

# Analyse von Migration aus Arzneimittelverpackungen

## Thermodesorption in Verbindung mit GC/MS als effiziente Screeningmethode

Wie sicher eine Pharmaverpackung ist und ob das verpackte Arzneimittel durch migrierte Chemikalien belastet wird, lässt sich experimentell untersuchen. „Die erforderlichen Tests werden laborseitig in zwei Stufen durchgeführt“, erklärt Dr. Michael Jahn, Laborleiter in der Abteilung „Trace Analysis“ bei Ciba Expert Services (CH): Im Rahmen so genannter „Extractables“-Studien wird zunächst der denkbar schlimmste Fall („Worst Case“-Szenario) simuliert und die Verpackung zerstörungsfrei mit Lösemitteln unterschiedlicher Polarität bei erhöhter Temperatur extrahiert. Die Extrakte werden umfangreich analytisch charakterisiert, um einen möglichst vollständigen Überblick über alle Verbindungen zu erhalten, die das Arzneimittel potenziell kontaminieren können. Im Anschluss daran werden als toxikologisch kritisch eingestufte Substanzen im echten Pharmazeutikum (meist aus Stabilitätsuntersuchungen) mit validierten Methoden analysiert („Leachables“-Studie). Dr. Michael Jahn: „Für Extractables und Leachables (E&L) existieren keine allgemeinen Grenzwerte; vielmehr muss jede einzelne Verbindung individuell toxikologisch beurteilt werden. Außerdem gibt es keine behördlich festgelegten Standard-Analyseverfahren.“ Jede E&L-Studie besitze vielmehr individuelle Züge und hat den Schutz des Patienten zum Ziel: „Potenziell risikobehaftete Verbindungen sollen identifiziert und deren Migration in das Pharmazeutikum minimiert werden“, konstatiert der Experte.

### Die ganze analytische Klaviatur spielen

„Die Durchführung von E&L-Studien gleicht einem analytischen Potpourri unter Einsatz einer Vielzahl unterschiedlichster Verfahren und Methoden, die sich letztlich auch einsetzen lassen, um Verpackungssysteme, gleich welcher Art, zu optimieren“, beschreibt Dr. Armin Hauk, Leiter der GLP Prüfeinrichtung und

**Die bei der Herstellung von Verpackungen und Verpackungsmaterialien eingesetzten Lösemittel, Additive und Farbpigmente können unter Umständen migrieren und das verpackte Pharmazeutikum kontaminieren. Um Patienten vor Schaden zu bewahren, sind Arzneimittelverpackungen auf potenzielle Risiken hin zu untersuchen. Für die Analytiker der Ciba Expert Services in der Schweiz erweist sich die Thermodesorption in Verbindung mit GC/MS als effiziente und sensitive Screening-Methode.**

der GMP Qualitätskontrolllabors bei Ciba Expert Services. Die analytische Ouvertüre kommt der Thermodesorptions-GC/MS (TDS-GC/MS) zu (Abb. 1). Sie eigne sich wie kaum ein anderes Verfahren zur effizienten und lösemittelfreien Extraktion leicht- und mittelflüchtiger Verbindungen aus Verpackungsmaterialien. Potenzielle Analyten seien Oligomere aus Polymeren, Antioxidantien und deren Abbaupro-

dukte, Plastikadditive, Lösemittel aus Druckfarben, Weichmacher, Monomere aus Bindersystemen, Verunreinigungen aus Pigmenten und Klebern, Photoinitiatoren, unzählige Verbindungen und Verbindungsklassen aus recyceltem Karton wie Diisopropyl-naphthalin-Isomere, Phthalate oder Kohlenwasserstoffe. Dr. Armin Hauk: „Dem Screening mit der TDS-GC/MS schließen sich weitere Analysen an,



Abb. 1: TDS-GC/MS-Complettsystem (Vertrieb: Gerstel GmbH & Co. KG, [www.gerstel.de](http://www.gerstel.de))



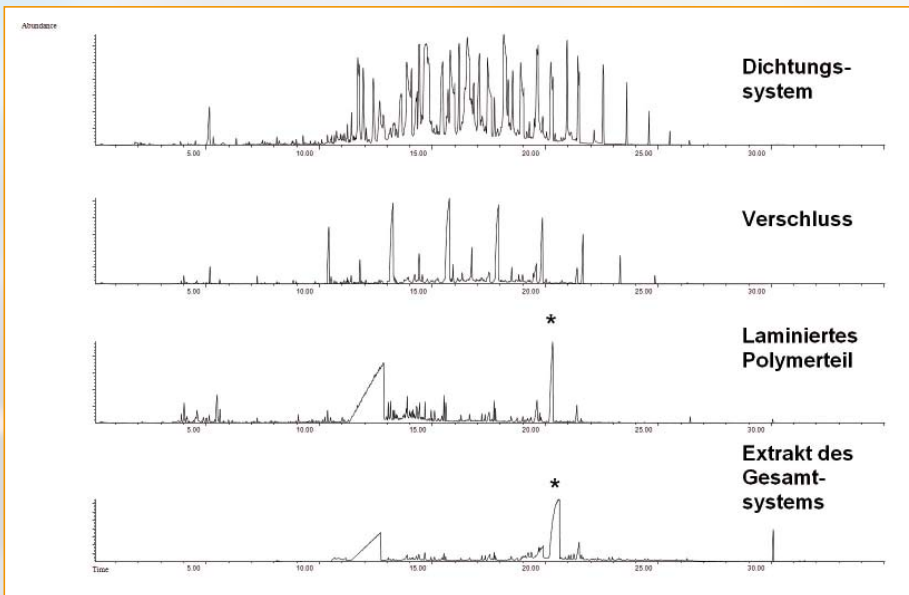


Abb. 2: TDS-GC/MS-Chromatogramme einiger Einzelteile der Mehrkomponenten-Pharmaverpackung sowie eines organischen Extrakts. Die markierte Verbindung (\*) konnte nicht *ad hoc* identifiziert werden.

etwa GC/MS, Headspace-GC/MS, LC-UV-MS, Elementaranalyse oder TOC.“

### Migration aus laminierten Arzneimittelverpackungen

Zur Illustration einer „Extractables“ Studie verweist Dr. Michael Jahn auf folgende Untersuchung einer laminierten Mehrkomponentenverpackung, bestehend aus mehreren Einzelkomponenten: flexibler Beutel, Dichtungssystem, Verschluss, Katheter-System. Beim Verpacken Gut handelte es sich um eine flüssige, lipophile Pharmaformulierung. „Unsere Strategie lag darin“, erinnert sich Dr. Jahn, „mittels TDS-GC/MS zunächst die Einzelkomponenten zu untersuchen (Abb. 2), anschließend das Gesamtsystems mit einem unpolaren Lösemittel zu füllen, bei erhöhter Temperatur („Worst Case“-Szenario) zu lagern und den resultierenden

Extrakt zu analysieren.“ Mehrere relevante Komponenten konnten so identifiziert und quantifiziert werden. Allerdings gab es auch eine nicht identifizierbare Komponente, die in einer sehr hohen Konzentration (>100 ppm) vorlag. Für eine toxikologische Bewertung bedurfte es zunächst der Aufklärung der chemischen Struktur.

Dr. Michael Jahn: „Das Massenspektrum der unbekannt Komponente deutete auf die Verbindungsklasse ‚Phthalate‘ hin, da ein intensives Fragment bei  $m/z = 149$  zu beobachten war (Abb. 3). Es ließ sich allerdings kein kommerzielles Phthalat finden, das chromatographisch und massenspektrometrisch mit der unbekannt Verbindung übereinstimmte.“ Das Molekulargewicht der unbekannt Verbindung wurde daraufhin mittels CI-MS, die Summenformel mittels hochauflösender EI-MS bestimmt. Auf gleiche Weise ließ sich das Fragment ( $m/z = 149$ ) eindeutig der Summenformel  $C_8H_5O_3^+$  zuordnen,

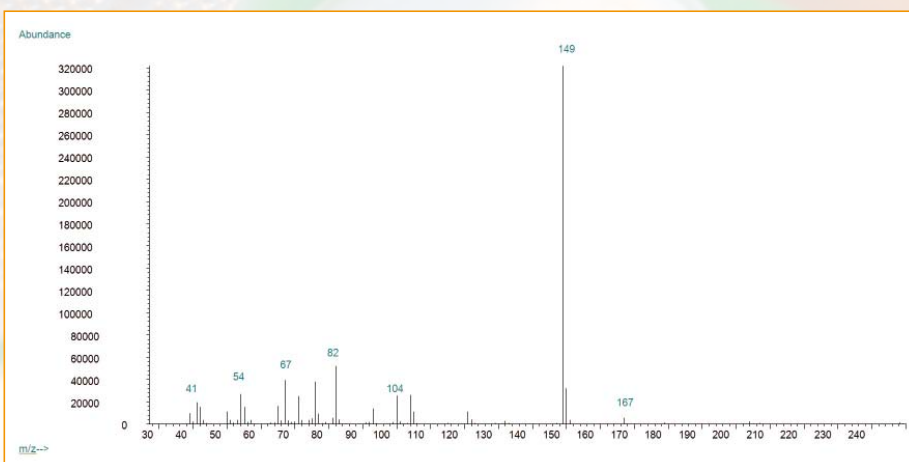


Abb. 3: EI-Massenspektrum der unbekannt Verbindung im laminierten Verpackungssystem: Das Massenspektrum deutete auf die Verbindungsklasse „Phthalate“ hin, da ein intensives Fragment bei  $m/z = 149$  beobachtet wurde.

also einem typischen Phthalat-Fragment. Die TDS-GC/MS-Analyse der einzelnen Polymerteile und Klebstoffe zeigte schließlich, dass die Verbindung aus einer Klebstoffkomponente stammte. Dr. Michael Jahn: „Laut Hersteller des Klebers handelte es sich um ein Polyesterdiol, aufgebaut aus Phthalsäure- und Dioleinheiten, was Rückschlüsse auf die postulierte Struktur lieferte (niedermolekulares Abbauprodukt des Polyesterdiols).“ Die Verbindung wurde bei Ciba Expert Services synthetisiert, gereinigt, strukturell charakterisiert ( $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR), qualifiziert und als Referenz mittels GC/MS analysiert. Resultat: Gleiche GC-Retentionszeit, gleiches Massenspektrum wie die „unbekannte“ Verbindung.

Eine toxikologische Evaluierung der Verbindung lieferte zudem eine Spezifikation der zumutbaren Tagesdosis. Mithilfe der synthetisierten Referenz sowie durch Einsatz spezifischer und sensitiver Analytik (LC/MS) konnte die Verbindung in der pharmazeutischen Formulierung, die im Verpackungssystem gelagert wurde, detektiert werden und zwar unterhalb der Spezifikation.

### Fazit der E&L-Studie

Beim Testen von Pharmaverpackungen müssen unterschiedlichste analytische Methoden angewendet werden, um Kontaminationen durch Komponenten aus der Verpackung – und damit Gesundheitsrisiken für den Verbraucher – zu minimieren. „Einen perfekten methodischen Einstieg in eine Studie zur Verpackungsanalyse liefert die TDS-GC/MS“, schlussfolgert Dr. Michael Jahn. Grund: Eine Chemikalie, die extrahierbar und migrationsfähig ist, lässt sich meist auch thermodesorbieren. Besondere Kennzeichen solcher Verbindungen: niedriges Molekulargewicht, niedrige Polarität, hoher Diffusionskoeffizient. Das TDS-Screening gibt laut Dr. Michael Jahn einen erstklassigen Überblick über eine potenzielle Kontamination, wie im vorliegenden Fallbeispiel gesehen. „Durch Anwendung von TDS-GC/MS der Einzelkomponenten einer Pharmaverpackung konnten wir eine hochkonzentrierte ‚Extractables‘-Verbindung im Extrakt der Gesamtverpackung schnell und einfach zuordnen. Analytisches und chemisches Expertenwissen dienen der strukturellen Aufklärung der Verbindung.“

### ► KONTAKT

**Guido Deußing**  
 ScienceCommunication  
 Redaktionsbüro  
 Neuss  
 Tel.: 02131/741606  
 Fax 02131 741605  
 guido.deussing@t-online.de