

# Bewertungskriterien zur Erstellung von Maßnahmenplänen bei „out of range“-Temperaturen in der Produkt- und Stabilitätsmusterlagerung

Thomas Pracht, Agnès Pracht, Michael Jahnke und Peter Stilkenböhmer

Abteilung Qualitätswesen – Prozeßvalidierung der Pharma Hameln GmbH, Hameln

## Zusammenfassung

Bewertungskriterien für die prospektive Bewertung von „out of range“-Temperaturen bei der Lagerung von Stabilitätsmustern werden auf der Grundlage der Arrhenius-Gleichung, unter Verwendung der vom International Congress of Harmonisation (ICH) zugelassenen Temperaturbereichen und der von der Food and Drug Administration (FDA) definierten Aktivierungsenergie hergeleitet. Die Bewertungskriterien zeigen, daß Temperaturen ( $T_g$ ) außerhalb der vorgegebenen Temperaturen-Spezifikation keinen unzulässigen Einfluß auf den Produktverfall von Stabilitätsmuster haben können, wenn ihre Wirkdauer kleiner gleich der in diesem Artikel berechneten maximal zulässigen Temperaturwirkdauer ( $Z_1$ ) ist.

## Summary

### *Standard of Assessment for the Determination of Action Plans on Out of Range-Temperatures During Storage of Stability Samples*

Based on Arrhenius' calculation, temperature range proposed by the International Congress of Harmonisation (ICH) for stability testings of drugs and the definition of activating energy on chemical reactions given by the US Food and Drug Administration (FDA), a standard to assess the implication of out of range temperature values is proposed. The assess shows, that out of range temperatures ( $T_g$ ) have no unallowed effect on stability samples, when the out of range period is lower than time ( $Z_1$ ).

**Key words** Lagertemperaturen · Mean Kinetic Temperature · „out of range“-Temperaturen · Produktverfall · Stabilitätsdaten · Stabilitätsprüfung

Pharm. Ind. 60, 465–468 (1998)

## 1. Einleitung

Die Einführung einer Mean Kinetic Temperature (MKT) wurde aufgrund der sich durchsetzenden Erkenntnis notwendig, daß Temperaturerhöhungen relativ zu Temperaturerniedrigungen Produktzerfallsreaktionen überproportional stark beeinflussen [1].

Die MKT ist ein Maß für den mittleren Energieeintrag in Produkte bei der Lagerung. Sie hat die Einheit und den Betrag der Temperatur, die für die Lagerung der Produkte vorgeschrieben ist. Als Akzeptanzkriterium für die Produktlagerungsbedingungen bewertet sie diese Bedingungen retrospektiv.

Mean Kinetic Temperature

$$MKT = \frac{\frac{\Delta E}{R}}{\ln \left( \frac{\sum_{i=1}^n e^{\frac{\Delta E}{RT_i}}}{n} \right)}$$

Adäquate prospektive Bewertungskriterien, die ebenfalls den Energieeintrag und seine Auswirkung auf den Produktverfall untersuchen, aber eine prospektive Sichtweise auf die noch nicht beendete Lagerungsdauer zulassen, sollen hier vorgestellt werden.

Ziel dieser Bewertungskriterien ist es, die Zeitdauer zu bestimmen, in der die Lagertemperatur von Stabilitätsmustern von dem vom ICH (International Congress of Harmonisation) zugelassenen Temperaturbereich [2] außerplanmäßig abweichen dürfen, um die Aussage der anschließenden Stabilitätsprüfung nicht zu gefährden.

## 2. Methode

Der Produktverfall findet aufgrund eines Energieeintrags statt, der eine Funktion von der Temperatur und deren Einwirkdauer ist.

Vom ICH wird für die Stabilitätsräume eine Lagerungstemperatur spezifiziert, die um einen vorgegebenen Betrag schwanken darf. Aufgrund dieses zugelassenen Temperaturbereichs wird ein unterschiedlicher Energieeintrag in das Produkt und damit auch ein unterschiedlicher Produktverfall zugelassen.

Mit der Akzeptanz eines Temperaturbereichs wird damit gleichzeitig die Differenz aus den Produktzerfällen bei zugelassener minimaler und maximaler Lagertemperatur als nicht signifikant für die Aussage der Stabilitätsprüfung definiert [2].

Der vorgegebene Temperaturbereich von  $\pm 2^\circ\text{C}$  wird in der Praxis durch die Temperaturschwankungen infolge des Temperatur-Regelverhaltens der Stabilitätskammer von ca.  $\pm 1^\circ\text{C}$  in der Regel eingehalten.

Der nicht genutzte Temperaturbereich (Energieeintrag) kann zur Bewertung der Auswirkungen von außerplanmäßigen „out of range“-Temperaturen verwendet werden. „out of range“-Temperaturen könnten z. B. durch außerplanmäßig langes Tür-

öffnen, Ausfall der Temperaturregelung oder Verzögerung der Mustereinlagerung auftreten.

### 2.1. Lösungsansatz

Der zugelassene unterschiedliche Energieeintrag wird hier, um der Fragestellung besser gerecht zu werden, durch seine Wirkung, d. h. den temperaturabhängigen Produktzerfall pro Zeiteinheit charakterisiert.

Der Produktzerfall seinerseits wird durch die temperaturabhängige Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  $k$  bestimmt, die sich durch die Arrhenius-Gleichung berechnen läßt.

$$\text{Arrhenius-Gleichung } k_1 = k_r e^{\frac{\Delta E}{R} \left( \frac{1}{T_r} - \frac{1}{T_1} \right)}$$

Der zugelassene Produktzerfall wird wie folgt definiert:

- 1) Der größte zugelassene Zerfall bei größter zulässiger Temperatur ist das Produkt aus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten  $k_{1+2}$  bei der spezifizierten maximalen Lagerungstemperatur ( $T_{1+2}$ ) und seiner Temperaturwirkdauer  $Z_2$ , also der Zeitdauer zwischen 2 Stabilitätsprobenahmen ( $k_{1+2} \times Z_2$ ).
- 2) Der kleinste zugelassene Zerfall bei kleinster zulässiger Temperatur ist das Produkt aus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten  $k_{1-2}$  bei der spezifizierten minimalen Lagerungstemperatur ( $T_{1-2}$ ) und seiner Temperaturwirkdauer  $Z_2$ , also der Zeitdauer zwischen 2 Stabilitätsprobenahmen ( $k_{1-2} \times Z_2$ ).

Der zugelassene Produktzerfall ( $k_{12} \times Z_2$ ) kann jedoch auch durch die Addition zweier Produktzerfälle bei zwei unterschiedlichen Temperaturen zustande kommen:

Der Gesamt-Produktzerfall am Ende der Lagerungszeit ist dann die Summe aus

- 1) dem Produktzerfall ( $k_g \times Z_1$ ), der durch die Einwirkung einer Temperatur  $T_g$  (Grenztemperatur), die außerhalb der Spezifikation für die Zeitdauer von  $Z_1$  wirkt, auftritt *und*
- 2) dem Produktzerfall ( $k_1 \times (Z_2 - Z_1)$ ), der durch die vorgeschriebene Lagertemperatur  $T_1$  für die Zeitdauer von ( $Z_2 - Z_1$ ) verursacht wird.

Aus dem Produktzerfall ( $k_{12} \times Z_2$ ) und aus der Summe der Produktzerfälle ( $k_g \times Z_1$ ) und ( $k_1 \times (Z_2 - Z_1)$ ) resultiert der gleiche (zugelassene) Produktzerfall (Gleichheit der Produktzerfälle). Es gilt damit:

$$\text{Ansatz } k_{12} Z_2 = k_g Z_1 + k_1 (Z_2 - Z_1)$$

Beispiel: Bei der Lagerungstemperatur von 25 °C, einer Lagerungsdauer von 90 Tagen und einer maximal zulässigen Temperatur von 27 °C darf die Temperatur 30 °C maximal  $Z_1$ -Tage lang wirken.

$$\text{Beispiel } k_{27^\circ\text{C}} \cdot 90 \text{ d} = k_{30^\circ\text{C}} \cdot Z_1 + k_{25^\circ\text{C}} \cdot (90 \text{ d} - Z_1)$$

$Z_1$  ist die gesuchte maximale Zeitdauer, in welcher die Temperatur  $T_g$  (hier 30 °C) wirken darf.

$Z_1$  kann ermittelt werden, wenn  $k_{27^\circ\text{C}}$ ,  $k_{30^\circ\text{C}}$  und  $k_{25^\circ\text{C}}$  bekannt sind. Die temperaturabhängigen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten  $k$  sind jedoch produktspezifisch und damit als nicht bekannt anzusehen.

Die Arrhenius-Gleichung (s. o.) ermöglicht jedoch die Umrechnung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten  $k$  in Temperaturen, die in diesem Fall bekannt sind. Damit ist die Berechnung von  $Z_1$  zugänglich.

### 2.2. Lösung

Unter Verwendung des o. g. Ansatzes (Gleichheit der Produktzerfälle) und der Arrhenius-Gleichung (s. o.) erhält man die folgenden Funktionen für die gesuchte maximale zulässige Temperaturwirkdauer  $Z_1$  (bei gegebener Temperatur  $T_g$ ) bzw. für die gesuchte Grenztemperatur  $T_g$  (gegebene Zeitdauer  $Z_1$ ):

$$\text{Einwirkzeit } Z_1 \quad Z_1 = Z_2 \cdot \left( \frac{e^{-\frac{\Delta E}{RT_{12}}} - e^{-\frac{\Delta E}{RT_1}}}{e^{-\frac{\Delta E}{RT_g}} - e^{-\frac{\Delta E}{RT_1}}} \right)$$

und

Grenztemperatur  $T_g$

$$T_g = \frac{-\Delta E}{R \left[ \ln \left\{ \frac{Z_2}{Z_1} \left( e^{-\frac{\Delta E}{RT_{12}}} - e^{-\frac{\Delta E}{RT_1}} \right) + e^{-\frac{\Delta E}{RT_1}} \right\} \right]}$$

Die Funktionen enthalten bis auf die Aktivierungsenergie keine produktabhängigen Werte. Die Aktivierungsenergie ( $\Delta E$ ) wird für die meisten organischen Verbindungen mit  $\Delta E = 83 \text{ kJ/mol}$  angegeben [1]. Rechenbeispiele zeigen, daß die Aktivierungsenergie auf  $T_g$  und  $Z_1$  erst bei Abweichungen von mehr als  $\pm 40 \text{ kJ/mol}$  einen deutlichen Einfluß auf  $Z_1$  hat, so daß Aussagen, die aufgrund von Berechnungen mit der von der FDA festgelegten Aktivierungsenergie getroffen wurden, in guter Näherung für alle Produkte gelten.

Die  $T_g$ - bzw.  $Z_1$ -Funktion ist in Abb. 1 exemplarisch für die Lagertemperaturen 25 bzw. 30 °C  $\pm 2^\circ\text{C}$  und in Abb. 2 für 40 bzw. 60 °C für ein Probenahmeintervall  $Z_2$  von 90 bzw. 30 Tagen bei einer angenommenen Temperaturreglerschwankung von  $\pm 1^\circ\text{C}$  in Diagrammen dargestellt (vgl. auch Tab. 1).

### 2.3. Verifikation

Zur Absicherung der oben aufgeführten Funktionen wurden diese mit der Mean Kinetik Temperature (MKT) der FDA verglichen. Dafür wurde die MKT für die Zeitdauer  $Z_2$  aus der Temperatur  $T_g$  für  $Z_1$ -Tage und der Temperatur ( $T_1 + 1^\circ\text{C}$ ) bzw. ( $T_1 - 1^\circ\text{C}$ ) für  $Z_2 - Z_1$ -Tage berechnet. Die MKT entspricht dann erwartungsgemäß bei Temperaturüberschreitungen der Temperatur ( $T_1 + 2^\circ\text{C}$ ) und bei Temperaturunterschreitungen der Temperatur ( $T_1 - 2^\circ\text{C}$ ).

### Nomenklatur

$T_1$	Mittlere Lagertemperatur pro Temperaturmeßintervall [K]
$T_r$	Referenztemperatur [K]
$T_g$	Grenztemperatur [K]
$T_1$	Lagertemperatur [K]
$T_{12}$	Temperatur an der Grenze der spezifizierten Lagertemperatur [K]
$T_{1+2}$	obere Grenze $+2^\circ\text{C}$
$T_{1-2}$	untere Grenze $-2^\circ\text{C}$
$T_{11}$	Temperatur an der Grenze der Temp.-Regelschwankung des Raumes [K]
	$T_{1+1}$ : obere Grenze $+1^\circ\text{C}$
	$T_{1-1}$ : untere Grenze $-1^\circ\text{C}$
$k_r$	Referenz-Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei $T_r$ [1/Tag]
$k_g$	Grenz-Reaktionsgeschwindigkeitskonstante [1/Tag]
$k_1$	Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei $T_1$ [1/Tag]
$k_{12}$	Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei $T_{12}$ [1/Tag]
	$k_{1+2}$ : bei Temperatur $T_{1+2}$
	$k_{1-2}$ : bei Temperatur $T_{1-2}$
$k_{11}$	Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei $T_{11}$ [1/Tag]
	$k_{1+1}$ : bei Temperatur $T_{1+1}$
	$k_{1-1}$ : bei Temperatur $T_{1-1}$
$\Delta E$	Aktivierungsenergie = 83 kJ / mol [1]
$R$	universelle Gaskonstante [kJ / (mol K)]
$Z_1$	Zeitdauer, in der $T_g$ wirkt [Tag]
$Z_2$	Kleinste Zeitdauer zwischen 2 Stabilitätsmusterzügen [Tag]

Es wird darauf hingewiesen, daß die in der ICH-Richtlinie aufgeführten Toleranzen von  $\pm 2^\circ\text{C}$  nicht so zu interpretieren sind, daß z. B. für  $25^\circ\text{C}$  sowohl der Mittelwert von  $27^\circ\text{C}$  ( $25^\circ\text{C} + 2^\circ\text{C}$ ) als auch der Mittelwert  $23^\circ\text{C}$  ( $25^\circ\text{C} - 2^\circ\text{C}$ ) toleriert würde, da  $27$  und  $23^\circ\text{C}$  die tolerierbaren Extremwerte sind. Weiterhin ist zu beachten, daß die MKT von einer symmetrisch um  $\pm 2^\circ\text{C}$  schwankenden Temperatur von  $25^\circ\text{C}$  einen Wert von  $25,2^\circ\text{C}$  hat, da höhere Temperaturen den Produktzerfall überproportional beeinflussen.

## 2.4. Interpretation

### 2.4.1. Definition der Grenz-Temperatur

Die Grenz-Temperatur  $T_g$  ist die Temperatur, die für den Zeitraum von  $Z_1$ -Tagen außerplanmäßig wirken darf, ohne daß die Aussage der Stabilitätsprobe bei einem minimalen Probenzugintervall von  $Z_2$ -Tagen gefährdet ist. Es ist darauf zu achten, daß  $Z_1$  die Summe aller Zeitdauern ist, in denen  $T_g$  im Zeitraum  $Z_2$  wirkte.

### 2.4.2. Berücksichtigung des ungünstigsten Falls

Zur Berechnung der zulässigen maximalen Temperaturwirkdauer  $Z_1$  sind die folgenden Überlegungen zu berücksichtigen:

- 1) Es ist immer die maximale Temperatur aller Temperaturüberschreitungen bzw. die minimale Temperatur aller Temperaturunterschreitungen zu verwenden.
- 2) Es ist immer die Summe aller Temperaturwirkdauern aller „out of range“-Temperaturen zu verwenden.

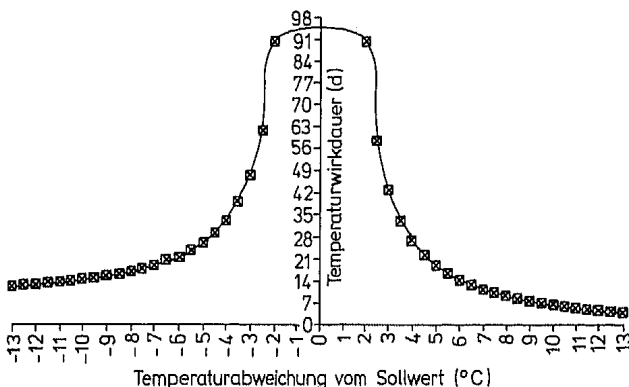


Abb. 1: Maximal zulässige Temperaturwirkdauern  $Z_1$  der Grenztemperaturen  $T_g$  für die Lagertemperaturen  $T_1 = 25^\circ\text{C}$  ( $\square$ ) und  $T_1 = 30^\circ\text{C}$  ( $\times$ ) in Abhängigkeit von den Sollwert-Temperaturabweichungen ( $T_1 - T_g$ ). Die Angaben gelten für ein Probenintervall  $Z_2$  von 90 Tagen, einem spezifizierten Temperaturbereich von  $\pm 2^\circ\text{C}$  bei einer Temperatur-Regel-schwankung von  $\pm 1^\circ\text{C}$  und einer Aktivierungsenergie von  $\Delta E = 83 \text{ kJ/mol}$ .

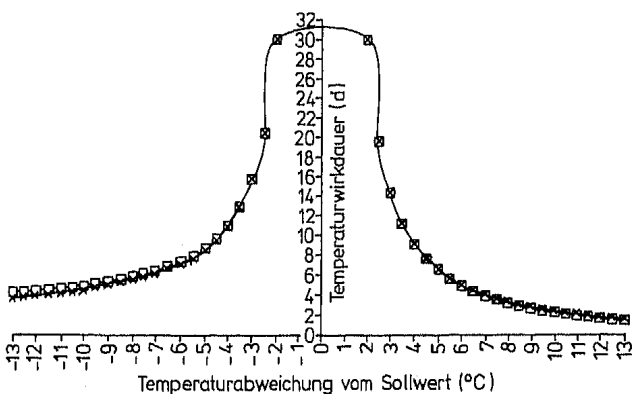


Abb. 2: Maximal zulässige Temperaturwirkdauern  $Z_1$  der Grenztemperaturen  $T_g$  für die Lagertemperaturen  $T_1 = 40^\circ\text{C}$  ( $\square$ ) und  $T_1 = 60^\circ\text{C}$  ( $\times$ ) in Abhängigkeit von den Sollwert-Temperaturabweichungen ( $T_1 - T_g$ ). Die Angaben gelten für ein Probenintervall  $Z_2$  von 30 Tagen, einem spezifizierten Temperaturbereich von  $\pm 2^\circ\text{C}$  bei einer Temperatur-Regel-schwankung von  $\pm 1^\circ\text{C}$  und einer Aktivierungsenergie von  $\Delta E = 83 \text{ kJ/mol}$ .

### 2.4.3. Diagramm / Tabellen-Interpretation

Am Beispiel der Lagertemperatur  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  für 90 Tage wird die Bewertung zweier Temperaturen ( $29$  bzw.  $21,5^\circ\text{C}$ ), die außerhalb der Spezifikation liegen, wie folgt vorgenommen:

Für die Abweichung von maximal  $29^\circ\text{C}$  wird eine außerplanmäßig zugelassene maximale Zeitdauer von  $26,9$  Tagen im Diagramm abgelesen; bei  $21,5^\circ\text{C}$  von  $38,9$  Tagen (Tab. 1).

Alle Temperatur-Wirkzeiten ( $Z_1$ ), die kleiner gleich den abgelesenen sind, sind in den durch die Temperaturspezifikation erlaubten Bereich, d. h. die Stabilitätsmuster, die in einer Kammer, deren Temperaturen unter normalen Verhältnissen einer Reglerschwankung von  $\pm 1^\circ\text{C}$  unterliegt, für den Probenzugintervall  $Z_2$  von 90 Tagen lagern, sind zur Stabilitätsbestimmung uneingeschränkt zu verwenden.

Tab. 1: Maximal zulässige Temperaturwirkdauern  $Z_1$  für Grenztemperaturen  $T_g$  für unterschiedliche Lagertemperaturen  $T_1$  und Lagerzeiten  $Z_2$  in Abhängigkeit von den Temperaturabweichungen  $T_1 - T_g$ , bei einer Temperaturschwankung von  $\pm 1^\circ\text{C}$  während der Lagerzeit  $Z_2$ .

$T_1$	$25^\circ\text{C}$	$30^\circ\text{C}$	$40^\circ\text{C}$	$60^\circ\text{C}$
$Z_2$	90 d	90 d	30 d	30 d
$T_{1-1}$	$24^\circ\text{C}$	$29^\circ\text{C}$	$39^\circ\text{C}$	$59^\circ\text{C}$
$T_{1+1}$	$26^\circ\text{C}$	$31^\circ\text{C}$	$41^\circ\text{C}$	$61^\circ\text{C}$
$T_{1-2}$	$23^\circ\text{C}$	$28^\circ\text{C}$	$38^\circ\text{C}$	$58^\circ\text{C}$
$T_{1+2}$	$27^\circ\text{C}$	$32^\circ\text{C}$	$42^\circ\text{C}$	$62^\circ\text{C}$
$-5,0^\circ\text{C}$	26,3 d	26,1 d	8,6 d	8,5 d
$-4,5^\circ\text{C}$	29,3 d	29,1 d	9,6 d	9,5 d
$-4,0^\circ\text{C}$	33,3 d	33,2 d	11,0 d	10,9 d
$-3,5^\circ\text{C}$	38,9 d	38,8 d	12,9 d	12,8 d
$-3,0^\circ\text{C}$	47,4 d	47,3 d	15,7 d	15,6 d
$-2,5^\circ\text{C}$	61,6 d	61,5 d	20,5 d	20,4 d
$-2,0^\circ\text{C}$	90,0 d	90,0 d	30,0 d	30,0 d
$2,0^\circ\text{C}$	90,0 d	90,0 d	30,0 d	30,0 d
$2,5^\circ\text{C}$	58,4 d	58,5 d	19,5 d	19,6 d
$3,0^\circ\text{C}$	42,7 d	42,7 d	14,3 d	14,4 d
$3,5^\circ\text{C}$	33,2 d	33,3 d	11,2 d	11,3 d
$4,0^\circ\text{C}$	26,9 d	27,0 d	9,1 d	9,2 d
$4,5^\circ\text{C}$	22,5 d	22,6 d	7,6 d	7,7 d
$5,0^\circ\text{C}$	19,1 d	19,2 d	6,5 d	6,6 d

### Kalkulationsblatt für Tab. 1 (Beispiel).

Beispiel für ein Kalkulationsblatt eines kommerziell erhältlichen Tabellenkalkulationsprogramms (z. B. MS-EXCEL), das zur Berechnung der Tab. 1 diene. Die eingeklammerten Buchstaben und Zahlen-Kombinationen (z. B. A, 10) dienen zur Identifizierung der in den Formeln verwendeten Datenfelder. „\*“ ist das Symbol für einen Produkt-Operator (Malzeichen).

	$25^\circ\text{C}$
$Z_2$	90 Tage (B2)
$T_{1-1}$	$24,0^\circ\text{C}$ (B3)
$T_{1+1}$	$26,0^\circ\text{C}$ (B4)
$T_{1-2}$	$23,0^\circ\text{C}$ (B5)
$T_{1+2}$	$27,0^\circ\text{C}$ (B6)
$20,0^\circ\text{C}$	26,3 d
$20,5^\circ\text{C}$	29,3 d
$21,0^\circ\text{C}$	33,3 d
$21,5^\circ\text{C}$	= B2*
(A10)	((EXP(-(83/(0,0083*(B+273,15)))))) -(EXP(-(83/(0,0083*(B3+273,15))))))/ ((EXP(-83/(0,0083*(A10+273,15)))) -(EXP(-(83/(0,0083*(B3+273,15))))))
$22,0^\circ\text{C}$	47,4 d
$22,5^\circ\text{C}$	61,6 d
$23,0^\circ\text{C}$	90,0 d
$27,0^\circ\text{C}$	90,0 d
$27,5^\circ\text{C}$	58,4 d
$28,0^\circ\text{C}$	42,7 d
$28,5^\circ\text{C}$	= B2*
(A17)	((EXP(-(83/(0,0083*(B6+273,15)))))) -(EXP(-(83/(0,0083*(B4+273,15))))))/ ((EXP(-83/(0,0083*(A17+273,15)))) -(EXP(-83/(0,0083*(B4+273,15))))))
$29,0^\circ\text{C}$	26,9 d
$29,5^\circ\text{C}$	22,5 d
$30,0^\circ\text{C}$	19,1 d

### 2.5. Grenzen der Methode

Die hier getroffenen Aussagen sind jedoch nur gültig, wenn

- 1) die Temperatur der Lagerkammer nach der Temperaturwirkdauer  $Z_1$  nicht mehr als  $\pm 1^\circ\text{C}$  vom Sollwert abweicht,
- 2) unter Einwirkung der Worst-case-Temperatur  $T_g$  keine signifikanten Produktzustandsänderungen (z. B. durch Änderung des Aggregatzustandes usw.) erfolgen und
- 3) die angenommene Aktivierungsenergie von  $\Delta E = 83 \text{ kJ/mol}$  [1] für den untersuchten Produktzerfall zutrifft.

### 3. Zusammenfassung

Die theoretischen Überlegungen über die Auswirkungen von Temperaturen ( $T_g$ ) außerhalb der vorgegebenen Temperatur-Spezifikation haben gezeigt, daß diese Tem-

peraturen keinen unzulässigen Einfluß auf den Produktverfall von Stabilitätsmuster haben können, wenn ihre Temperaturwirkdauer kleiner gleich der in diesem Artikel ermittelten maximal zulässigen Temperaturwirkdauer ( $Z_1$ ) ist.

### 4. Literatur

[1] Mean Kinetic Temperature, FDA-Memorandum vom 30. Januar 1996, PDA-Letter, 5 (1996) – [2] Grimm, W., J. Pharm. Biopharm 41 (3), 194 (1995)

Korrespondenz: Dr. Thomas Pracht, Pharma Hameln GmbH, Abt. Qualitätswesen – Validierung, Langes Feld 13, D-31789 Hameln

# Adsorption-Desorption of Salicylic Acid on Latex Particles

Yinan Zouaki, María-Adolfina Ruiz, Antonio Parera, and Visitación Gallardo

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada (Spain)

## Summary

The electrokinetic characteristics of salicylic acid were determined, and the adsorption and desorption of salicylic acid on latex particles were studied. Time, pH and concentration of the active principle at which maximal adsorption occurred were determined. Desorption of the drug from latex polymer particles was studied in three different vehicles. The findings suggest that solubility of salicylic acid is the principal factor influencing the release of the drug from the excipients tested.

## Zusammenfassung

### *Adsorption-Desorption von Salicylsäure auf Latexteilchen*

Es wurden die elektrokinetischen Eigenschaften von Salicylsäure bestimmt und ihr Adsorptions-Desorptions-Verhalten auf Latexteilchen untersucht. Es wurden Zeit, pH und Wirkstoffkonzentration für maximale Adsorption bestimmt. Weiterhin wurde das Desorptionsverhalten für drei verschiedene Auszüge untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Löslichkeit der Salicylsäure im Prozeß der Lösung aus dem Auszug der wichtigste Faktor ist.

**Key words** Polymer · Salicylic acid, topical formulation

Pharm. Ind. 60, 468–478 (1998)