

# Illegale Auswanderung

Zum Schutz der Verbraucher muss sichergestellt sein, dass keine schädlichen Verbindungen aus Verpackungsmaterialien in Lebens- oder Arzneimittel migrieren können. Routinemäßige Migrationsstudien genügen im Bereich der Lebensmittelverpackung nicht, um die gebotenen Sicherheitsstandards einzuhalten. Auch die Barriere-Eigenschaft der Primärverpackungen ist experimentell zu überprüfen und sicherzustellen.

An Arzneimittelverpackungen müssen „Extractables & Leachables“-Studien durchgeführt werden. Als effiziente und sensitive Screening-Methode für Lebens- und Arzneimittelverpackungen erweist sich die Thermodesorption, gekoppelt mit der GC/MS-Analyse.

**B**ei allen Vorzügen, die moderne Verpackungen und Verpackungsmaterialien im Hinblick auf Hygiene, Schutz, Sicherheit und Deklaration aufweisen oder durch Modifikation und Aufdruck erhalten: Ihre Verwendung ist nicht ohne Risiko. Die zur Herstellung eingesetzten Lösemittel, Additive und Farbpigmente sowie gegebenenfalls enthaltene chemische oder mikrobiologische Verunreinigungen können nämlich das verpackte Gut kontaminieren. Um Verbraucher beziehungsweise Patienten vor der Aufnahme schädlicher Migrationsrückstände zu bewahren, sind Lebens- und Arzneimittelverpackungen dezidiert auf potenzielle Risiken hin zu untersuchen.

**Lebensmittelverpackungen:** Migrationsstudien sollen zeigen, ob die in oder auf der Verpackung enthaltenen Chemikalien wie Plastikadditive, Pigmente, Drucklösemittel oder Bindersysteme an Ort und Stelle bleiben oder ob sie in das Lebensmittel übergehen. Durchgeführt werden die Studien in der Regel mit drei Simulanzien unter Standardbedingungen (z. B. 10 Tage bei 40 °C). Zum Einsatz kommen: wässrige Essigsäure, eine wässrige alkoholische Lösung und Speiseöl. Analysiert wird die Zielverbindung im Simulanz während beziehungsweise nach der Inkubationszeit. Die Ergebnisse dienen dazu, spezifische Migrationsgrenzwerte (specific migration levels, SML) für die Zielsubstanz zu definieren. Mit-

tels der SML werden die Zielverbindungen für den getesteten Kunststoff beziehungsweise das jeweilige Applikations-szenario allgemein zugelassen. Zugelassene beziehungsweise akzeptable Limits für SLM sind in den Behördenrichtlinien (siehe Kasten Seite 16) definiert.

**Arzneimittelverpackungen:** Im Rahmen von so genannten „Extractables & Leachables“-Studien (E&L-Studien) soll gezeigt werden, ob eine Pharmaverpackung sicher ist beziehungsweise ob das enthaltene Arzneimittel mit migrierenden Chemikalien belastet wird. Die erforderlichen Tests werden in zwei Stufen durchgeführt:

1. „Extractables“-Studie: Ein „Worst case“-Szenario wird simuliert, wobei die Verpackung unbeschädigt mit Lösemitteln unterschiedlicher Polarität und bei erhöhter Temperatur extrahiert wird. Die resultierenden Extrakte werden umfangreich analytisch charakterisiert, um einen möglichst vollständigen Überblick über alle potenziellen Verbindungen zu erhalten, die das Pharmazeutikum kontaminieren könnten.

2. „Leachables“-Studie: Nach toxikologischer Auswertung der „Extractables“-Studie werden als kritisch eingestufte Substanzen im echten Pharmazeutikum (meist aus Stabilitätsprüfung) mit validierten Methoden analysiert.

Am Rande bemerkt: Es existieren keine weltweit gültigen Grenzwerte für

„extrahierbare“ Substanzen; jede E&L-Studie besitzt individuelle Züge und hat zum Ziel, potenziell risikobehaftete Verbindungen im jeweils vorliegenden Fall zu identifizieren und genau zu untersuchen.

## Die ganze analytische Klaviatur spielen

Die Durchführung von Migrationstests und E&L-Studien erfolgt zum Teil auf Grundlage gültiger Normen und Regelwerke. Sie gleichen einem analytischen Potpourri unter Einsatz einer Vielzahl unterschiedlichster Verfahren und Methoden, die sich letztlich auch einsetzen lassen, um Verpackungssysteme, gleich welcher Art, zu optimieren.

Die analytische Ouartüre kommt der Thermodesorptions-GC/MS (TDS-GC/MS) zu. Sie eignet sich wie kaum ein anderes Verfahren zur effizienten und lösemittelfreien Extraktion leicht- und mittelflüchtiger Verbindungen aus Verpackungsmaterialien. Potenzielle Analyten sind Oligomere aus Polyolefinen, Antioxidanzien und deren Abbauprodukte, Plastikadditive, Lösemittel aus Druckfarben, Weichmacher, Monomere aus Bindersystemen, Verunreinigungen aus Pigmenten, Photoinitiatoren, unzählige Verbindungen und Verbindungsklassen aus recyceltem Karton wie Diisopropyl-naphthalin-Isomere, Phthalate oder Kohlenwasserstoffe. Dem Screening

mit der TDS-GC/MS schließen sich bei Bedarf weitere Analysen an, zum Beispiel GC/MS, Headspace-GC/MS, LC-UV-MS, Elementaranalyse, TOC usw.

### Fall I: Migration aus Lebensmittelverpackungen

Ein Lebensmittel wird in neun unterschiedlichen Kunststoff-Primärverpackungen, darunter Polyolefin-Folien, laminierte Mehrfoliensysteme oder metallisierte Folien, gelagert. Diese befinden sich wiederum in einer Sekundärverpackung aus recyceltem Karton. Um einen Eindruck von der Migrationskinetik im Verpackungssystem zu bekommen, wird das Lebensmittel mittels TDS-GC/MS nach unterschiedlichen Lagerungszeiten auf Markersubstanzen aus dem recycelten Karton, im vorliegenden Fall Diisopropyl-naphthalin-Isomere (DIPN), untersucht. Ziel ist es, die Primärverpackung mit den besten Barriere-Eigenschaften ausfindig zu machen.

Vorgehensweise: Das Lebensmittel wird homogenisiert, in Mengen zwischen 50 und 100 mg in das Thermodesorptionsrohr des TDS überführt und bei Temperaturen zwischen 150 und 200 °C im Inertgasstrom thermisch extrahiert. Die flüchtigen Analyten werden auf einem geeigneten Adsorbens (z. B. Tenax) in der Cryo-Falle (KAS) bei -50 °C getrappt und anschließend durch programmiertes Erhitzen in das GC überführt. Detektion und Quantifizierung der Analyten erfolgen mit einem Massenspektrometer im SIM-Modus.

Resultat: Bei der Analyse sämtlicher verpackter Lebensmittel wurde festgestellt, dass sich die DIPN-Konzentration über die Zeit im Vergleich zum unverpackten Lebensmittel erhöht. Mit anderen Worten: Kein polymeres Primärverpackungsmaterial stellte eine hundertprozentige Migrationsbarriere dar. Dennoch wiesen die Primärverpackungen unterschiedliche, teils sehr gute Barriere-Eigenschaften auf. Tendenziell waren einfache Polyolefin-Systeme sehr viel schlechtere Barrieren als etwa komplexe Lamine oder metallisierte Folien.

### Fall II: Migration aus laminierten Arzneimittelverpackungen

Durchgeführt wurde eine „Extractables“-Studie an einer laminierten Mehrkomponentenverpackung, bestehend aus folgenden Einzelkomponenten: flexibler Beutel, Dichtungssystem, Verschluss, Kathetersystem etc. Beim Verpackungsinhalt handelte es sich um eine flüssiges, lipophiles Arzneimittel. Die Strategie lag darin, mittels TDS-GC/MS zunächst die Einzelkomponenten zu untersuchen, anschließend das Gesamtsystem mit einem unpolaren Lösemittel zu füllen, bei erhöhter Temperatur („Worst case“-Szenario) zu

lagern und den resultierenden Extrakt zu analysieren. Darin konnten letztlich mehrere Komponenten identifiziert und quantifiziert werden.

Eine Komponente mit hoher Konzentration (>100 ppm) konnte jedoch nicht identifiziert werden. Der Vergleich des Extrakt-Chromatogramms mit dem der Einzelkomponenten enthüllte schließlich den Ursprung: das laminierte Polymerteil. Das Massenspektrum der unbekannt Komponente deutete auf die Verbindungsklasse „Phthalate“ hin, da ein intensives Fragment bei  $m/z = 149$  zu beobachten war. Es ließ sich allerdings kein kommerzielles Phthalat finden, das chromatographisch und massenspektrometrisch mit der unbekannt Verbindung übereinstimmte.

Das Molekulargewicht der unbekannt Verbindung wurde mittels CI-MS ermittelt und mittels hochauflösender EI-MS die Summenformel bestimmt. Ebenso ließ sich das Fragment ( $m/z = 149$ ) eindeutig der Summenformel  $C_8H_5O_3^+$  zuordnen, also einem typischen Phthalat-Fragment. Die TDS-GC/MS-Analyse der einzelnen Polymerteile und Klebstoffe zeigte schließlich, dass die Verbindung aus einer Klebstoffkomponente stammte. Laut Hersteller des Klebers handelte es sich hierbei 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 und gleiches Massenspektrum wie die unbekannt Verbindung.

Eine toxikologische Bewertung 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, allerdings unterhalb der Spezifikation. Fazit dieser Studie: Durch Anwendung der TDS-GC/MS auf Einzelkomponenten einer Pharmaverpackung konnte eine hochkonzentrierte „Extractables“-Verbindung im Extrakt der Gesamtverpackung schnell und einfach zugeordnet werden. Analytisches und chemisches Expertenwissen dienten der strukturellen Aufklärung der Verbindung. In weiteren „Leachables“-Studien muss nun gezeigt werden, dass die Verbindung auch nach längerer Lagerzeit nicht in die Stabilitätsproben der pharmazeutischen Formulierung aus der Verpackung in nennenswerter Konzentration migriert.

### Fall III: Migration aus bedruckten Arzneimittelverpackungen

Im Fokus einer weiteren „Extractables“-Studie stand eine bedruckte Arzneimittelverpackung auf Polymerbasis, die ein flüssig-wässriges Pharmakon beinhaltete. Die Strategie der Studie glich jener im Fall II (laminierte Verpackung): TDS-GC/MS-Screening des bedruckten und unbedruckten Polymers, anschließend Befüllen des Gesamtsystems mit pola-

#### Richtlinien für „Extractables & Leachables“-Studien an Arzneimittelverpackungen

- EU-Pharmacopeia Chapter 3, incl. Supplement 5.1, 5.2 & 5.3
- USP e.g. <381> for elastomers, <661> for polymer characterisation
- FDA Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packing Human Drugs and Biologics
- FDA Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products
- FDA Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension and Spray Drug Products
- EMEA CPMP/QWP/4359/03, Guideline on Immediate Packing Materials
- EMEA CPMP/QWP/2845/00, Note for Guidance for Metered Dose Inhalation Products Packing Materials
- EMEA CPMP/QWP/158/96, Note for Guidance on Dry Powder Inhaler

#### Richtlinien für Migrationsstudien an Lebensmittelverpackungen

- FDA-Guideline: „Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations“ (December 2007)
- EU-Directive 82/711/EEC (including amendments)
- EU-Directive 85/572/EEC
- EU-Directive 2002/72/EC



rem Lösemittel, Lagerung bei erhöhter Temperatur („Worst case“-Szenario) und Analyse des Extrakts mit unterschiedlichen Methoden.

Neben typischen „Extractables“-Verbindungen aus polymeren Systemen (Oligomere, Plastikadditive) konnten im bedruckten Polymer Bestandteile der Druckformulierung wie Lösemittelrückstände und Abbauprodukte des Photoinitiators – eines Triarylsulfonium-Salzes – gefunden werden. Dabei handelte es sich u. a. um das kanzerogene Benzol. Im Extrakt des bedruckten Polymers wurde gezielt mittels HS-GC/MS nach Benzol gesucht, wobei die Quantifizierung im ppm-Bereich erfolgte.

In einer sich anschließenden „Leachables“-Studie wurde die HS-GC/MS-Methode nach den so genannten ICH-Richtlinien („International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“) validiert. In Stabilitätsproben der pharmazeutischen Formulierung (gelagert in der bedruckten Verpackung) wurde Benzol im Bereich von 1 ppb quantifiziert. Das Vorhandensein dieser kanzerogenen Substanz erfordert eine Risikoabschätzung: Während die Aufnahme einer pharmazeutischen Formulierung von etwa 1 mL (typisch für Fertigspritzen) pro Tag (entspricht 1 ng Benzol) ein vergleichsweise vernachlässigbares Risiko für Patienten darstellt, erweist sich die Aufnahme von einem Liter einer pharmazeutischen Formulierung, wie es etwa bei Infusionen erfolgt und was der Aufnahme von rund 1 µg Benzol entspricht, als unzumutbares Risiko für den Patienten.

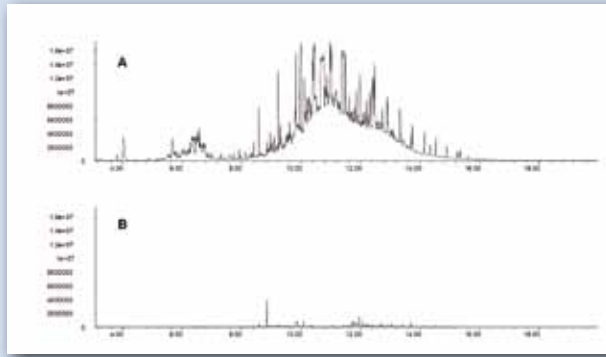
Mit anderen Worten: Mittels TDS-GC/MS ließ sich in einer polymeren Verpackung Benzol einfach identifizieren. Im Extrakt der bedruckten Verpackung wurde diese kritische Verbindung dann gezielt gesucht – und gefunden. Die Verbindung konnte so auch in der pharmazeutischen Formulierung quantifiziert werden.

## Zusammenfassung und Diskussion

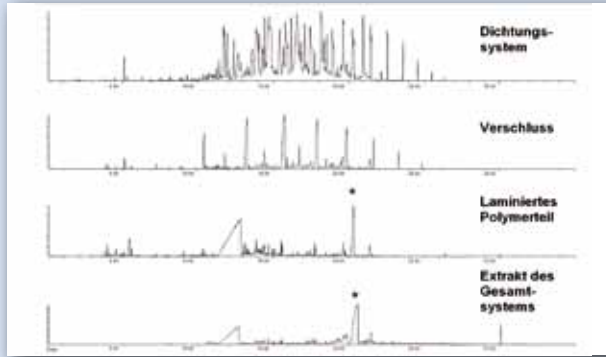
Aus Gründen des Verbraucherschutzes muss dafür Sorge getragen werden, dass Materialien, die man für die Verpackung von Lebensmitteln und Pharmaka einsetzt, möglichst frei sind von schädlichen Verbindungen, die in das verpackte Gut migrieren können. Dies lässt sich im Bereich der Lebensmittelverpackung nicht alleine mit routinemäßigen Migrationsstudien bewerkstelligen. Vielmehr braucht es umfangreiche Studien, um die Barriere-Eigenschaften der Primärverpackungen gezielt zu verbessern. Beim Testen von Lebensmittel- und Arzneimittelverpackungen müssen unterschiedlichste analytische Methoden angewendet werden. Einen perfekten methodischen Einstieg in eine Studie zur Verpackungsanalyse liefert die TDS-GC/MS. Denn eine Chemikalie, die extrahierbar und migrationsfähig ist, lässt sich häufig auch thermodesorbieren. Besondere Kennzeichen solcher Verbindungen: niedriges Molekulargewicht, niedrige Polarität, und hoher Diffusionskoeffizient. Das TDS-Screening gibt einen erstklassigen Überblick über eine potenzielle Kontamination.

### Autoren

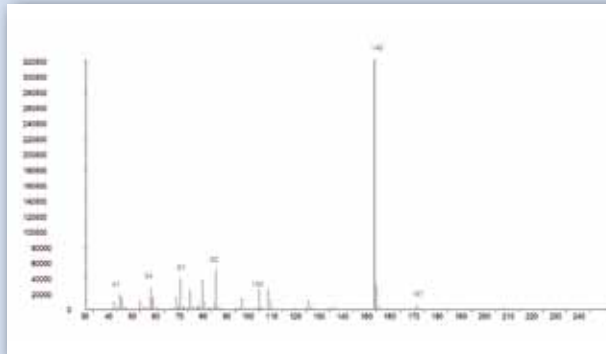
Dr. Michael Jahn, Dr. Armin Hauk, Ciba Expert Services, CH-4002 Basel, Tel. +41 (0)61 6364117 bzw. +41 (0)61 6362904, E-Mail: michael.jahn@ciba.com und armin.hauk@ciba.com.



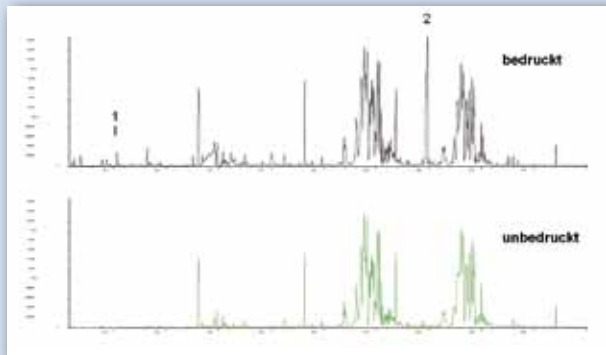
Mit der TDS-GC/MS aufgezeichnetes Chromatogramm gleicher Mengen recycelten (A) und „frischen“ (B) Kartons: Recycling hat Vorteile, birgt aber auch Risiken durch eine potenziell hohe Schadstoffbelastung.



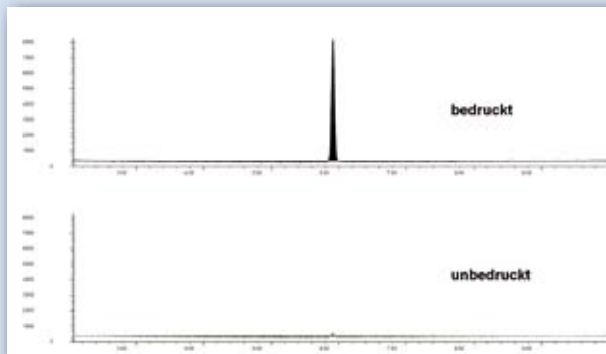
TDS-GC/MS Chromatogramme einiger Einzelteile der Mehrkomponenten-Pharmaverpackung sowie eines organischen Extrakts. Die markierte Verbindung (\*) konnte nicht *ad hoc* identifiziert werden.



El-Massenspektrum der unbekanntes Verbindung im laminierten Verpackungssystem: Das Massenspektrum deutete auf die Verbindungsklasse „Phthalate“ hin, da ein intensives Fragment bei  $m/z = 149$  zu beobachten war.



TDS-GC/MS-Chromatogramm eines Teils der bedruckten und – zum Vergleich – unbedruckten polymeren Pharmaverpackung. 1: Benzol, 2: Diphenylsulfid.



HS-GC/MS-Chromatogramme (SIM-Modus) der pharmazeutischen Formulierung, gelagert mal in bedruckter, mal in unbedruckter polymerer Pharmaverpackung. Die detektierte Verbindung ist Benzol.