

Einfluss der Formulierung auf Interaktionen mit der Primärverpackung

**Dr. Cornelia Lipperheide und Jan Haverkamp
BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn**

Aluminiumtuben stellen das am häufigsten eingesetzte Primärpackmittel halbfester Darreichungsformen dar. Um einen direkten Kontakt zwischen Arzneimittel und Metall zu verhindern, ist die Innenwand der Tuben in der Regel mit einem Epoxidharz beschichtet. Bisphenol A (BPA), Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE) und dessen Derivate sind Restmonomere, die abhängig vom Herstellungsverfahren der Innenschutzlackierung in unterschiedlichen Mengen im Epoxidharz verbleiben und potentiell in das Arzneimittel migrieren können (Leaching).

Im Rahmen eines BfArM-internen Forschungsprojektes wurden Einflussfaktoren auf das Migrationsverhalten dieser Restmonomere untersucht. In Studien mit verschiedenen, in Tuben verfüllten halbfesten Darreichungsformen (Salben, Gele, Cremes) konnte Leaching in alle Matrices nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikanter Einfluss der Lagerungstemperatur und -dauer auf das Ausmaß der Kontamination. Darüber hinaus wurden Matrix-abhängige qualitative und quantitative Unterschiede hinsichtlich der Migrationsprofile ersichtlich [1]. In weiterführenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Polarität der Arzneimittelformulierung sowie spezifische Hilfsstoffe in besonderem Maße die Migration von BADGE und seinen Derivaten beeinflussen. Im Speziellen konnten Polyethylenglykol sowie Verbindungen mit Polyethylenglykol-Partialstrukturen als Migrations-fördernde Hilfsstoffe identifiziert werden. So wurde in Macrogolsalbe DAC bereits nach 7 Tagen Lagerung in einer Epoxidharz-beschichteten Aluminiumtube eine fast vollständige Migration des gesamten Restmonomergehaltes in die Arzneimittelgrundlage beobachtet.

Die Untersuchungen belegen, dass bei Verwendung von beschichteten Salbentuben mit einem hohen Restgehalt an Monomeren die Arzneimittelqualität durch Migration von BPA, BADGE und dessen Derivate maßgeblich beeinflusst werden kann. Die Arzneimittelformulierung mit ihrer Hilfsstoffzusammensetzung ist hierbei neben den Lagerungsbedingungen entscheidend für das Ausmaß der Kontamination.

Neben in der Diskussion befindlicher, toxikologischer Effekte werden BADGE und BPA vom BfR als Kontaktallergene der Kategorie A bzw. B klassifiziert [2], so dass Verunreinigungen von Topika durch diese Substanzen als kritisch zu bewerten sind. Die klinische Relevanz der Ergebnisse ist in nachfolgenden Studien zu prüfen.

[1] Haverkamp JB, Lipke U, Zapf T, Galensa R, Lipperheide C. Contamination of Semi-Solid Dosage Forms by Leachables from Aluminium Tubes. Eur J Pharm Biopharm. 2008 (In Press, doi:10.1016/j.ejpb.2008.06.012)

[2] Kayser D, Schlede E. Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. Komplettfassung, vollst. überarb.. München: Urban und Vogel; 2001.