

Einfluss der Formulierung auf Interaktionen mit der Primärverpackung

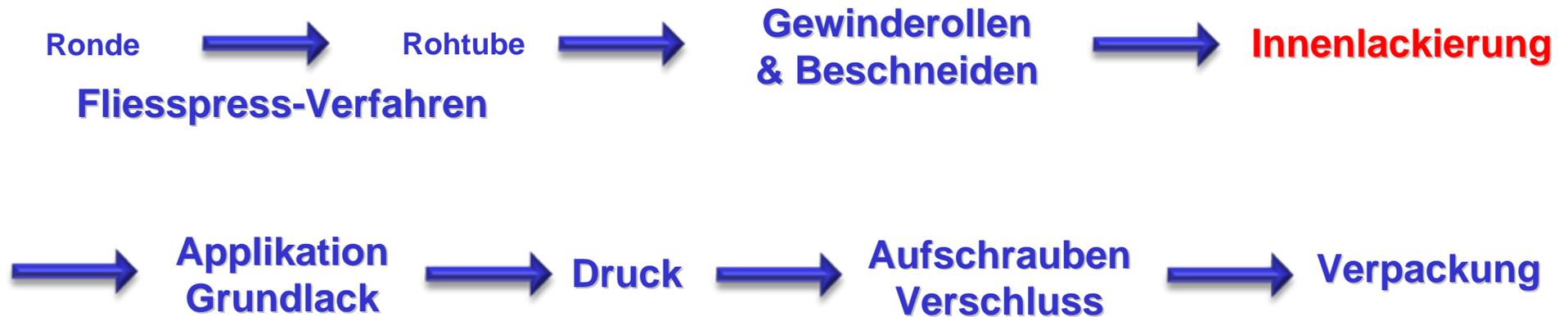
J.B. Haverkamp

A. Dittmer

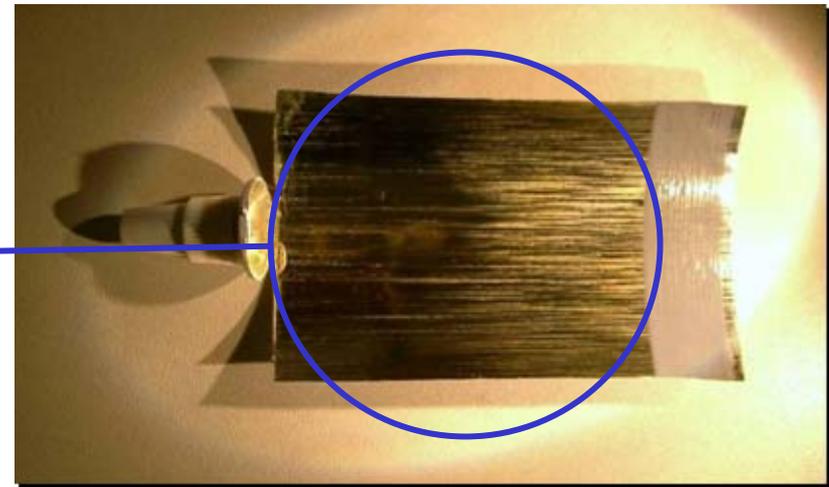
Dr. Uwe Lipke, Dr. Thomas Zapf, Dr. Cornelia Lipperheide

**GD-Symposium
BfArM, Bonn - 21.10.2008**

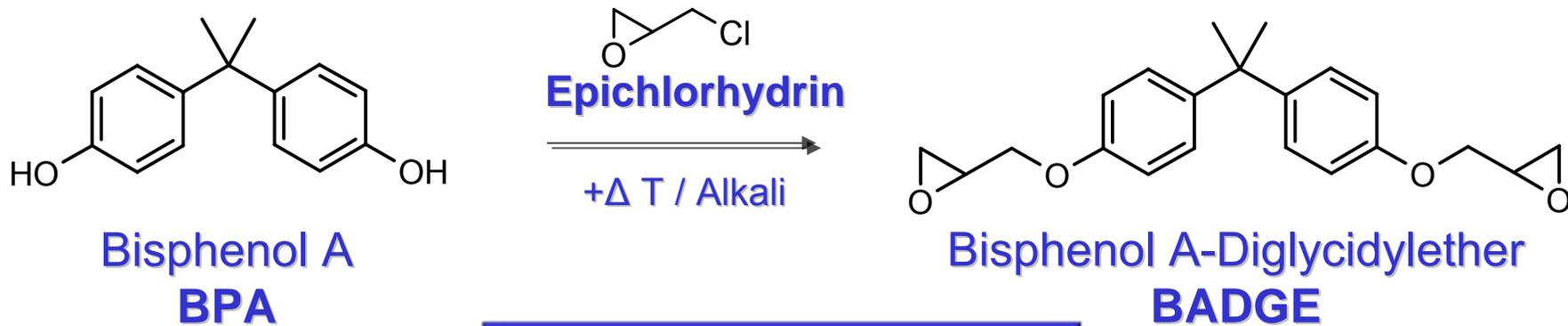
Tubenherstellung



**Epoxidharz
vom BPA-Typ**

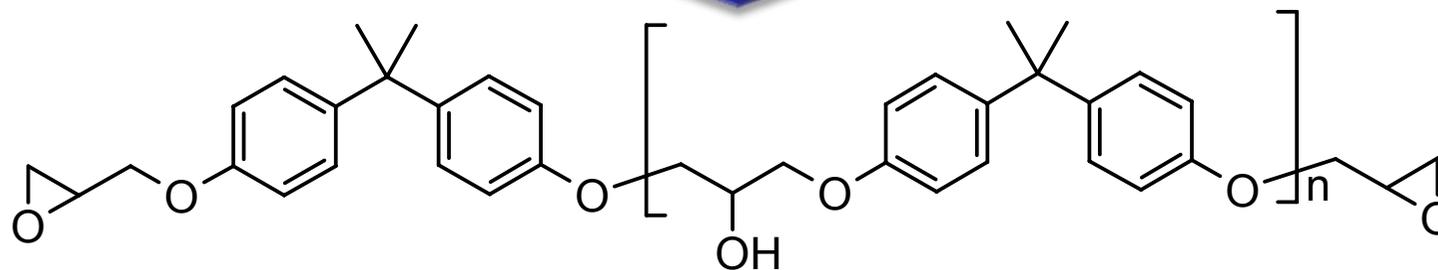


Herstellung BPA-Epoxidharz



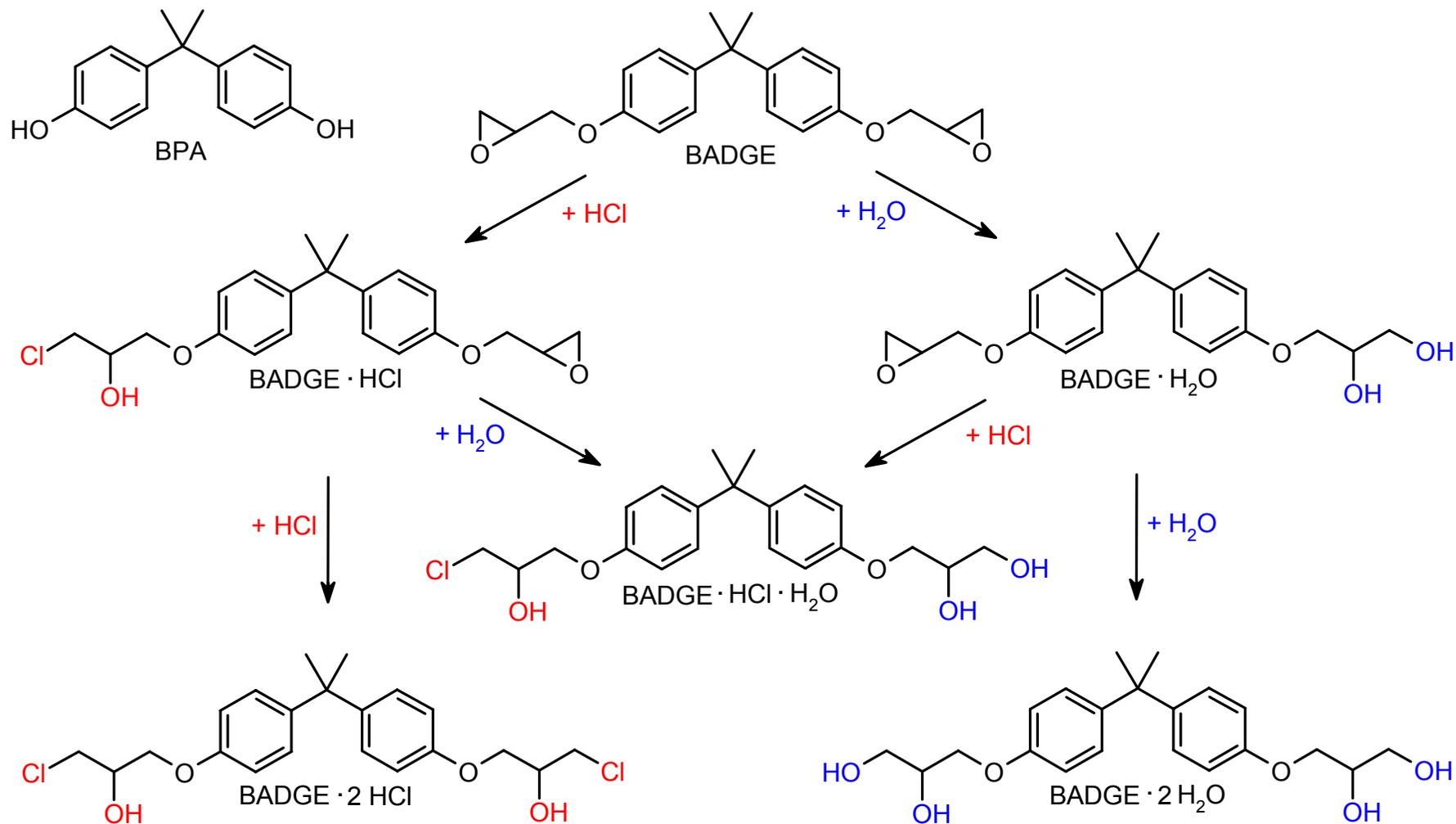
Polymerisation
 $+ \Delta T$

**Härter, Füllmittel,
 reaktive Verdünner,
 Quervernetzer, [...]**

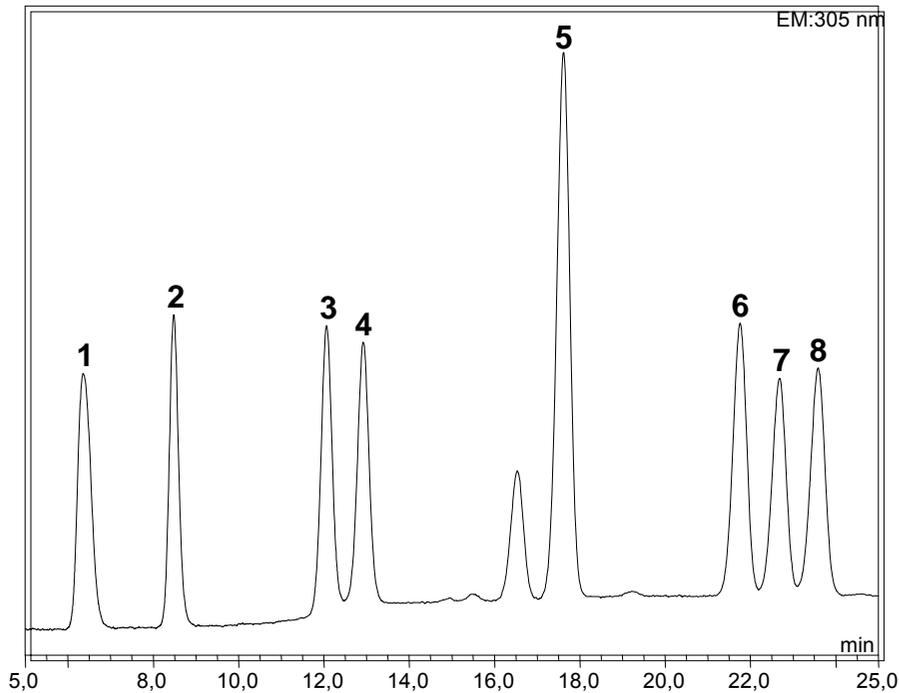


Epoxidharz vom BPA-Typ

Restmonomere BPA-Epoxidharze



Quantifizierung



hydrophiler

lipophiler

1 = BADGE·2H₂O, 2 = BPA, 3 = BADGE·H₂O
 4 = BADGE·HCl·H₂O, 5 = BADHPE = ISTD
 6 = BADGE, 7 = BADGE·HCl, 8 = BADGE·2HCl

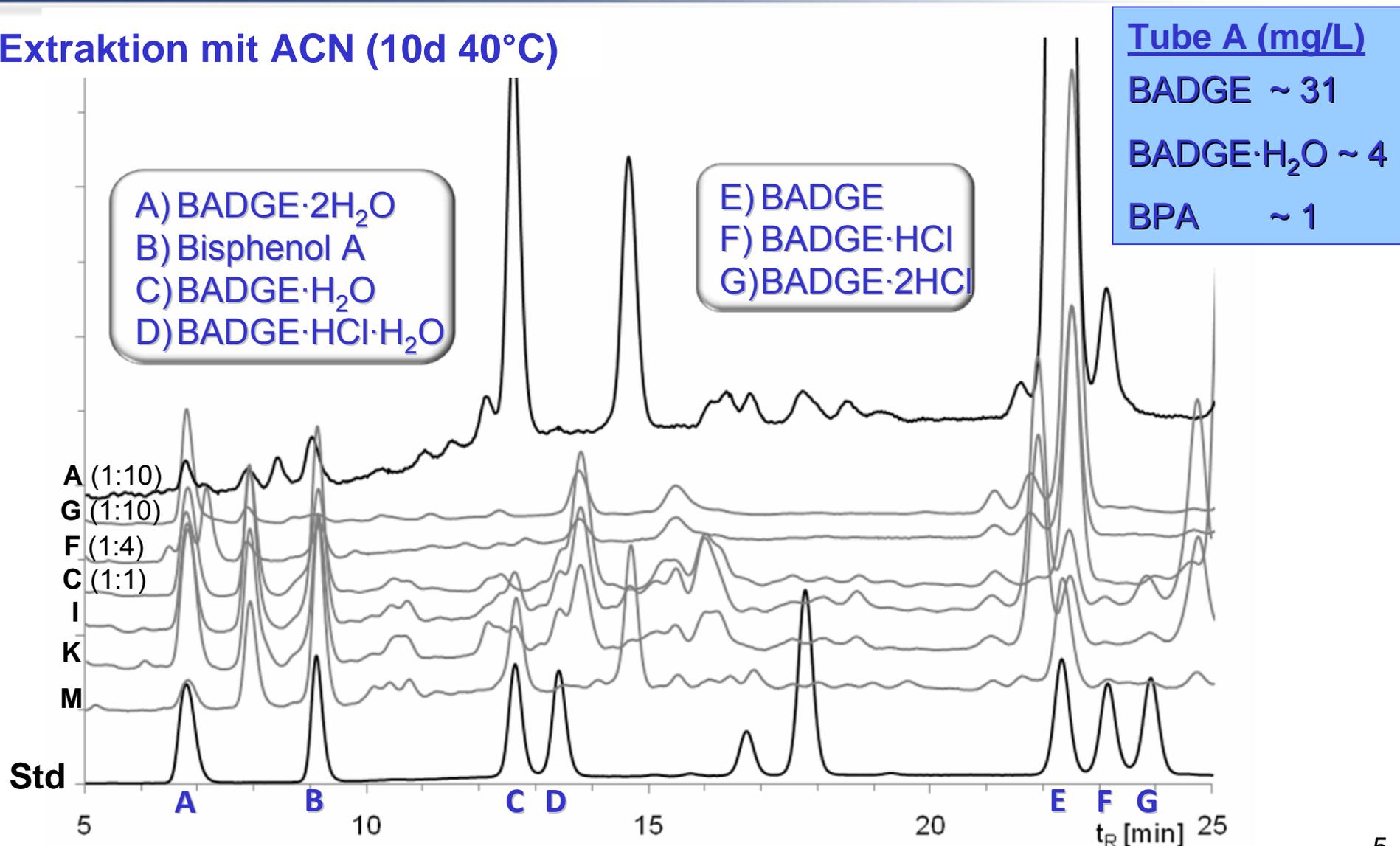
RP-HPLC-FLD*

Stationäre Phase	Multospher® RP-18-5μ, 250 x 4.0 mm
Mobile Phase	Binärer Gradient (A) NH ₄ form pH 3.0 (B) MeOH/ACN (2:1)
Fluss	0,8 mL/min
Temperatur	30 °C
Detektion	λ _{EX} = 275 nm / λ _{EM} = 305 nm
Validierung	Wiederfindung, LOD / LOQ, Robustheit, Präzision

* Petersen et al., *Eur Food Res Technol*, 2003, 216, 355ff.

Tube[n] verschiedener Anbieter

Extraktion mit ACN (10d 40°C)



Migrationstudie

Hydrogel – Creme – Salbe (40 °C) I

Wasserhaltiges Carbomergel DAB

Carbomer	0,5
NaOH-Lsg. (50 g/L)	3,0
ger. Wasser	96,5

Einfache Augensalbe DAC

Dickflüssiges Paraffin	40,0
Weißes Vaseline	60,0

Nichtionische Hydrophile Creme DAB

Polysorbat 60	5,0
Cetylstearylalkohol	10,0
Glycerol 85%	10,0
Weißes Vaseline	25,0
ger. Wasser	50,0

Migrationsstudie

Hydrogel – Creme – Salbe (40 °C) II

Wasserhaltiges Carbomergel DAB

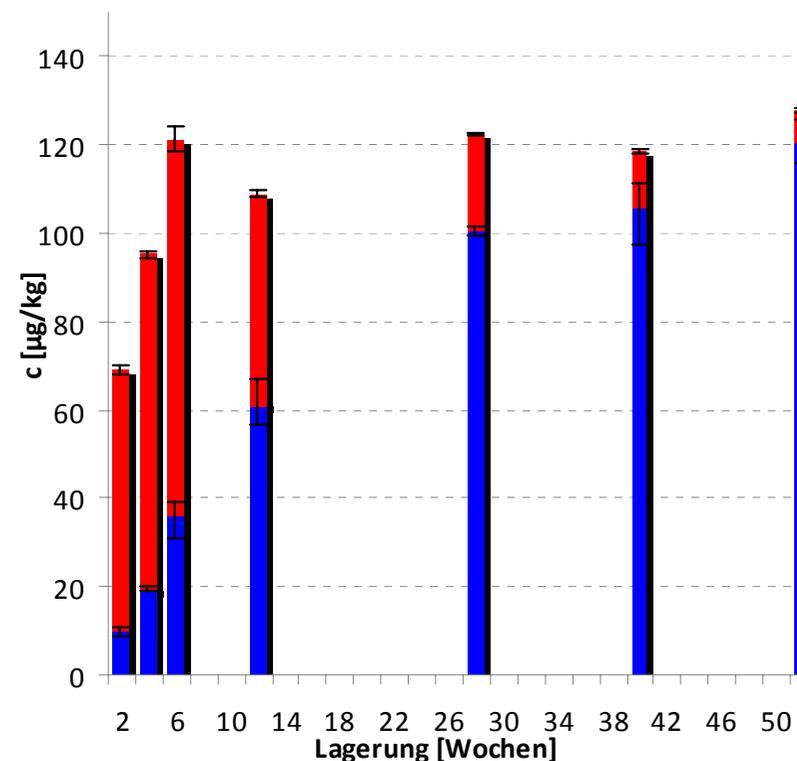
t [Wochen]	c BADGE·2H ₂ O [µg/kg]	c BADGE [µg/kg]
12	23,1	n.d.
28	38,9	n.d.
52	29,7	n.d.

Einfache Augensalbe DAC

t [Wochen]	c BADGE·2H ₂ O [µg/kg]	c BADGE [µg/kg]
12	n.d.	18,6
28	n.d.	21,3
52	n.d.	18,6

Tuben: Typ A #1, n = 3

Nichtionische Hydroph. Creme DAB



● BADGE·2H₂O ● BADGE

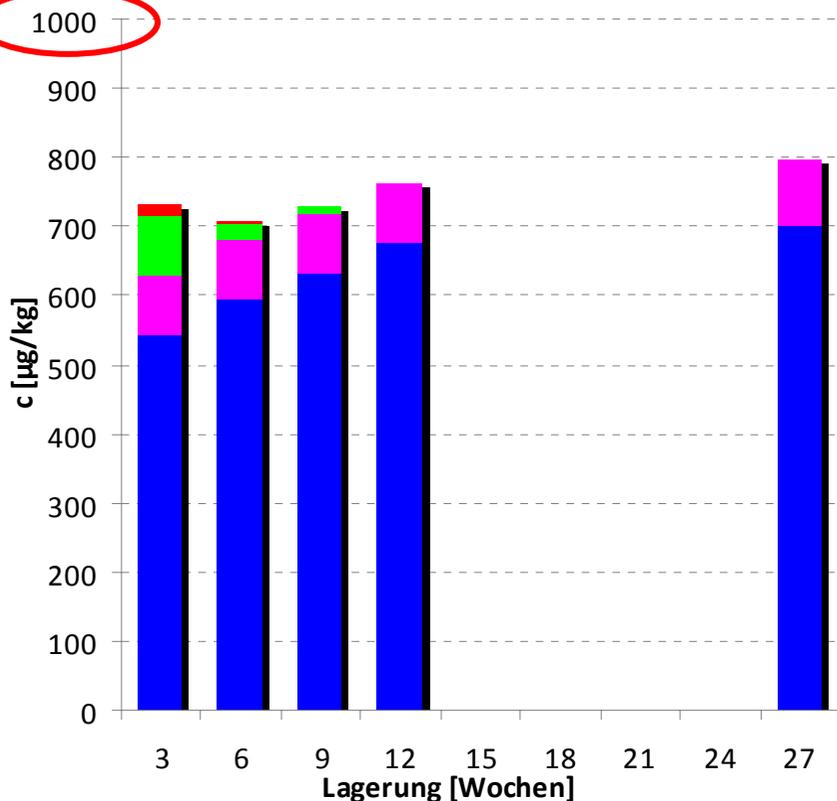
Migrationstudie – Polarität I

Wasserhaltiges Carbomergel DAB	Ethanolhaltiges Carbomergel DAB	2-Propanolhaltiges Carbomergel DAB
0,5 T Carbomer		
3,0 T NaOH-Lsg. (50 g/L)	1,0 T NaOH-Lsg. (50 g/L)	
96,5 T ger. Wasser	71,5 T ger. Wasser	
	25,0 T Ethanol 96%	25,0 T 2-Propanol

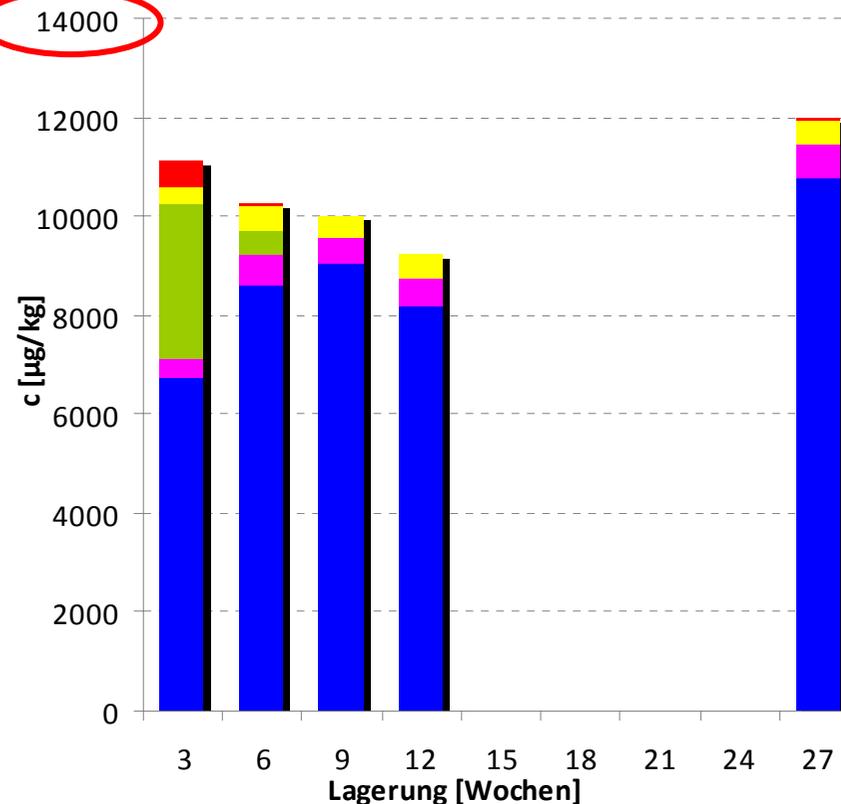


Migrationsstudie – Polarität II

Ethanolhaltiges Carbomergel



2-Propanolhaltiges Carbomergel



- BADGE·2H₂O ● BPA ● BADGE·H₂O
- BADGE·HCl·H₂O ● BADGE

Tuben: Typ A #2, n = 3

! Wasserhaltiges Carbomergel !
~ 30 µg/kg

Zusammenfassung

- **Qualität d. Verpackung → Qualität d. Arzneimittels**
- **Migration der Restmonomere wird beeinflusst**
 - **Temperatur und Zeit**
 - **Zusammensetzung der Matrix**
 - **Einfache Augensalbe DAC: ~ 20 µg/kg**
 - **Macrogolsalbe DAC: ~ 30.000 µg/kg**
- **Klinische Relevanz bleibt zu prüfen**
 - **Chemikalien & Kontaktallergie, Archivdatenbank (BfR)**
 - **BADGE: bedeutendes Kontaktallergen, Kategorie A**
 - **BPA: begründeter Hinweis auf kontaktallergene Wirkung, Kategorie B**

