

**INTERLABOR
BELP AG**

ANALYTICS

Nr. 1
März 2018



MedTec , Pharma 

**Kompatibilität von
Verpackungsmaterialien
für Pharmazeutika**

Kompatibilität von Verpackungsmaterialien für Pharmazeutika

Autorin: Dr. Monika Kirsch

Kunststoffe sind als Verpackungsmaterialien für Lebens- und Arzneimittel nicht mehr wegzudenken. Allein um den Bedarf Schweizer Privathaushalte in diesem Bereich abzudecken, werden jährlich 300 000 Tonnen Kunststoff benötigt¹. Eine Vielzahl von Materialien wird verwendet, um die Produkte optimal vor Umgebungseinflüssen zu schützen und dem Konsumenten eine möglichst bequeme Entnahme respektive Dosierung zu ermöglichen. Je nach Anwendungszweck weisen die verwendeten Materialien bestimmte Eigenschaften auf, die den Zusatz von Additiven erforderlich machen. Weichmacher werden beispielsweise eingesetzt, um die Flexibilität eines Kunststoffs über längere Zeit zu gewährleisten. Allerdings können diese Additive zusammen mit anderen Inhaltsstoffen wie Monomeren oder Nebenprodukten aus der Herstellung durch Diffusion oder Migration in das Produkt selbst übergehen.

Ein bekanntes Beispiel ist in diesem Zusammenhang die Verbindung Bisphenol A. Die Substanz wird als Ausgangsmaterial für die Herstellung verschiedener Kunststoffe und

als Antioxidans für Weichmacher eingesetzt und kann deshalb in diversen Verpackungsprodukten wie etwa Getränke-dosen, Milchtüten und Flaschen enthalten sein².

Aufgrund der hormonähnlichen Wirkung von Bisphenol A wurde eine kontroverse öffentliche Debatte über dessen Einsatz in der Kunststoffherstellung sowie über gesundheitliche Risiken von Plastikverpackungen geführt. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass bei der Entwicklung von Verpackungen neben einer gefahrlosen Handhabung auch sicherheitstechnische Aspekte bezüglich eines möglichen Überganges von Substanzen der Konstruktionsmaterialien in das Produkt, mithin in den Organismus des Konsumenten berücksichtigt werden sollten.

Planung und Durchführung von Studien in diesem Bereich sind komplex, da die zu untersuchenden Wechselwirkungen, die das Herauslösen von Inhaltsstoffen des Verpackungsmaterials in das Füllgut umfassen, sowohl von den Lagerbedingungen als auch von der Temperatur abhängig sind. Für Pharmazeutika kann als Orientierungsgrundlage auf das Amerikanische Arzneibuch (USP)³ verwiesen werden. Darin ist das systematische Vorgehen bezüglich der Kompatibilitätsprüfung von Verpackungen in Hinblick auf die Patientensicherheit detailliert beschrieben.

1 Prozessübersicht

1. Schritt

Beurteilung der Ausgangsmaterialien; Charakterisierung, Prüfung und Selektion

Charakterisierung der Ausgangswerkstoffe und Prüfung ihrer Eignung für den vorgesehenen Verwendungszweck;
USP <661.1>



2. Schritt

Beurteilung und Qualifizierung des Verpackungssystems

Prüfung des Verpackungssystems auf Extractables und Beurteilung der potentiellen sicherheitsspezifischen Auswirkungen des entsprechenden Substanzenprofils;
USP <661.2> beziehungsweise auf <1663>



3. Schritt

Beurteilung und Qualifizierung des Produkts

Prüfung des verpackten Produkts auf Leachables und Beurteilung der potentiellen sicherheitsspezifischen Auswirkungen des entsprechenden Substanzenprofils;
USP <661.2> beziehungsweise auf <1664>

Der Gesamtprozess in drei Hauptschritten

(siehe 1)

Der **erste Schritt** betrifft die Ausgangsstoffe des Verpackungsmaterials. Hierbei werden die Herstellungsmaterialien einer detaillierten Prüfung mit folgenden Tests unterzogen:

- Identifizierung
- Prüfung auf extrahierbare Bestandteile (sogenannte Extractables wie Metalle)
- Biokompatibilität

Details zur Durchführung und zu den empfohlenen Spezifikationen der einzelnen Tests beschreibt Kapitel 661.1 des Amerikanischen Arzneibuchs.

In einem **zweiten Schritt** wird das fertige Verpackungssystem geprüft. Es kann aus zahlreichen Einzelteilen bestehen und hat unter Umständen verschiedene Verarbeitungsschritte durchlaufen. Der analytische Prozess impliziert neben einigen einfachen Tests zu extrahierbaren Anteilen eine Biokompatibilitätsprüfung. Darüber hinaus wird mithilfe gezielter Extraktionsversuche ein Profil der extrahierbaren Anteile erstellt. Basierend auf diesen Daten, kann eine erste Risikoabschätzung bezüglich der Langzeitlagerung des Produkts erfolgen. Weiterführende Informationen finden sich in den Kapiteln 661.2 und 1663 des Amerikanischen Arzneibuchs.

Im **dritten Schritt** werden potentielle Wechselwirkungen des Füllguts mit dem Verpackungssystem während der Langzeitlagerung geprüft. Diese Tests beinhalten die um-

fassende Prüfung des Füllguts auf Bestandteile des Verpackungsmaterials, die während der Lagerung unter Standardbedingungen austreten und das Produkt kontaminieren können. Diese Substanzen werden allgemein als Leachables bezeichnet.

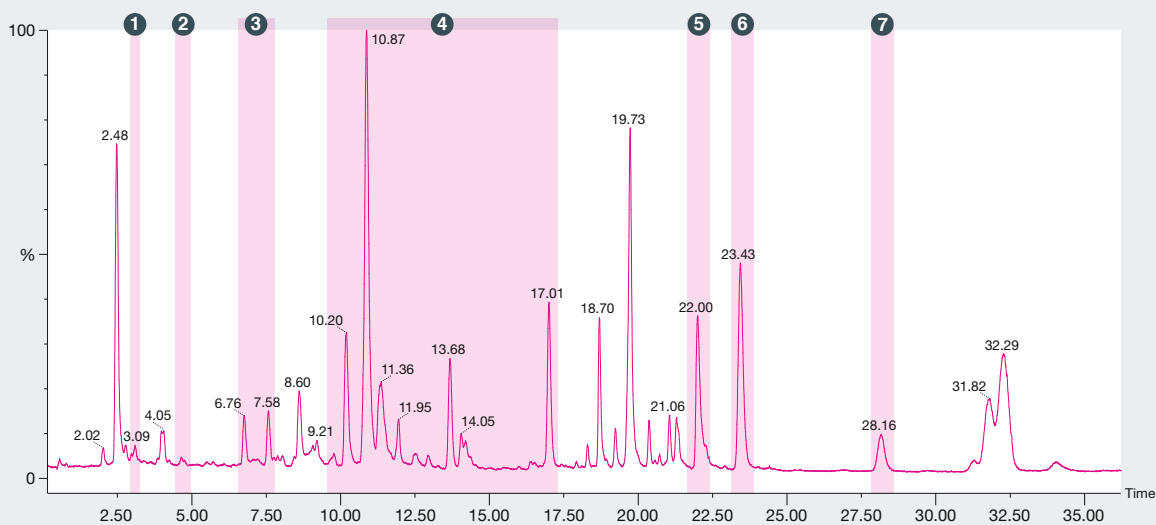
Umfang und Detailtiefe der Studien sind primär von der Formulierung des Arzneimittels und der Art der Verabreichung abhängig. Exempli causa besteht bei flüssigen und lösungsmittelhaltigen Arzneimitteln ein wesentlich grösseres Risiko, dass Verpackungsbestandteile während der Lagerung in das Produkt migrieren als bei festen Darreichungsformen, etwa bei Tabletten. Bezüglich der Verabreichungsform bergen Produkte, die inhaliert werden, durch Leachables ein höheres Risiko für eine gesundheitliche Beeinträchtigung des Patienten, als es für oral oder topisch angewendete Produkte der Fall wäre.

PRAXISBEISPIEL: Analyse eines Applikators



Auf der Basis der Erkenntnisse der Tests der Schritte 1 bis 3 ist eine fundierte Beurteilung der Eignung eines Verpackungssystems für den geplanten Verwendungszweck gemäss Kapitel 1661 des Amerikanischen Arzneibuchs möglich.

2 Chromatographisches Profil der extrahierbaren Substanzen



1 2 Abbauprodukte von Irganox 1010

3 Stabilisator, Formtrennmittel

4 Gleitmittel

5 Antioxidant

6 Abbauprodukt Irgafos 168

7 Antioxidant

Die Identität aller Signale des Chromatogramms ist bekannt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nur die relevanten Signale benannt.

Konkret kann dieser mehrstufige Prozess anhand eines **Applikators aus Polyethylen zur oralen Verabreichung von flüssigen Arzneimitteln** vorgestellt werden.

Im ersten Schritt werden Informationen zu den Ausgangsstoffen des Applikators eingeholt. In gegebenen Fall handelt es sich um einen Applikator aus Polyethylen, der gemäss Hersteller nur zugelassene Additive wie Fettsäuren, Irganox 1010 und Irgafos 168 enthält. Um festzustellen, ob diese Angaben wirklich zutreffen und um einen ersten Eindruck der extrahierbaren Substanzen zu gewinnen, wird der Applikator mit 2-Propanol extrahiert; der erhaltene Extrakt wird mittels UPLC gekoppelt mit einem hochauflösenden Massenspektrometer geprüft. Wie aus dem Chromatogramm (siehe [2](#), vorherige Seite) hervorgeht, können damit zahlreiche Substanzen detektiert werden.

Dieses Experiment ermöglicht allerdings noch keine probate Aussage über die Praxis, da extremere Extraktionsbedingungen angewendet wurden. Obwohl sich darüber hinaus keine Rückschlüsse auf das toxikologische Risiko für den Patienten ziehen lassen, vermögen die gewonnenen Informationen Zielsubstanzen zu definieren. Als Nächstes wird, wie im zweiten Schritt beschrieben, ein dem Füllgut ähnlicheres Extraktionsmittel verwendet, etwa eine Propanol-Wasser-Mischung. Anschliessend wird das eigentliche Füllgut nach Lagerung im entsprechenden Gebinde am Ende der vorgesehenen Haltbarkeitsfrist gemäss dem dritten Schritt untersucht. Zu diesem Zweck werden empfindliche Methoden zur Bestimmung der im Chromatogramm dargestellten Analyten entwickelt, die gegenüber diesen selektiv im Vergleich zur Füllgutzusammensetzung sind. Folglich bedingt jede Studie zur Kompatibilität von Verpackungsmaterialien die Entwicklung eines individuellen analytischen Verfahrens.

Fazit

Um die Unbedenklichkeit eines Verpackungsmaterials in Bezug auf die Verbrauchergesundheit zu gewährleisten, sind neben detaillierten Kenntnissen über Packmittel, Füllgut und Produktionsverfahren gleichermaßen analytisches Know-how sowie der entsprechende Instrumentenpark unabdingbar. Darüber hinaus kann nicht auf Standardverfahren zurückgegriffen werden. Stattdessen ist nachdrücklich zu empfehlen, vor der Markteinführung eines Produkts ein massgeschneidertes analytisches Konzept zur Verpackungssicherheit zu erstellen. □

Referenzen

1. http://www.swissrecycling.ch/fileadmin/rd/pdf/wertstoffe/kunststoff/KURVE/KuRve_Bericht_oeffentlich_01.pdf
2. Nutzen und Gefahren von Bisphenol A – BLV – Admin.ch
3. USP 40-NF35; <http://www.uspnf.com/>

Zur Autorin



Dr. Monika Kirsch
Leiterin Forschungs-
und Entwicklungs-
abteilung

Seit 10 Jahren bei
INTERLABOR als
Wissenschaftlerin tätig
und sehr erfahren
auf dem Gebiet der
Analyse von Ver-
packungsmaterialien.

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Schweiz
Tel. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Öffnungszeiten

Montag bis Freitag
07.30 – 12.00 Uhr
13.30 – 17.00 Uhr