var nesten smeltet. Flere av dem hadde et hull hvor tablett innholdet har kommet ut gjennom entromembranen. Hulene hadde forskjellige størrelser. resten så normalt ut
Losec Mups, 20 mg	Normal
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	66 av 100 Hadde synlige endringer. Noen tabletter var nesten smeltet. Flere av dem hadde et hull hvor tablett innholdet har kommet ut gjennom entromembranen. Hulene hadde forskjellige størrelser. resten så normalt ut
Losec, 10 mg	Normal
Orfiril, 600 mg	De fleste så normalt ut men 16 av 100 tabletter hadde et hull hvor innholdet har lekket ut
Triobe	Normal
Nexium, 20 mg	Normal
Nexium, 40 mg	Normal

Tabell massevariasjon tid 0 og endoser etter 3 måneder

Navn	Start* 0-prøver ved tid 0 mg	Endosepakket, 3 mnd 25 °C, 60 % RH mg	Farmakop é krav oppfylt **	% endring	t-test
Cozaar, 50 mg	154,08 ± 1,21	156,71 ± 1,58	Ja	1,71 %	9,7•10 ⁻⁷
Diovan, 80 mg	161,93 ± 3,39	165,76 ± 3,21	Ja	2,36 %	0,0007
Cozaar, 12,5 mg	77,96 ± 0,816	79,01 ± 0,71	Ja	1,35 %	0,0001
Atacand, 4 mg	128,83 ± 2,05	129,345 ± 1,463	Ja	0,4 %	0,37
Atacand, 16 mg	128,77 ± 0,87	129,715 ± 1,435	Ja	0,73 %	0,0178
Cytotec, 0,2 mg	200,19 ± 1,375	208,03 ± 1,34	Ja	3,92 %	2,1•10 ⁻²⁰
Orfiril retard, 300 mg	654,30 ± 6,04	676,945 ± 7,46	Ja	3,46 %	1,3•10 ⁻¹²
Renvela	1081,19 ± 13,29	226,13 ± 12,67	Ja	13,41 %	1,3•10 ⁻³⁰
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	251,44 ± 4,185	282,178 ± 13,63	Nei	12,22 %	1,8•10 ⁻⁹
Losec Mups, 20 mg	333,77 ± 2,944	348,37 ± 3,59	Ja	4,37 %	2,4•10 ⁻¹⁶
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	474,80 ± 4,81	540,08 ± 111,04	Ja	13,75 %	2,9•10 ⁻¹⁹
Losec, 10 mg	253,74 ± 2,47	265,43 ± 1,41	Ja	4,61 %	6•10 ⁻¹⁸
Orfiril, 600 mg	949,41 ± 7,92	1037,21 ± 4,81	Ja	9,25 %	3•10 ⁻²⁹
Triobe	499,41 ± 1,36	503,15 ± 1,68	Ja	0,75 %	2,8•10 ⁻⁹
Nexium, 20 mg	410,37 ± 4,53	429,70 ± 3,512	Ja	4,71 %	4,4•10 ⁻¹⁷
Nexium, 40 mg	575,58 ± 6,56	596,99 ± 4,921	Ja	3,72 %	1,16•10 ⁻¹³

*Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur(2.9.5): Ikke mer enn to av de individuelle masser avviker fra gjennomsnittlig masse med mer enn det prosentvise avviket vist i tabell 2.9.5-1 avhengig av tablett vekt og ingen avviker med mer enn den dobbelte prosentandel

80 mg eller mindre 10 %.

Mer enn 80 mg og mindre enn 250 mg 7,5 %.

250 mg eller mer 5 %

Tabell massevariasjon tid 0 og prøver oppbevart i kanister etter 3 måneder

Navn	Start* 0-prøver ved tid 0 Vekt i mg	Prøver oppbevart i kanister i 3 måneder. mg	Farmako pé krav oppfylt **	% endring	t-test
Cozaar, 50 mg	154,08 ± 1,21	155,0 ± 1,6	Ja	0,59 %	0,05
Diovan, 80 mg	161,93 ± 3,39	164,1 ± 4,3	Ja	1,33 %	0,087
Cozaar, 12,5 mg	77,96 ± 0,816	78,15 ± 0,9	Ja	0,24 %	0,49
Atacand, 4 mg	128,83 ± 2,05	129,9 ± 1,55	Ja	0,83 %	0,072
Atacand, 16 mg	128,77 ± 0,87	129,30 ± 1,7	Ja	0,41 %	0,24
Cytotec, 0,2 mg	200,19 ± 1,375	205,50 ± 1,0	Ja	2,67 %	6,4•10 ⁻¹⁶
Orfiril retard, 300 mg	654,30 ± 6,04	664,0 ± 6,5	Ja	1,41 %	3,6•10 ⁻⁵
Renvela	1081,19 ± 13,29	1010,0 ± 15,0	Ja	0,8 %	0,05
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	251,44 ± 4,18	255,0 ± 4,0	Ja	1,41 %	0,0075
Losec Mups, 20 mg	333,77 ± 2,94	345,15 ± 3,0	Ja	3,4 %	1,7•10 ⁻¹⁴
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	474,80 ± 4,81	486,10 ± 6,4	Ja	2,37 %	2,3•10 ⁻⁷
Losec, 10 mg	253,74 ± 2,47	261,8 ± 2,3	Ja	3,17 %	5,34•10 ⁻¹³
Orfiril, 600 mg	949,41 ± 7,92	958,0 ± 12,0	Ja	0,89 %	0,012
Triobe	499,41 ± 1,36	501,6 ± 2,5	Ja	0,43 %	0,0012
Nexium, 20 mg	410,37 ± 4,53	425,0 ± 5,2	Ja	3,21 %	3,3•10 ⁻¹⁰
Nexium,40 mg	575,58 ± 6,56	589,80 ± 5,1	Ja	2,46 %	5,73•10 ⁻⁹

*Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur(2.9.5:Ikke mer enn to av de individuelle masser avviker fra gjennomsnittlig masse med mer enn det prosentvise avviket vist i tabell 2.9.5-1 avhengig av tablett vekt og ingen avviker med mer enn den dobbelte prosentandel

80 mg eller mindre 10 %

Mer enn 80 mg og mindre enn 250 mg 7,5 %

250 mg eller mer 5 %

Tabell massevariasjon tid 0 og prøver oppbevart i kanister etter 6 måneder

Navn	Start* 0-prøver ved tid 0 Vekt i mg	Prøver oppbevart i kanister i 6 måneder.	Farmako pé krav oppfylt **	% endring	t-test
Cozaar, 50 mg	154,08 ± 1,21	154,20±1,04	Ja	0,08 %	0,74
Diovan, 80 mg	161,93 ± 3,39	161,56±2,75	Ja	0,22 %	0,71
Cozaar, 12,5 mg	77,96 ± 0,816	77,92±0,55	Ja	0,06 %	0,84
Atacand, 4 mg	128,83 ± 2,05	128,25±1,63	Ja	0,45 %	0,33
Atacand, 16 mg	128,77 ± 0,87	129,25±1,02	Ja	0,37 %	0,13
Cytotec, 0,2 mg	200,19 ± 1,375	202,63±1,93	Ja	1,21 %	6,05•10 ⁻⁵
Orfiril retard, 300 mg	654,30 ± 6,04	660,41±7,31	Ja	0,93 %	0,006
Renvela	1081,19 ± 13,29	1093,50±14,66	Ja	1,14 %	0,008
Orfiril, 150 mg Entro tabletter	251,44 ± 4,18	254,45±3,77	Ja	1,19 %	0,02
Losec Mups, 20 mg	333,77 ± 2,94	341,85 ±3,64	Ja	2,42 %	3,64•10 ⁻⁹
Orfiril, 300 mg Entro tabletter	474,80 ± 4,81	479,91±4,31	Ja	1,07 %	0,001
Losec, 10 mg	253,74 ± 2,47	260,27±2,08	Ja	2,57 %	6,85•10 ⁻¹¹
Orfiril, 600 mg	949,41 ± 7,92	960,21 ±12,47	Ja	1,14 %	0,003
Triobe	499,41 ± 1,36	499,63 ±3,35	Ja	0,04 %	0,79
Nexium, 20 mg	410,37 ± 4,53	422,30 ±3,09	Ja	2,91 %	2,66•10 ⁻¹¹
Nexium,40 mg	575,58 ± 6,56	586,97±5,29	Ja	1,98 %	5,91•10 ⁻⁷

*Prøve direkte fra spesialpreparat

**Ph.Eur(2.9.5:Ikke mer enn to av de individuelle masser avviker fra gjennomsnittlig masse med mer enn det prosentvise avviket vist i tabell 2.9.5-1 avhengig av tablett vekt og ingen avviker med mer enn den dobbelte prosentandel

80 mg eller mindre 10 %.

Mer enn 80 mg og mindre enn 250 mg 7,5 %, 250 mg eller mer 5 %

Massevariasjon, høye og lave verdier.

	Tid 0				Endoser				Kanister 3 måneder				Kanister 6 måneder			
	Høyeste	høyeste	Nest laveste	Laveste	Høyeste	Nest høyeste	Nest laveste	Laveste	Høyeste	Nest høyeste	Nest laveste	Laveste	Høyeste	Nest høyeste	Nest laveste	Laveste
Cozaar, 50 mg	101,6	101,2	99,0	98,7	101,8	101,4	98,7	97,6	102	101,3	98,7	97,4	101,3	101,2	98,9	98,8
Diovan ,80 mg	103,6	102,8	96,7	96,5	103,3	102,8	97,7	96,8	104,8	104,2	96,89	95,7	102,9	102,3	97,2	96,2
Cozaar, 12,5	101,7	101,5	98,5	98,3	101,5	101,1	98,9	98,1	102,4	101,1	98,5	97,2	101,1	100,8	98,9	98,2
Atacand, 4 mg	102,3	102	97,8	97	101,6	101,5	98,2	98	102,4	102,4	97,8	97,8	102,7	101,7	98,3	97,4
Atacand, 16 mg	101,5	101,2	99,2	98,9	102,3	101,7	98,5	98,2	102,1	102,1	98,2	97,4	101,9	100,9	98,9	98,7
Cytotec	101,8	101	98,9	98,5	101,1	100,9	98,9	98,8	100,7	100,7	99,2	99,2	101,2	101,1	98,3	97,7
Orfiril retard, 300 mg	101,9	101,2	98,5	98,5	102,8	101,8	98,5	98,5	101,9	101,1	98,6	98	101,6	101,4	98,4	98,1
Orfiril, 150 mg	104	102,1	97,5	96,7	104,4	102,8	95,3	80,8	102,4	102,4	97,6	97,2	103,2	102,0	98,6	97,7
Orfiril, 300 mg	101,9	101,5	98,4	98	104,4	102,4	97	96,9	103,1	101,8	98,3	97,3	102,4	102,3	98,5	97,4

Orfiril, 600 mg	101,7	101,3	99	98,3	100,8	100,6	99,2	99,1	102,4	102	98,3	98,1	102,0	101,6	99,3	96,7
Renvela	102	101,6	98,5	96,7	102,1	101,3	98,6	97,7	102,2	102	97,8	96,6	101,9	101,2	98,9	98,8
Losec Mups, 10 mg	102	101,5	98,6	98,6	101,1	101	99,3	99,2	101,6	101,6	98,9	98,9	101,4	101,0	98,8	98,7
Losec Mups, 20 mg	101,9	101,5	98,9	98,7	101,8	101,6	98,4	97,9	101,4	101,4	98,8	98,5	102,5	101,9	98,9	97,8
Nexium, 20 mg	101,6	101,6	98,5	98,1	101,3	101	98,8	98,3	102,5	102	97,5	97,3	102,3	100,6	99,3	99,0
Nexium, 40 mg	102	101,5	98,5	98	101,8	101,7	98,9	98,8	101,2	101,2	98,5	98,3	100,9	100,8	98,9	98,0
Triobe	100,4	100,4	99,5	99,4	100,7	100,4	99,5	99,4	101,3	100,9	99,6	99,1	101,8	101,3	98,8	97,9

SAMLETABELL

Resultat fra alle testene utført på ENDOSER oppbevart i klimaskap i 3 måneder i forhold til farmakope krav.						
Farmakope krav oppfylt= √ Ikke oppfylt = IKKE	Utseende	Massevariasjon	Henfallstid	Slitetap	Bruddstyrke	Fargemåling
Cozaar, 50 mg	√	√	√	√		√
Diovan ,80 mg	√	√	√	√		√
Cozaar, 12,5	√	√	√	√		√
Atacand, 4 mg	√	√	√	√		√
Atacand, 16 mg	√	√	√	√		√
Cytotec	√	√	√	√		√
Orfiril retard, 300 mg	√	√	√	√		√
Orfiril, 150 mg	IKKE	IKKE	IKKE	√		IKKE
Orfiril, 300 mg	IKKE	√	IKKE	√		IKKE
Orfiril, 600 mg	IKKE	√	√	√		IKKE
Renvela	√	√	√	√		IKKE
Losec Mups,	√	√	√	√		√

10 mg						
Losec Mups, 20 mg	√	√	√	√		√
Nexium, 20 mg	√	√	√	√		√
Nexium, 40 mg	√	√	√	√		√
Triobe	√	√	√	√		√

Resultatet fra prøvene oppbevart i kanistere i 3 måneder						
Farmakope krav Oppfylt Farmakope krav oppfylt= √ Ikke oppfylt = IKKE	Utseende	Massevariasjon	Henfallstid	Slitetap	Bruddstyrke	Fargemåling
Cozaar 50 mg	√	√	√	√		√
Cozaar 12,5	√	√	√	√		√
Diovan 80 mg	√	√	√	√		√
Atacand 4 mg	√	√	√	√		√
Atacand 16 mg	√	√	√	√		√
Cytotec	√	√	√	√		√

Orfiril retard	√	√	√	√		√
Orfiril 150 mg	√	√	√	√		√
Orfiril 300 mg	√	√	√	√		√
Orfiril 600 mg	√	√	√	√		√
Renvela	√	√	√	√		√
Losec 10 mg	√	√	√	√		√
Losec 20 mg	√	√	√	√		√
Nexium 20 mg	√	√	√	√		√
Nexium 40 mg	√	√	√	√		√
Triobe	√	√	√	√		√

Resultatet fra prøvene oppbevart i kanistere i 6 måneder

Farmakope krav Oppfylt Farmakope krav oppfylt= ✓ Ikke oppfylt = IKKE	Utseende	Massevariasjon	Henfallstid	Slitetap	Bruddstyrke	Fargemåling
Cozaar 50 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Cozaar 12,5	✓	✓	✓	✓		✓
Diovan 80 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Atacand 4 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Atacand 16 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Cytotec	✓	✓	✓	✓		✓
Orfiril retard	✓	✓	✓	✓		✓
Orfiril 150 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Orfiril 300 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Orfiril 600 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Renvela	✓	✓	✓	✓		✓
Losec 10 mg	✓	✓	✓	✓		✓
Losec 20 mg	✓	✓	✓	✓		✓

Nexium 20 mg	√	√	√	√		√
Nexium 40 mg	√	√	√	√		√
Triobe	√	√	√	√		√

Vedlegg 4

Dette er en liste over de hjelpestoffene som finnes i de tablettene som undersøkt i denne oppgaven. Kun bruken i tablettformuleringer nevnes her.

Hjelpestoffer info:

- **Mikrokrystallinsk cellulose:**

Bindemiddel, fortynningsmiddel, smøremiddel og sprengemiddel.

(Raymond C Rowe, 2009)

- **Kolloidal vannfri silika:**

Det mest brukt glattemiddel nå. (E.Aulton, 2007). Brukes i tørt pulver for å forenkle tabletering. Stoffet har hydrofobe egenskaper som gjør at det absorberer mindre fuktighet og kanskje gir en fordel i fuktømfintlige formuleringer. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Talkum:**

Glattemiddel og, fortynningsmiddel. Kan brukes for å forsinke oppløsningen av tabletter med kontrollert frisetting, og som smøremiddel i tablettformulering, Kan også brukes for drasjering av pellets med forsinket frisetting og som en adsorbent. Ble mye brukt som smøremiddel og fortynningsmiddel før.

- **Gelatin:**

Brukes til å lage filmdrasjering og som bindemiddel i tabletter. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Polymetaakrylsyre kopolymer:**

Primært brukt i orale kapsel og tablettformuleringer som film-drasjeringsmiddel. Avhengig av hvilken type polymer som brukes, kan filmer av forskjellige oppløselighetsegenskaper produseres. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Triacetin:**

Fuktgiver, mykgjører, løsemiddel. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Titandioksid:**

Drasjeringsmiddel, farge. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Macrogol 15 Hydroksystearate:**

Ionisk surfaktant, solubiliseringmiddel. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Natriumlaurylsulfat:**

Smøremiddel. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Kalsiumsulfat hemihydrat:**

Fortynningsmiddel som brukes i tabletter og kapsler. (Raymond C Rowe, 2009) Stoffet er uløselig i vann og er ikke hygroskopisk. (E. Aulton, 2007)

- **Laktosemonohydrat:**

Bindemiddel, fortynningsmiddel, fyllstoff. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Maisstivelse:**

Fortynningsmiddel i tabletter og kapsler, dessuten sprengemiddel og bindemiddel.

(Raymond C Rowe, 2009)

- **Magnesiumstearat:**

Smøremiddel. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Hypromellose:**

Brukes til filmdrasjering også i tablett drasjering med modifisert og kontrollert frisetting.

Brukes også som sprengemiddel og bindemiddel. Stoffet har hygroskopiske egenskaper. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Karnaubavoks:**

Drasjeringsmiddel. Brukes alene eller i kombinasjon med andre hjelpestoffer som hypromellose, hydroksypropyl-cellulose, alginat, pektin-gelatin, og stearylalkohol. Brukes i tabletter med forlenget frisetting. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Karmellosekalsium:**

Brukes i drasjering og som bindemiddel i tabletter.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Povidon:**

Sprengemiddel, bindemiddel.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Rødt jernoksid (E 172), Gult jernoksid (E 172):**

Uorganiske farge.

- **Sinkstearat:**

Smøremiddel

- **Glyserylmonostearat:**

Mykgjørende og smøremiddel Brukes i drasjeringen for tabletter med forlenget-frisetting, kan også brukes i pellets.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Hydroksypropylmetylcellulose(HPMC):**

Drasjeringsmiddel, mest brukt til filmdrasjering (E.Aulton, 2007), bindemiddel.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Sukkerkuler:**

Fortynningsmiddel i tabletter og kapsler.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Syntetisk Parafin:**

Brukes som drasjeringsmiddel i kapsler og tabletter.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Makrogol:**

Brukes som smøremiddel i tabletter. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Polysorbater:** Sprengemiddel i tabletter. Den har hygroskopiske egenskaper.(Raymond C Rowe, 2009)

- **Natriumhydroksid:**

PH-justering. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Natriumstearylfumarat,(fumarin syre):**

Antioksidant. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Trietylsitrat:**

Mykgjører for polymerer brukt i tablett-drasjering. (Raymond C Rowe, 2009)

- **Sakkarose:**

Søtningsmiddel. (Raymond C Rowe, 2009), også som fyllemidler.(E.Aulton, 2007)

- **Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat:**

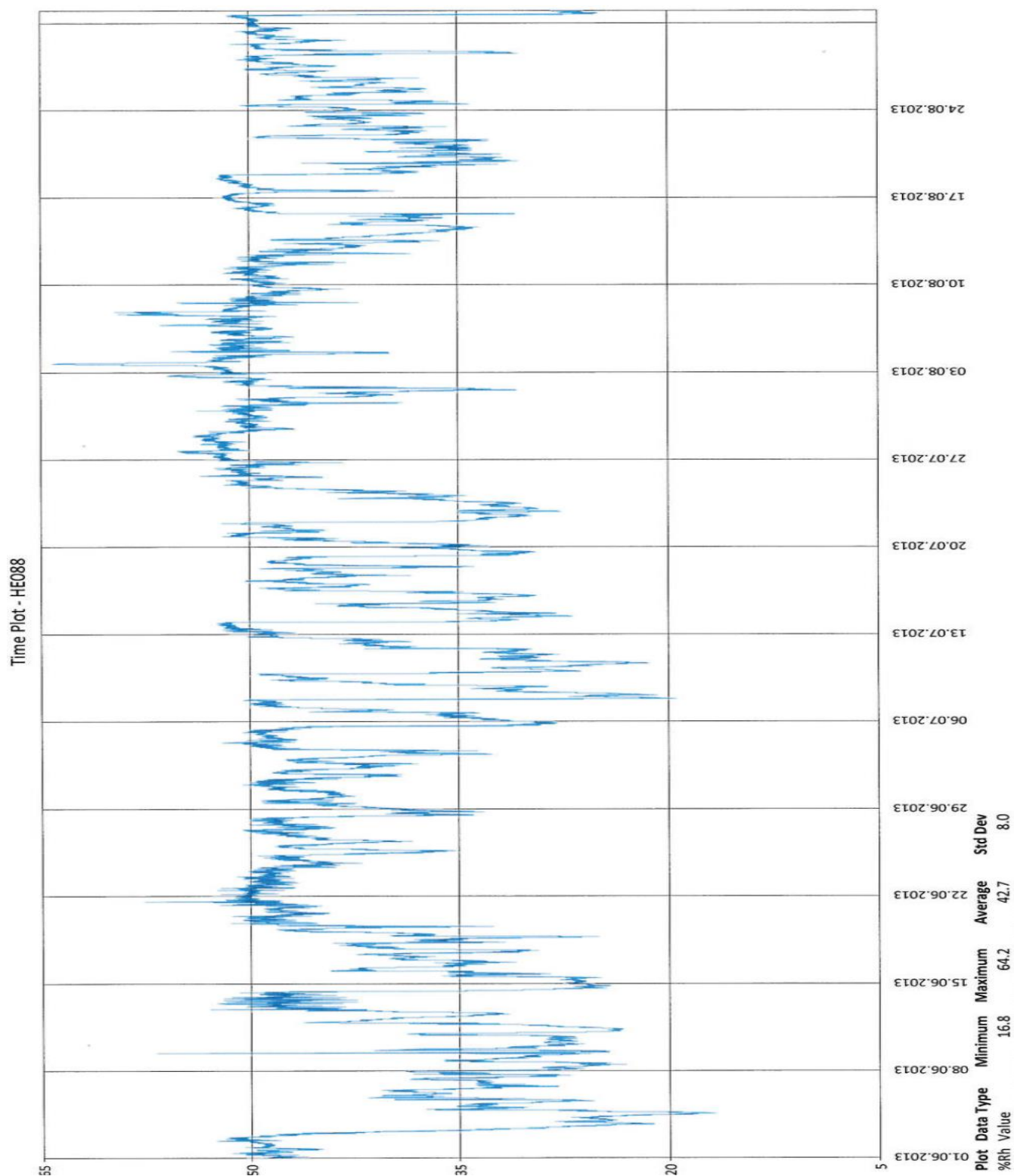
Fortynningsmiddel i tabletter og kapsler. Stoffet er uløselig i vann og er ikke hygroskopisk.(E.Aulton, 2007)

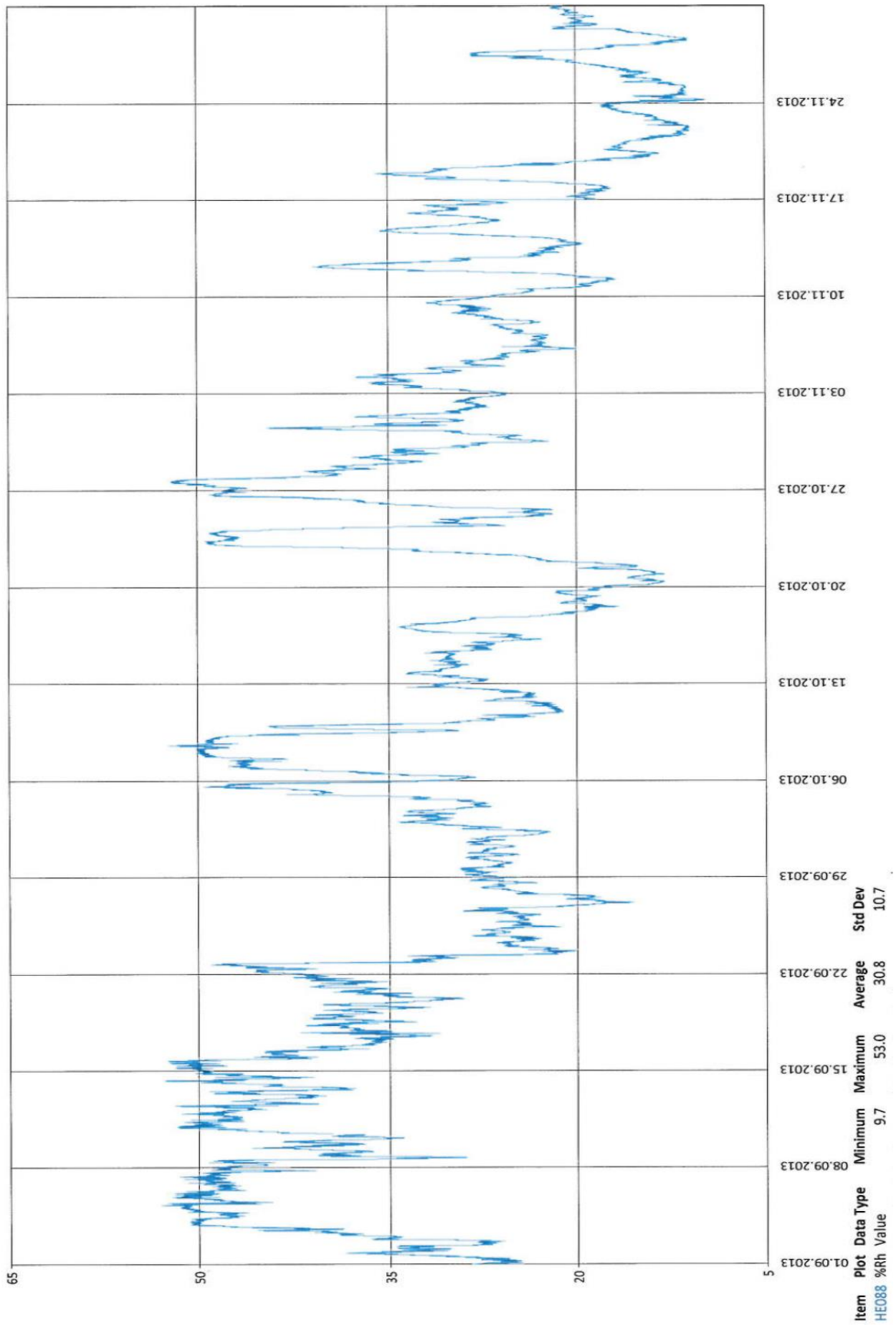
- **Indigokarmin aluminum lake:**

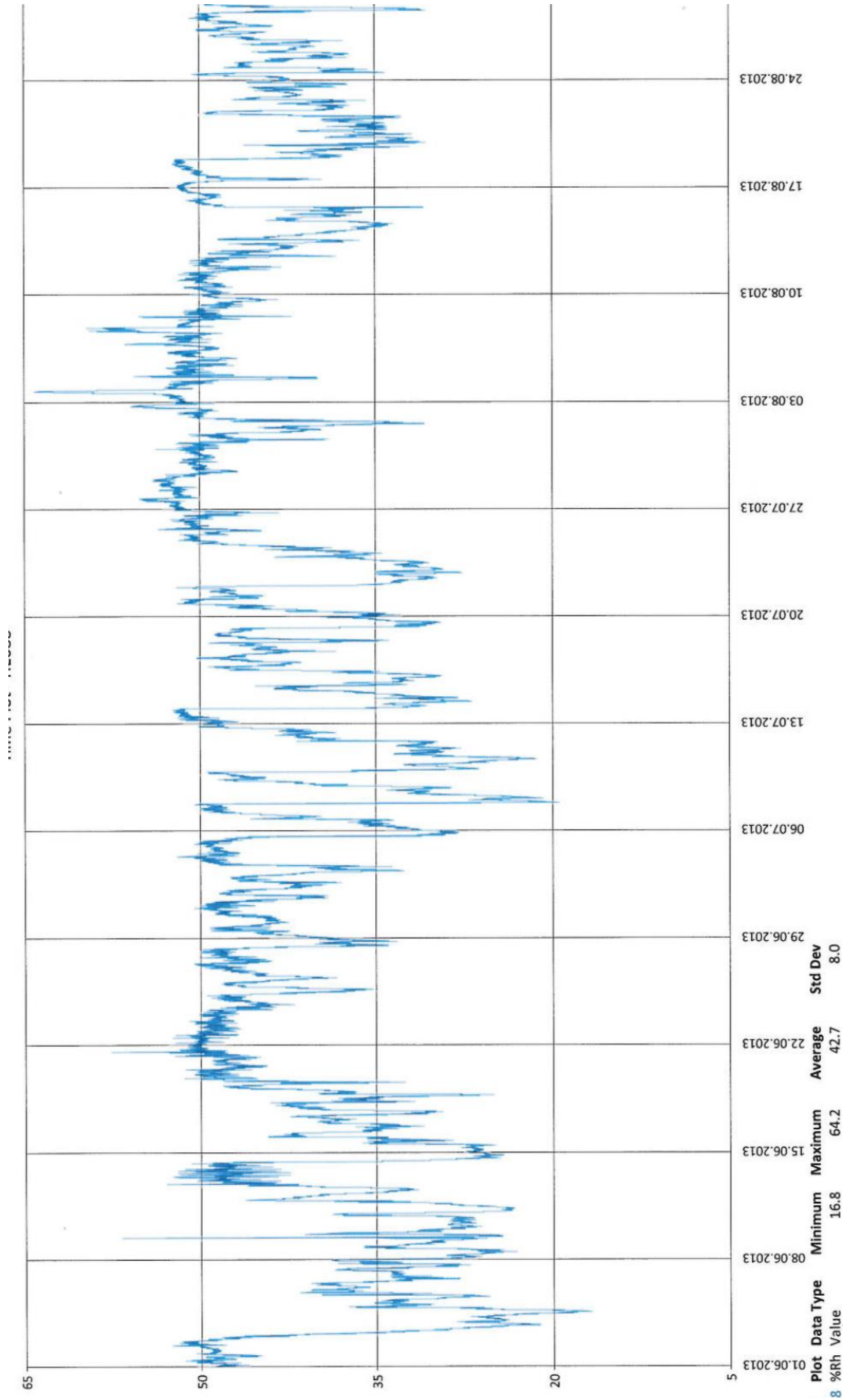
Fargestoff. (E.Aulton, 2007)

Vedlegg 5

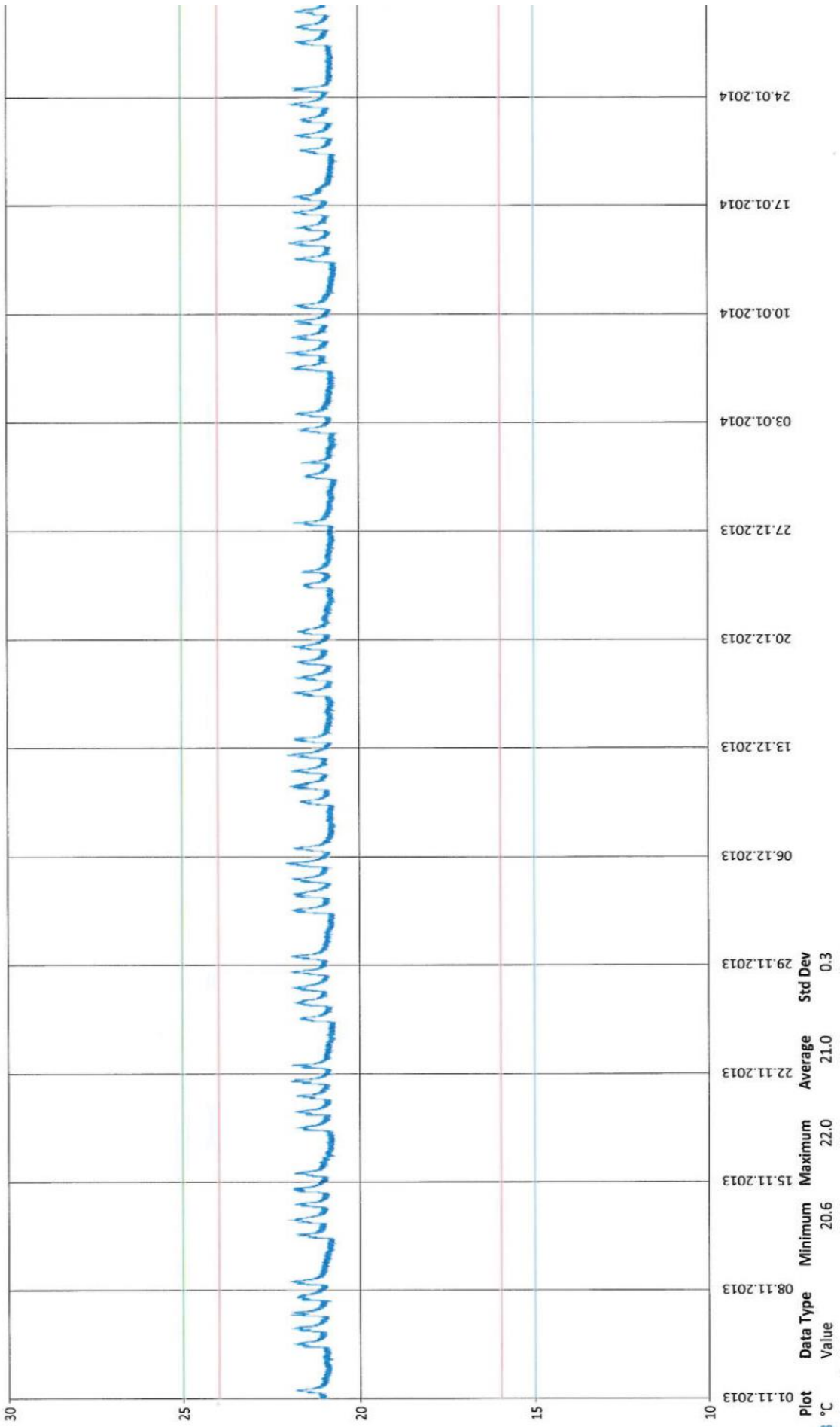
Fuktighet og temperaturmåling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet .Periode: fra 01.06.2013-31.1.2014







Time Plot - TE088



Vedlegg 6

Temperaturovervåkning sykehusapoteket Løresnskog

