

Jan Boris Haverkamp, Uwe Lipke, Thomas Zapf,
Rudolf Galensa*, Cornelia Lipperheide

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

* Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften,

Fachgebiet Lebensmittelchemie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Interaktionen zwischen Arzneimittel und Primärverpackung

Untersuchung von halbfesten Darreichungsformen und Aluminiumtuben mit epoxidphenolhaltiger Innenbeschichtung

Interaktionen zwischen Arzneimittel und Primärverpackung zeigen sich durch Adsorptions- oder Migrationsprozesse. Bei der Adsorption werden Bestandteile des Arzneimittels von der Primärverpackung adsorbiert und damit der Arzneimittelformulierung entzogen. Migration bedeutet das Herauslösen von Substanzen aus dem Material der Primärverpackung mit anschließender Diffusion in das Arzneimittel. Beide Prozesse beeinträchtigen die Qualität eines Arzneimittels und sind bei der Wahl einer geeigneten Verpackung für Arzneimittel mit flüssiger Darreichungsform zu beachten. Jedoch finden Migrationsprozesse auch zwischen handelsüblichen Aluminiumtuben und Arzneimitteln mit halbfester Darreichungsform statt, wie die im folgenden Beitrag dargestellten Untersuchungen bestätigen.

Primär- und Sekundärverpackung

Ein Arzneimittel darf nur in den Handel gebracht werden, wenn es ordnungsgemäß verpackt ist. Dabei wird zwischen Primär- und Sekundärverpackung unterschieden. Bestandteile der Verpackung, die in unmittelbarem Kontakt mit dem Arzneimittel kommen, zählen zu der Primärverpackung (1). Dazu gehören z.B. Ampullen, Glasflaschen, Blister, Infusionsbeutel, Salbentuben, aber auch Gummistopfen oder Plastikverschlüsse. Bei der Sekundärverpackung handelt es sich um eine in der Regel aus Karton bestehende Umverpackung, die u.a. zur Aufnahme des Beipackzettels dient.

Qualität und Eignung der Primärverpackung

Die Primärverpackung wird als Teil des Arzneimittels angesehen und unterliegt damit besonderen Anforderungen. So verlangt das Arzneimittelgesetz, dass Behältnisse und Umhüllungen, die als Primärverpackung eingesetzt werden, „den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen“ (2). Die Anforderungen an die Qualität von pharmazeutisch einsetzbaren Behältnissen (3) sowie einige der häufig verwendeten Materialien (4) sind im Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.) definiert. Es können jedoch auch Behältnisse, Verschlüsse und Materialien zur Herstellung einer Primärverpackung verwendet werden, die nicht im Arzneibuch beschrieben sind oder anderen als den genannten Qualitätsstandards entsprechen. In diesem Fall muss der Qualitätsnachweis im Rahmen der Zulassung des Arzneimittels erfolgen (5).

Bei der Zulassung eines Fertigarzneimittels wird neben dem Beleg einer entsprechenden Qualität des Behältnisses, seiner Verschlüsse und der verwendeten Materialien auch der Nachweis verlangt, dass die gewählte Primärverpackung für das jeweilige Arzneimittel geeignet ist (6). Es handelt sich hierbei um eine grundsätzliche Eig-

nungsprüfung, die auch erfolgen muss, wenn die Qualität des Behältnisses und seiner Materialien den Anforderungen des Arzneibuches entspricht. Im Wesentlichen ist bei der Prüfung zu untersuchen, ob die Primärverpackung das Arzneimittel ausreichend schützen kann und keine Interaktionen erfolgen.

Bei der Eignungsprüfung handelt es sich um eine individuell auf das jeweilige Arzneimittel auszurichtende Prüfung. Im Gegensatz zum Lebensmittelbereich, in dem auf Tests mit Simulanzlösemitteln zurückgegriffen werden kann (7), sind die Prüfungen bei Arzneimitteln nach den gesetzlichen Vorgaben mit der tatsächlichen Zusammensetzung und Formulierung durchzuführen.

Interaktionen Arzneimittel – Primärverpackung

Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel und Primärverpackung zeigen sich durch Adsorptions- oder Migrationsprozesse. Bei der **Adsorption** werden Bestandteile des Arzneimittels von dem Material der Primärverpackung adsorbiert und damit der Arzneimittelformulierung entzogen. Inkompatibilitäten aufgrund von Adsorptionsprozessen sind bei Gummistopfen und einigen Konservierungsmitteln seit langem bekannt (8,9). Um eine Qualitätsminderung des Arzneimittels innerhalb der Laufzeit zu vermeiden, sind entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Eine Adsorption von Wirkstoffen ist als besonders kritisch anzusehen: So kann schon der Verlust von geringen Mengen eines hochpotenten (und dadurch häufig stark verdünnten) Wirkstoffs durch Adsorption an der Oberfläche seiner Primärverpackung nach kurzer Lagerungszeit zu einer verminderten Wirksamkeit des Arzneimittels führen. Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Wirkstoffe insbesondere von Kunststoffmaterialien adsorbiert werden (s. Tabelle 1).

Adsorptionsprozesse haben nicht nur qualitätsmindernden Einfluss auf das Arzneimittel, sondern können auch die Qualität des Packmittelmaterials verändern. So geht zum Beispiel die Einlagerung von Wasser in einen Ethylenvinylalkohol-haltigen Kunststoffbeutel mit einem Verlust der Barriereeigenschaft einher (10).

Wirkstoff/ Hilfsstoff	Material der Primärverpackung	Referenzen
Insulin	Glas	(24)
Taxol	Glas, PP (Polypropylen), silikonisiertes PP	(25)
Proteine	Glas, Nylon, Polyester, PP	(26)
Benzylalkohol, Methylparaben	Gummi	(8)
Phenol, Chlorkresol	Gummi	(9)
Thiomersal	LDPE	(10)
Unoprostone	Polyethylen niederer Dich- te (LDPE)	(27)
Benzodiazepine, Nitroglycerin	Polyvinylchlorid (PVC)	(11) (28) (29), (30)
Carmustin	PVC	(31)
Isosorbiddinitrat	PVC	(29)
Medazepam	PVC, PP	(32)
Thiopental	PVC	(11) (30)
Vitamin-A-acetat, Methohexital	PVC	(33)
Warfarin	PVC	(11) (28) (29) (30) (33)
Metoprolol, Propa- nolol, Midazolam	Polystyrol (PS)	(34)

Tabelle 1: Beispiele von Wirk- und Hilfsstoffen, die von bestimmten Primärpackmaterialien adsorbiert werden

Material	Mögliche Leachables	Referenzen
Glas	Anorganische Ionen (z.B. Na ⁺ , K ⁺ , Al ³⁺)	(35)(36)
Kunststoffe	Weichmacher (z.B. Phtalate)	(35)(37)(38)(39)
	Stabilisatoren (z.B. Epoxyverbindungen, Organische Metallverbindungen, Anorganische Oxide)	(35)(37)
	Antioxidantien (z.B. Butylhydroxytoluol, Aromatische Amine, Thioester, Phosphite, Bisphenol A)	(35)(37)(38)(39)
	Hydrolyse-/ Oxidationsprodukte (z.B. Phthalsäure, Essigsäure, usw.)	(38)
	Schmiermittel (z.B. Stearinsäurederivate, Paraffinwachse)	(35)(38)
	Antistatisch wirkende Agenzien (z.B. Quaternäre Ammoniumverbindungen)	(35)
	Restmonomere /-oligomere	(37)(38)(39)
	Farbstoffe, Druckfarben	(35)(38)
	Restlösemittel (z.B. Cychlohexanon, Cumene)	(37)(38)
	Katalysatoren /-reste (z.B. Sb)	(38)
Metalle (z.B. Zn, Pb, Cu, Cr, Al, Cd)	(38)(39)	
Gummi	Vulkanisationsmittel (z.B. Metalloxide, Harze, Peroxide, Amine, Thiuram, Thiazole)	(35)(37)(38)(39)
	Beschleuniger	(35)(38)(39)
	Aktivatoren	(35)(38)(39)
	Antioxidantien	(35)(38)(39)
	Weichmacher	(35)(38)(39)
	Füllmittel	(35)(38)
	Farbstoffe	(35)

Tabelle 2: Beispiele potentieller Leachables aus verschiedenen Primärpackmaterialien

Unter der **Migration** (Leaching) versteht man die Freisetzung von Substanzen aus dem Primärpackmaterial mit anschließender Diffusion in das Arzneimittel. Dieser Prozess führt – unabhängig von einem eventuell toxikologischen Risiko – zu einer Verunreinigung des Arzneimittels und ist deshalb aus Gründen der geforderten Qualität nicht tolerabel.

Potentiell herauslösbare Bestandteile (Leachables) sind alle niedermolekularen und nicht vernetzten Substanzen, die als Additive in das Verpackungsmaterial eingearbeitet wurden. Dazu gehören Hilfsstoffe für den Herstellungsprozess ebenso wie Substanzen, deren Zusatz für die Bewahrung von Materialeigenschaften notwendig ist. Auch Restmonomere (Startmoleküle von Polymeren), die nicht mehr vernetzt wurden, sowie Hydrolyse- und Oxidationsprodukte der genannten Verbindungsklassen sind ebenfalls potentielle Leachables. Die Zusammensetzung einiger Materialien ist sehr komplex und damit auch die Anzahl an potentiellen Leachables entsprechend hoch (s. Tabelle 2).

Obwohl von der Wahl des Materials der Primärverpackung Art und Menge potentieller Leachables abhängt, wird das Ausmaß an Migration letztlich vom Arzneimittel bestimmt. Da der Diffusionsvorgang die Grundvoraussetzung für die Migration darstellt, werden Wechselwirkungen zwischen Primärverpackung und festen Darreichungsformen (Tabletten oder Kapseln) als unwahrscheinlich angesehen (s. Tabelle 3). Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen zwischen Primärpackmaterial und flüssigen oder halbfesten Darreichungsformen sehr hoch, weshalb Migrationsstudien vor der Zulassung eines Arzneimittels als notwendig erachtet werden. Ferner ist aus Tabelle 3 ersichtlich, dass in Abhängigkeit von der Anwendungsart des Arzneimittels Interaktionen zwischen Arzneimittel und Primärverpackung unterschiedlich zu bewerten sind.

Doch nicht nur die Darreichungsform eines Arzneimittels ist ausschlaggebend für das Ausmaß an Migration von Bestandteilen der Primärverpackung. Letztendlich kann die Arzneimittelrezeptur entscheidend für Art und Menge an Leachables sein, welche im Arzneimittel nachweisbar sind. Damit erklärt sich auch die regulatorische Forderung nach einem individuellen Kompatibilitätsnachweis von Arzneimittel und Primärverpackung bei jeder Zulassung. Unterschiede bei der Migrationsrate zweier Arzneimittel gleicher Darreichungsform, aber abweichender Zusammensetzung sind zum Teil auf Unterschiede bei der Polarität der Arzneimittelformulierungen zurückzuführen (11), können jedoch auch schon durch geringe Veränderungen der Arzneimittelzusammensetzung verursacht werden. So wurde durch den Austausch eines Stabilisators einer Injektionslösung (Polysorbat 80 gegen Humanserumalbumin) eine deutlich erhöhte Migration von Bestandteilen des Gummistopfens beobachtet (12).

Während die Migration von Bestandteilen der Primärverpackung in Parenteralia bereits mehrfach untersucht wurde, liegen bislang wenige Berichte über die Bestimmung von Leachables in halbfesten Darreichungsformen vor. In einer kürzlich erschienenen Publikation wurden erstmalig Daten dazu veröffentlicht, die zeigen, dass auch aus Aluminiumtuben Leachables freigesetzt werden können (13).

Aluminiumtuben als Primärverpackung von Topika

Die Aluminiumtube ist die am häufigsten eingesetzte Primärverpackung von Topika, denn sie vereint hervorragende Barriereigenschaften mit einer einfachen Handhabung. Um einen direkten Kontakt zwischen Arzneimittel und Metall zu verhindern, wird die Innenwand der Tube mit einer Beschichtung überzogen (s. Abbildung 1). Für die Innenbeschichtung werden in der Regel Epoxidphenolharze eingesetzt, die sich durch eine hohe Festigkeit, chemische Beständigkeit und gute adhäsive Eigenschaften auszeichnen. Nachdem die Erlaubnis für die Verwendung von Bisphenol F-Diglycidylether (BFDGE)-haltigen Lacken bei Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen 2005 widerrufen wurde (14), kommen nach unseren Erkenntnissen mittlerweile fast ausschließlich Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE)-basierte Schutzlacke zum Einsatz.

Relevanz im Zusammenhang mit Art der Anwendung	Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen zwischen Komponenten des Verpackungsmaterials und Darreichungsform		
	hoch	mittel	gering
hoch	Zubereitungen zur Inhalation, Infusion oder Injektion	Sterile Pulver für Injektions-/ Infusionszubereitungen; Pulver zur Inhalation	
mittel	Flüssige und halb feste Zubereitungen zur Anwendung an Auge und Nase; Transdermale Pflaster		
gering	Flüssige und halb feste Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut oder in der Mundhöhle oder zum Einnehmen	Pulver zum Einnehmen oder zur Anwendung auf der Haut	Tabletten, Weich- und Hartkapseln zum Einnehmen

Tabelle 3: Einstufung von Interaktionen in Abhängigkeit von Darreichungsform und Applikationsart des Arzneimittels (40)



Abbildung 1: Salbentube mit Innenschutzlackierung

Epoxidphenolharze auf der Basis von Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE)

Zur Beschichtung der Tubenrohlinge mit BADGE-basiertem Epoxidphenolharz wird ein flüssiges niedermolekulares BADGE-Ausgangsmaterial mit Bisphenol A (BPA) (s. Abbildung 2 und Abbildung 3) bei hohen Temperaturen zur Reaktion gebracht. Die Vernetzung zu einem hochmolekularen Harz erfolgt exotherm und weitgehend vollständig (15). Dennoch verbleiben Restmonomere (BPA und BADGE), welche in der Lage sind, als Leachables in die Arzneizubereitung überzugehen.

Pharmazeutische Primärpackmittel reflektieren lediglich einen kleinen Teil des Anwendungsspektrums von Epoxidphenolharzen. Vor allem auf dem Nahrungsmittelsektor (Innenbeschichtung für Konserven- und Getränkedosen etc.) und bei der Trinkwasserversorgung (Oberflächenbeschichtung von Trinkwasserspeichertanks) spielen sie eine wichtige Rolle. Auf diesen Gebieten gibt es bereits umfangreiche Untersuchungen, die eine Migration der Restmonomere aus dem Kunststoff in das Füllmedium belegen und quantifizieren (16). Auf der Grundlage von Ergebnissen aus Toxizitäts-, Toxikokinetik- und Expositionsstudien erfolgte eine Risikoabschätzung für den Einsatz beider Substanzen bei der Lebensmittelverpackung durch das für die Lebensmittelsicherheit zuständige Experten-Gremium der EU (17,18). Für den Bereich der Lebensmittel ist die Verwendung von Epoxidphenolharzen als Bestandteil der Lebensmittelverpackung EU-weit geregelt (19,20). In Tabelle 4 sind die derzeit für Lebensmittel gültigen Migrationsgrenzwerte beider Substanzen aufgeführt. Bei der Bewertung von BADGE werden zusätzlich dessen Hydrolyse- und Chlorierungsprodukte in die Betrachtung mit einbezogen.

Entsprechende Migrationsgrenzwerte gibt es für den pharmazeutischen Bereich nicht; es fehlen bislang Untersuchungsergebnisse, mit welchen die Migration aus den Epoxidphenolharzen bei Aluminiumtuben eingeschätzt werden kann. Ziel eines BfArM-internen Forschungsprojektes ist es, die Kontamination von halbfesten Darreichungsformen durch BADGE und dessen Derivaten sowie durch Bisphenol A zu quantifizieren und Einflussfaktoren auf die Migration zu ermitteln.

Untersuchung zur Bestimmung von BPA und BADGE nach Migration aus Epoxidphenolharzen von Aluminiumtuben

Material und Methoden

Die Bestimmung von BPA, BADGE und seinen Derivaten erfolgte nach chromatographischer Auftrennung (RP-HPLC) mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion. Diese Methode konnte aus dem Lebensmittelbereich übernommen (21) und erfolgreich validiert werden. Abbildung 4 zeigt ein Beispielchromatogramm.

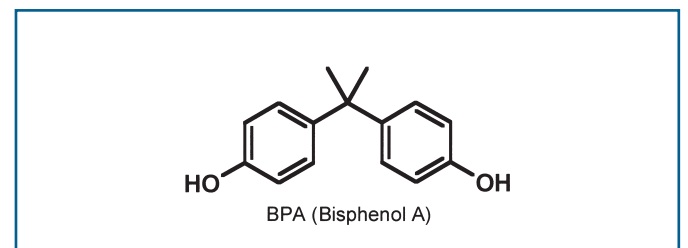


Abbildung 2: Strukturformel von BPA

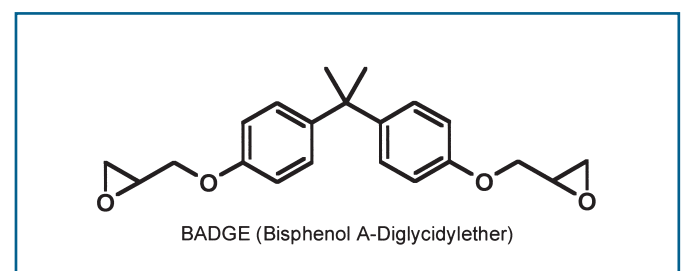


Abbildung 3: Strukturformel von BADGE

Restmonomer	spezifischer Migrationsgrenzwert [mg/kg]	Referenzen
Bisphenol A	0,6	(19)
Σ BADGE		
BADGE • 1 H ₂ O	9	(14)
BADGE • 2 H ₂ O		
Σ BADGE • 1 HCl		
BADGE • 2 HCl	1	(14)
BADGE • HCl • H ₂ O		

Tabelle 4: Spezifische Migrationsgrenzwerte (SML) von BPA, BADGE und dessen Derivaten gemäß Lebensmittelrecht

Restmonomer	Minimalkonzentration [mg/kg]	Maximalkonzentration [mg/kg]
Bisphenol A	0,2	0,8
Σ BADGE		
BADGE • 1 H ₂ O	0,2	46,7
BADGE • 2 H ₂ O		
Σ BADGE • 1 HCl		
BADGE • 2 HCl	0,1	0,9
BADGE • HCl • H ₂ O		

Tabelle 5: Extrahierbare Mengen aus Tubeninnenbeschichtungen

Unbenutzte Aluminiumtuben von sechs verschiedenen Herstellern respektive Zwischenhändlern wurden für die Untersuchungen beschafft. Der Schwerpunkt lag hierbei auf Kleinstmengen- und Augensalbtuben (5 - 10 mL), da diese aufgrund des hohen Oberflächen- / Volumen-Verhältnisses einen „worst case“ für eine potentielle Kontamination darstellen. Des Weiteren bietet das geringe Nennvolumen die Möglichkeit, über eine Gesamtanalyse des Inhalts die intra-individuelle Variabilität, d.h. die Verteilung der Kontaminanten innerhalb der Tube, auszuschließen.

Extraktion

Um einen Überblick über die Maximalmenge an potentiell herauslösbaren Bestandteilen aus den Innenbeschichtungen zu erhalten, wurden zunächst Extraktionsstudien durchgeführt. Dabei sollte der Einfluss der Temperatur, der Dauer sowie des Mediums auf Art und Umfang der Extraktion untersucht werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass Acetonitril das am besten geeignete Lösungsmittel ist. Wasser und Essigsäure lösen keine nennenswerten Mengen an BPA, BADGE und seinen Derivaten heraus und sind somit ungeeignet, alle potentiell extrahierbaren Mengen dieser Stoffe zu erfassen.

Nach abschließender Definition der Parameter wurden die Tuben der verschiedenen Hersteller einer vergleichenden Extraktion mit Acetonitril unterzogen. Die Extraktionsprofile unterscheiden sich sowohl qualitativ als auch quantitativ deutlich (22). Während BPA, BADGE und seine Hydrolyse-Derivate in nahezu allen Extrakten in signifikanten Mengen nachgewiesen werden konnten, spielten die chlorierten Derivate in den untersuchten Extrakten lediglich eine untergeordnete Rolle (s. Tabelle 5). Die Zuordnung der einzelnen Substanzen zu den Peaks wurde in einem parallelen Versuch massenspektrometrisch gegen Referenzstandards bestätigt.

Bei der Betrachtung der Mengen an extrahierbaren Bestandteilen zeigen sich ebenfalls gravierende Unterschiede: So konnten die Analyten aus einem Tubentyp in um zwei Zehnerpotenzen höheren Mengen extrahiert werden und lagen für BADGE und dessen Hydrolyseprodukte in der Größenordnung der spezifischen Migrationsgrenzwerte aus dem Lebensmittelbereich (s. Tabelle 4).

Migration

Um festzustellen, ob und in welchem Umfang die Substanzen in das Füllgut der Aluminiumtuben migrieren, wurden anschließend Migrationsstudien durchgeführt. Durch Auswahl eines Hydrogels (Wasserhaltiges Carbomergel, DAB), einer Creme (Nichtionische hydrophile Creme, DAB) und einer Salbe (Einfache Augensalbe, DAC) sollte das Spektrum lipophiler und hydrophiler Füllgüter weitgehend abgedeckt werden. Die manuell hergestellten und abgefüllten Matrices wurden unter standardisierten Lagerbedingungen (23) in Klimaschränken eingelagert. Die Probenahme erfolgte in definierten Intervallen. Die Aufarbeitung zur Untersuchung der migrierten Anteile an BPA, BADGE und seinen Derivaten musste individuell an die jeweilige Matrix angepasst werden (22).

In dieser Migrationstudie konnte ein deutlicher Anstieg der Konzentration an Leachables über die Lagerdauer nachgewiesen werden. Erhöhte Lagertemperaturen verstärkten erwartungsgemäß die Migration.

Darüber hinaus zeigte sich, dass die qualitative Zusammensetzung der Leachables durch das Füllgut erheblich beeinflusst wird. So konnte im hydrophilen Gel ausschließlich das Hydrolyseprodukt von BADGE nachgewiesen werden, während in der Salbe das lipophile BADGE detektiert wurde. Die umfangreichste Migration, sowohl von hydrophilen als auch lipophilen Leachables, wurde in der Creme beobachtet. Dieses ist vermutlich auf den Emulgatoranteil zurückzuführen. Derzeit laufen dazu entsprechende Studien, die den Einfluss von Emulgatoren auf die Migration untersuchen.

Betrachtet man den Gesamtumfang der Migration im direkten Vergleich mit den potentiell extrahierbaren Mengen, so lässt sich feststellen, dass lediglich ein geringer Anteil der potentiellen Leachables (< 1%) in die in der Studie eingesetzten Formulierungen migriert. Diese Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die bereits veröffentlichten Daten über die Migration von BADGE in *Aqueous Cream BP* (13). Jedoch zeigen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen auch, dass zwischen unterschiedlichen Formulierungen erhebliche Abweichungen bestehen können. Weitere Untersuchungen werden derzeit mit Matrices mit höherem Extraktionspotential (z.B. Hydro-Gele mit alkoholischem Anteil) durchgeführt.

Zusammenfassung

Aluminiumtuben werden am häufigsten als Primärverpackung von Topika gewählt. Der Applikationsbereich der halbfesten Darreichungsformen ist nicht nur die unverletzte Haut, sondern umfasst auch Schleimhäute, Augen und ggf. offene Verletzungen auf der Haut.

Interaktionen zwischen den Innenbeschichtungen von Salbtuben und dem Arzneimittel finden nachweisbar statt. Die Migration von nicht vernetztem BPA, BADGE und seinen Hydrolysederivaten aus dem Epoxidphenolharz, welches zur Tubeninnenbeschichtung benutzt wird, ist zeit- und temperaturabhängig und wird von der Matrixzusammensetzung erheblich beeinflusst. Da die Extraktionsprofile der Aluminiumtuben verschiedener Hersteller bzw. Lieferanten große Unterschiede aufwiesen, ist davon auszugehen, dass auch die Kontamination der Arzneimittel mit BPA, BADGE und dessen Derivaten entsprechend unterschiedlich und von der Verwendung des Tubentyps abhängig ist.

Für den Beleg der rechtlich geforderten Qualität eines Arzneimittels ist es erforderlich, sein Verunreinigungsprofil darzulegen. Dazu gehören auch die Verunreinigungen, die durch Wechselwirkungen mit den Materialien der Primärverpackung entstehen können. Da sowohl BPA als auch BADGE toxikologisch wirksame Substanzen darstellen (17,18), ist sowohl unter dem Aspekt der Arzneimittelqualität als auch der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Zulassung von Topika die Prüfung der Kompatibilität zwischen Arzneimittel und Aluminiumtube als Primärverpackung zwingend erforderlich.

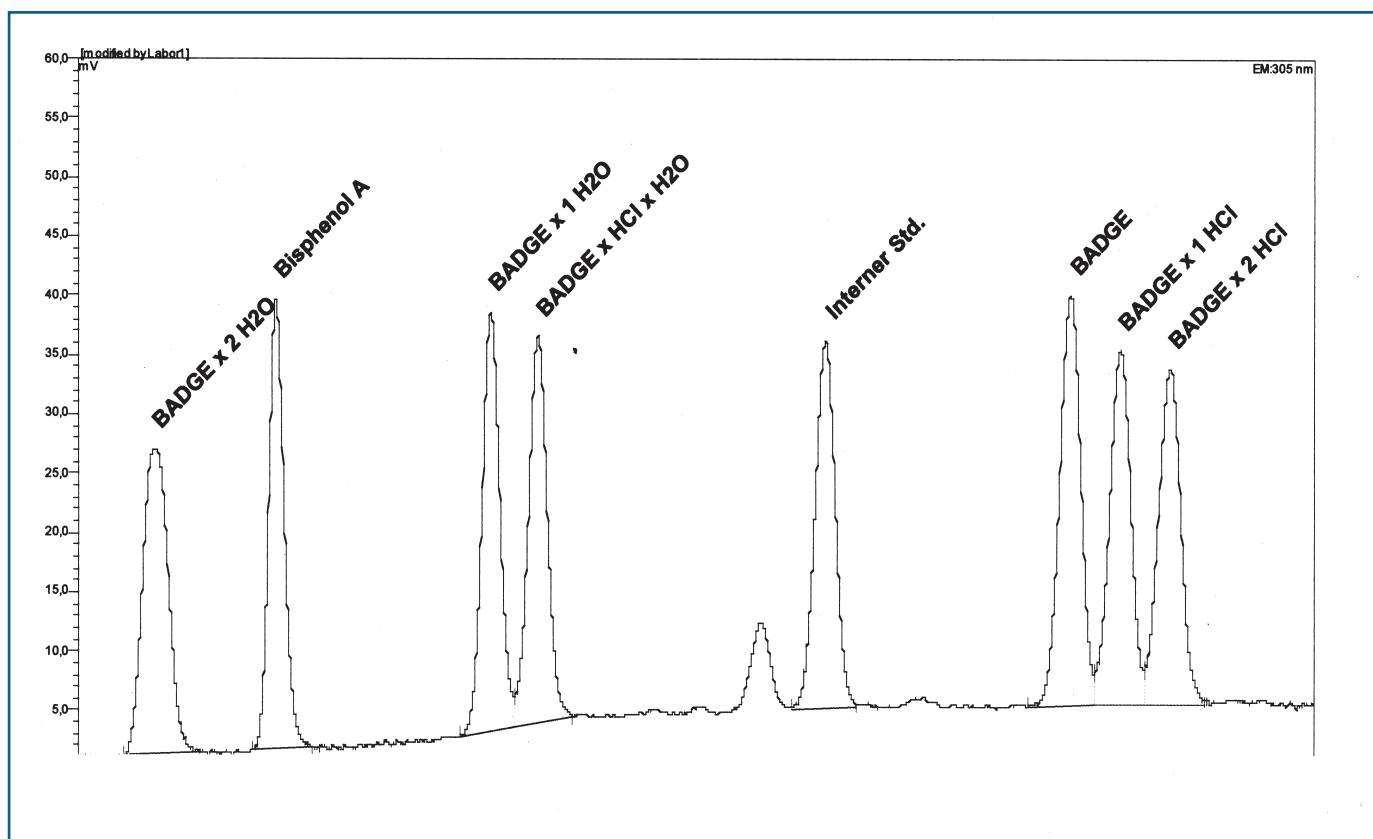


Abbildung 4: Chromatogramm einer Mischung aller Standards (BPA, BADGE und dessen Hydrolyse- und Chlorierungsprodukte)

Literatur

- (1) Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl 2001;L31:67-128
- (2) Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I vom 15.12.2005 Seite 3394), zuletzt geändert durch Art. 30 des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz - GKV-WStG) vom 26.03.2007 (BGBl. I vom 30.03.2007 Seite 378), §§ 55
- (3) Europäisches Arzneibuch, 5. Ausgabe 2005, Kapitel 3.2 Behältnisse
- (4) Europäisches Arzneibuch, 5. Ausgabe 2005, Kapitel 3.1 Material zur Herstellung von Behältnissen
- (5) Europäisches Arzneibuch, 5. Ausgabe 2005, Kapitel 1.3 Allgemeine Kapitel
- (6) The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Notice to Applicants, Volume 2B; incorporating the Common Technical Document (CTD); Presentation and format of the dossier, June 2006, pp 244 (3.2.P.2.4) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/ctd_06-2006.pdf
- (7) Richtlinie 82/711/EWG des Rates vom 18. Oktober 1982 über die Grundregeln für die Ermittlung der Migration aus Materialien und Gegenständen aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, ABl 1982;L297:26-30
- (8) Lachman L, Urbanyi T, Weinstein S. Stability of antibacterial preservatives in parenteral solutions. IV. Contribution of rubber closure composition on preservative loss. *J Pharm Sci* 1963;52:244-249
- (9) Wing, WT. An examination of rubber used as a closure for containers of injectable solutions. III. The effect of the chemical composition of the rubber mix on phenol and chlorocresol absorption. *J Pharm Pharmacol* 1956;8:738-744
- (10) Dean DA. Packaging, Package Evaluation, Stability, and Shelf Life, in Carstensen JT, Rhodes CT. *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, 3rd ed., Vol. 107. Drug Stability. New York, Basel, Marcel Dekker, Inc., 2000, pp 483-512
- (11) Jenke D, Odufu A, Poss M. The effect of solvent polarity on the accumulation of leachables from pharmaceutical product containers. *Eur J Pharm Sci* 2006;27:133-142
- (12) Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA, Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX®. *Eur J Hosp Pharm* 2004;5:86-91
- (13) Søeborg T, Hansen SH, Halling-Sørensen B. Determination of bisphenol glycidyl ethers in topical dosage forms. *J Pharm Biomed Anal* 2006;40:322-330

- (14) Verordnung (EG) Nr. 1895/2005 der Kommission vom 18. November 2005 über die Beschränkung der Verwendung bestimmter Epoxyderivate in Materialien und Gegenständen, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, ABl 2005;L302:28-32
- (15) Pham HQ, Marks MJ *Epoxy Resins*, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7th ed. Weinheim, Wiley-VCH Verlag, 2005
- (16) Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2006;226:70-89
- (17) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane bis(2,3-epoxypropyl)ether (Bisphenol A diglycidyl ether, BADGE). *The EFSA Journal* 2004;86:1-40
- (18) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A). *The EFSA Journal* 2006;428:1-75
- (19) Richtlinie 2004/19/EG der Kommission vom 1. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2002/72/EG über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, ABl. 2004;L71:8-21
- (20) Richtlinie 2002/72/EG der Kommission vom 6. August 2002 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, ABl. 2002;L220:18-58
- (21) Petersen H, Schäfer A, Buckow CA, Simat TJ, Steinhart H. Determination of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in food: identification and quantification by internal standard. *Eur Food Res Technol* 2003;216:355-364
- (22) Haverkamp JB, Lipperheide C, Lipke UC, Zapf T, Galensa R. Bestimmung von Bisphenol A und BADGE sowie dessen Abbauprodukten in Salben, Gelen und Cremes. *Lebensmittelchemie* 2006;60:140-141
- (23) Note for Guidance on stability testing: stability testing of new drugs substances and products, CPMP/ICH/2736/99, London, 08/2003, (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/273699en.pdf>). Editor: European Agency
- (24) Schildt B, Ahlgren T, Berghem L, Wendt Y. Adsorption of insulin by infusion materials. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978;22:556-562
- (25) Song D, Hsu L, Au JL. Binding of Taxol to Plastic and Glass Containers and Protein under in Vitro Conditions. *J Pharm Sci* 1996;85:29-31
- (26) Burke CJ, Steadman BL, Volkin DB, Tsai PK, Bruner MW, Middaugh CR. The adsorption of proteins to pharmaceutical container surfaces. *Int J Pharm* 1992;86:89-93
- (27) Wong M, Marion R, Reed K, Wang Y. Sorption of unoprostone isopropyl to packaging materials, *Int J Pharm* 2006;307:163-167

- (28) Salomies HEM, Heinonen RM, Toppila, MAI. Sorptive loss of diazepam, nitroglycerin and warfarin sodium to polypropylene-lined infusion bags (Softbags). *Int J Pharm* 1994;110:197-201
- (29) Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:369-373
- (30) Jenke DR. Modeling of solute sorption by polyvinyl chloride plastic infusion bags. *J Pharm Sci* 1993;82:1134-1139
- (31) Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions - comparison of polyethylene with other container materials. *Int J Pharm* 1999;185:113-121
- (32) Illum L, Bundgaard H. Sorption of drugs by plastic infusion bags. *Int J Pharm* 1982;10:339-351
- (33) Moorhatch P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. *Am J Hosp Pharm* 1974;31:72-78
- (34) Palmgrén JJ, Mönkkönen J, Korjamo T, Hassinen A, Auriola S. Drug adsorption to plastic containers and retention of drugs in cultured cells under in

- vitro conditions. *Eur J Pharm Biopharm* 2006;64:369-378
- (35) Ambrosio TJ. Packaging of Pharmaceutical Dosage Forms, in Banker GS, Rhodes CT. *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, 4th ed., Vol. 121: Modern Pharmaceutics. New York, Basel, Marcel Dekker, Inc., 2002, pp 587-605
- (36) Baumann L. Glasbedingte Aluminium-Kontamination von Parenteralia. *Krankenhauspharmazie* 1999;20:265-273
- (37) Jenke D. Organic Extractables from Packaging Materials: Chromatographic Methods Used for Identification and Quantification. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2003;15:2449-2464
- (38) Jenke D. Extractable/Leachable Substances from Plastic Materials Used as Pharmaceutical Product Containers/Devices. *PDA J Pharm Sci Technol* 2002;56:332-371
- (39) Jenke D. Extractable Substances from Plastic Materials Used in Solution Contact Applications: An Updated Review. *PDA J Pharm Sci Technol* 2006;60:191-207
- (40) Guidance for Industry, Container Closure Systems for Packaging of Human Drugs and Biologics, FDA (1999)

Die Autoren

Die Untersuchungen wurden im Rahmen des Forschungsprojektes „Bestimmung der freigesetzten Menge an Bisphenol A und Bisphenol A-Diglycidyl-ether aus handelsüblicher Primärverpackung für den pharmazeutischen Verbrauch“ am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt. Folgende Autoren sind wissenschaftliche Mitarbeiter des BfArM und in dem Forschungsprojekt engagiert:

Jan Haverkamp

studierte Pharmazie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Das Praktische Jahr absolvierte er in Leverkusen bei der Bayer Healthcare AG und in einer öffentlichen Apotheke in Bonn. Die Arbeit am Forschungsprojekt erfolgt im Rahmen seiner Dissertation (Leitung Prof. Dr. Galensa).

Uwe Lipke

studierte Lebensmittelchemie an der TU Braunschweig. Nach Promotion im Fach Lebensmittelchemie folgten Forschungsarbeiten an einem lebensmittelwissenschaftlichen Forschungsinstitut. Seit 2000 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter des BfArM, zunächst im Fachgebiet „Biologisch definierte Stoffe, Organtherapeutika und Gewebe“, später im Fachgebiet „Chemisch definierte Naturstoffanaloga“. Seit 2002 bearbeitet er schwerpunktmäßig Antibiotika. Zu seinen Aufgaben gehört u.a. die Bewertung der Qualität von Arzneimitteln in nationalen und europäischen Zulassungsverfahren. Darüber hinaus betreut er die chemisch-analytischen Arbeiten des Projektes.

Thomas Zapf

studierte an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg Pharmazie. Nach seiner Tätigkeit in verschiedenen Krankenhausapotheken arbeitete er in der pharmazeutischen Industrie im F&E- und Zulassungsbereich und promovierte gleichzeitig am Lehrstuhl für pharmazeutische Technologie über ein physikalisch-chemisches Thema zur Vorhersage der Emulsionsbildung. Nach einer Post-Doc Zeit an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und einer mehrjährigen Tätigkeit im Ausland als Referent für galenische Entwicklungen bei einem Pharmaunternehmen ist er seit 2000 wissenschaftlicher Mitarbeiter des BfArM, zunächst im Fachgebiet „Halbfeste Darreichungsformen“ und seit 2003 im Fachgebiet „Standardzulassungen“ tätig. Die pharmazeutisch-technologischen Aspekte des Forschungsprojektes werden von ihm betreut.

Cornelia Lipperheide

studierte Pharmazie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Nach Promotion im Fach Pharmazeutische Chemie folgten Forschungsarbeiten an der Universität, in der pharmazeutischen Industrie und in einem Tiermedizinischen Labor.



Seit 2001 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin des BfArM, zunächst im Fachgebiet „Halbfeste Darreichungsformen“ und seit Juli 2005 im Fachgebiet „Pharmazeutische Biotechnologie, Inspektionen Qualität“. Zu ihren Aufgaben gehört u.a. die Bewertung der Qualität von Arzneimitteln in europäischen Zulassungsverfahren. Darüber hinaus leitet und betreut sie das BfArM-interne Forschungsprojekt.

Rudolf Galensa

studierte Chemie bis zum Vordiplom an der Technischen Universität Clausthal und anschließend Lebensmittelchemie an der Universität Stuttgart. Promotion und Habilitation erfolgten am Institut für Lebensmittelchemie der Universität Hannover. 1986 nahm er einen Ruf auf eine C3-Professur nach Braunschweig an, 1995 auf eine C4-Professur an das damalige Institut für Lebensmittelchemie der Universität Bonn (heute Teil des neu gegründeten Institutes für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, IEL). Sein Arbeitskreis befasst sich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung chromatographischer und elektrophoretischer Methoden zur Qualitätskontrolle von pflanzlichen Lebensmitteln.



Korrespondenz:

Dr. Cornelia Lipperheide
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
E-Mail: lipperhe@bfarm.de, www.bfarm.de

Fortbildungs-Fragebogen 9/2007

Hier finden Sie die Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (rezertifiziert durch die Bundesapothekerkammer, Veranstaltungs-Nr.: BAK 2006/36). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!

Faxnummer: 02 08 / 6 20 57 41

1. Die Prüfung auf Interaktionen zwischen Primärbehältnis und Arzneimittel

- A) ist Bestandteil der geforderten Eignungsprüfung der Primärverpackung bei der Zulassung eines Arzneimittels.
- B) muss hauptsächlich bei festen Darreichungsformen durchgeführt werden.
- C) ist nur notwendig, wenn es sich um Parenteralia handelt.
- D) kann bei Verwendung von Glasmaterialien entfallen.
- E) kann mit Simulanzlösemitteln durchgeführt werden.

2. Die Migration von Bestandteilen der Primärverpackungsmaterialien in das Arzneimittel

- A) kann durch Extraktionstests bestimmt werden.
- B) ist bei Verwendung gleicher Materialien für alle Arzneimittel gleich.
- C) ist temperaturunabhängig.
- D) beruht auf Diffusionsvorgängen.
- E) findet bei allen Darreichungsformen in gleichem Umfang statt.

3. Extraktionstests sollen

- A) nur mit wässrigen Lösungen durchgeführt werden.
- B) bei Raumtemperatur erfolgen.
- C) der qualitativen Erfassung potentieller Leachables dienen.
- D) die quantitativen Ergebnisse der Migrationsstudien bestätigen.
- E) nur dann durchgeführt werden, wenn Leachables im Arzneimittel detektiert wurden.

4. Welche Aussage ist falsch? Epoxidphenolharze

- A) werden zur Innenbeschichtung von Aluminiumtuben verwendet.
- B) sind Polymere, die z.B. aus der Vernetzung von BADGE mit BPA hergestellt werden.
- C) wurden für ihren Einsatz zur Lebensmittelverpackung toxikologisch bewertet.

- D) unterliegen während der Lagerung einer langsamen Zersetzung mit einem kontinuierlichen Anstieg an den freien Monomeren BPA und BADGE.
- E) verhindern einen direkten Kontakt des Arzneimittels mit dem Metall.

5. Die mit verschiedenen Salbenmatrices durchgeführte Migrationsstudie zeigte,

- A) dass die Menge an Leachables in den Matrices stets höher lag als die Menge, die nach Extraktion mit Acetonitril bestimmt wurde.
- B) dass bei allen untersuchten halbfesten Darreichungsformen das Migrationsprofil an BADGE Derivaten stets gleich war.
- C) dass die Lagerungstemperatur keinen Einfluss hatte.
- D) dass keine Leachables in den Matrices detektiert werden konnten.
- E) die höchste Migrationsrate in der emulgatorhaltigen Creme festgestellt wurde.

6. Welcher Bestandteil eines Gummistopfens gehört nicht zu den potentiellen Leachables?

- A) Vulkanisationsmittel
- B) Aktivator
- C) Weichmacher
- D) Antioxidans
- E) Polymer

7. Welcher der folgenden Faktoren hat keinen Einfluss auf die Migration von Bestandteilen der Primärverpackungsmaterialien in das Arzneimittel?

- A) Lagerungstemperatur
- B) Luftdruck
- C) Lagerungsdauer
- D) Darreichungsform des Arzneimittels
- E) Zusammensetzung des Arzneimittels

Berufsbezeichnung: Apotheker/in PTA

FZR | | | | | | |

Bitte eintragen: Apotheken-Magazin Abo-Nummer

Ja, ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten!

Bitte ankreuzen

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland. Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags-oHG · Bebelstraße 102 46049 Oberhausen · Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

BITTE UNBEDINGT IHRE POSTANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel



Faxnummer: 02 08 / 6 20 57 41

