

Schwermetallverunreinigungen in Arzneimitteln überwachen

Der Mikrowellenaufschluss verbessert die Überwachung der Schwermetallverunreinigungen nach USP <233>

Schwermetallverunreinigungen in Medikamenten unterliegen strengen Regularien und müssen kontrolliert und überwacht werden, um den Verbraucher vor möglichen Nebenwirkungen zu schützen. Für die Sicherstellung der Stabilität und Sicherheit der Arzneimittel sind Behörden zuständig. Regional gibt es Unterschiede in den Anforderungen und Grenzwerten, welche eingehalten werden müssen. Generell gilt jedoch, dass potenziell toxische Kontaminationen durch Schwermetalle identifiziert werden und Grenzwerte eingehalten werden müssen.

Moderne Methoden erlauben eine elementspezifische und quantitative Analyse. Die seit Januar 2018 gültigen Vorschriften der Kapitel <232> und <233> der US Pharmacopoeia beschreiben Grenzwerte sowie moderne Verfahren für eine zuverlässige Bestimmung der möglichen Verunreinigungen. Auch die europäische Pharmacopoeia (Ph. Eur.) hat mit den Kapiteln 5.20 und 2.4.20 neue Vorschriften veröffentlicht. Die Vorschriften der USP und der Ph. Eur. weisen einige Unterschiede bezüglich der vorgegebenen Elemente sowie der Festlegung der Grenzwerte auf. Daher hat sich die ICH Q3D Richtlinie zum Ziel gesetzt, die Zulassungsanforderungen verschiedener Normen zu harmonisieren und hat Grenzwerte für verschiedene Darreichungsformen festgelegt.

Vorschriften, die bei der Schwermetallprüfung von pharmazeutischen Produkten zu beachten sind, sind im Textkasten auf Seite 28 aufgelistet.

Grenzwerte und Verfahren

Seit September 2018 ist die Einhaltung der Ph. Eur. 5.20 und 2.4.20 für Zulassungen in Europa verbindlich. Dort sind die Grenzwerte für 14 Elemente, für alle neuen und bestehenden pharmazeutischen Produkte sowie die Bestimmungsmethode definiert.

Nach USP <232> haben alle Verunreinigungen, die in Arzneimitteln, Wirkstoffen und Hilfsstoffen vorkommen können, den Grenzwerten zu entsprechen. In Kapitel <232> sind die Grenzwerte



Bild 1: Die Berghof Mikrowellengefäße sind komplett abgedichtet und arbeiten ohne automatische Druckregulierung. © Berghof

für die tägliche Exposition (PDE) für 15 Elemente festgelegt. Durch eine Risikoabschätzung wird der Umfang der notwendigen Analyse ermittelt, so dass nicht alle 15 Elemente analysiert werden müssen. Ausgenommen davon sind die toxischen „Bad 4“ As, Cd, Pb und Hg, welche grundsätzlich zu überwachen sind.

Das Kapitel <233> beinhaltet sowohl ICP-OES als auch ICP-MS als anwendbare Analysetech-



Bild 2: Die Speedwave XPERT eignet sich auf Grund ihres runden Ofenraums und abgedichteter Gefäße ideal für die Probenvorbereitung zur Schwermetallanalyse in Arzneimitteln. © Berghof

nik für die Bestimmung von Elementverunreinigungen in Arzneimitteln. Beide Analysetechniken erlauben die Bestimmung fast aller Elemente gleichzeitig. Aufgrund der Komplexität der Probenmaterialien wird keine spezifische Methode zur Probenvorbereitung vorgegeben. Zur Auswahl stehen die direkte Einführung der Probe, das Lösen in wässrigen Lösungsmitteln, das Lösen in organischen Lösungsmitteln sowie das indirekte Lösen durch Aufschluss im geschlossenen System mit konzentrierter Säure. Entsprechend dem jeweiligen Arzneimittel muss die dafür passende Methode eingesetzt werden. Zudem muss der Reinheitsgrad aller verwendeten Chemikalien den Vorgaben der USP <730> entsprechen.

Aufschlussmethoden im geschlossenen System

Ein Großteil von Arzneimitteln und Hilfsstoffen weisen eine limitierte Löslichkeit in wässrigen

oder organischen Lösungsmitteln auf. Für diesen Fall beschreibt die USP <233> den nasschemischen Aufschluss mit Hilfe von Mineralsäuren in einem Mikrowellenaufschlussgerät. Vorteile dieser Methode sind das minimierte Kontaminationsrisiko, die direkte Beheizung der Probe sowie deutlich höhere Aufschluss Temperaturen und dadurch kürzere Aufschlusszeiten. Während diese bei offenen Systemen durch die Siedepunkte der Säurelösungen limitiert sind, können in geschlossenen Aufschlussgefäßen (s. Bild 1) Temperaturen von typischerweise 200 – 260 °C erreicht werden. Dies beschleunigt die Reaktionskinetik deutlich, so dass konventionelle Druckaufschlüsse in einigen Stunden, bzw. im Fall des Mikrowellenaufschlusses innerhalb von 20 – 40 Minuten, durchgeführt werden können.

Um den Verlust der flüchtigen Elemente zu vermeiden, sollten



Gefäße zum Einsatz kommen, die komplett abgedichtet sind und ohne automatische Druckregulierung durch kontinuierliches Abblasen arbeiten.

Für Aufschlüsse in geschlossenen Gefäßen stehen der konventionelle Druckaufschluss und der Mikrowellenaufschluss als Methode zur Verfügung. Für den Säureaufschluss in einem geschlossenen Gefäß hat sich jedoch die Mikrowellentechnologie etabliert, daher wird im Folgenden ausschließlich der Mikrowellenaufschluss näher erläutert.

Anforderungen an Mikrowellenaufschlusssysteme

Mikrowellenbeschleunigte Aufschlüsse werden in geschlossenen Gefäßen aus chemisch inerten und für Mikrowellenstrahlung transparenten Materialien durchgeführt. Die Proben werden direkt und dadurch sehr schnell erwärmt. Da dies mit einem raschen Druckanstieg und gegebenenfalls mit spontan induzierten exothermen Reaktionen einhergehen kann, muss die Temperaturentwicklung aller Proben kontinuierlich überwacht und die Mikrowellenleistung entsprechend geregelt werden. Aus Sicherheitsaspekten ist es sinnvoll, parallel zur Temperatur auch die Druckentwicklung in allen Gefäßen zu kontrollieren und ebenfalls in die Leistungssteuerung eingehen zu lassen. Damit werden eine optimale Prozessführung und höchste Arbeitssicherheit erzielt. Zudem ist eine gleichmäßige Verteilung der Mikrowellenstrahlung in Kombination mit guter Mikrowelleneinkopplung unbedingt notwendig. Hierbei ist eine kreisförmige Ofengeometrie einer eckigen zu bevorzugen.

Unter Berücksichtigung der genannten Ansprüche eignet sich besonders die Speedwave Xpert, da diese durch das runde Ofendesign und mit einer Leistung von 2 000 W selbst anspruchsvolle Proben zuverlässig und reproduzierbar aufschließt (Bild 2). Der Verlust flüchtiger Elemente wird durch den Einsatz abgedichteter Gefäße, welche mit einer Überdrucksicherung ausgestattet sind, gewährleistet. Darüber hinaus sorgen optische Sensoren durch die berührungslose Detektion von Temperatur und Druck für eine vollständige Reaktionskontrolle. Temperaturen und Druck jedes einzelnen Gefäßes sowie jeder Probe werden kontinuierlich überwacht und die Leistung wird entsprechend geregelt. Dadurch kann vollständig auf die Verwendung



Bild 3: Subboilingapparatur distillacid BSB-939-IR. © Berghof

von Referenzgefäßen verzichtet werden.

Für die Speedwave Xpert ist zusätzlich ein Pharmapaket für den Einsatz im regulierten Umfeld erhältlich. Dieses Pharmapaket umfasst eine 21 CFR Part 11-konforme Softwareerweiterung sowie ein USP <1058>-konformes IQ/OQ-Paket.

Reinheit von Reagenzien

Da der Aufschluss von Proben nur mit Hilfe von Säuren möglich ist, müssen diese, besonders wenn es um Analysen in der Ultrapurenanalytik geht, eine entsprechend hohe Reinheit aufweisen. Entsprechende Vorgaben finden sich beispielsweise

im Kapitel <730> der USP. Grundsätzlich sind flüssige Reagenzien in verschiedenen und ausreichenden Reinheitsgraden über den Handel verfügbar. Allerdings sind hochreine Säuren auch sehr teuer. Für die Herstellung hochreiner Säuren

Zu beachtende Vorschriften für die Schwermetallprüfung von pharmazeutischen Produkten

- USP <232> „Elemental impurities – limits“
- USP <233> „Elemental impurities – procedures“
- USP <2232> „Elemental Contaminants in Dietary Supplements“
- EP 5.20 „Metal catalysts or metal reagent residues“
- EP 2.4.20 „Determination of metal catalysts or metal reagent residues“
- EP 2.2.58 „Inductively coupled plasma-mass spectrometry“
- ICH Q3D „Elemental impurities“
- USP <1058> „Analytical Instrument Qualification“
- USP <730> „Plasma Spectrochemistry“

empfeht die EPA die destillative Aufreinigung der Säuren mittels Subboiling. Die Distillacid BSB-939-IR besteht ausschließlich aus Kunststoffen und kann daher sogar für die Aufreinigung von Flusssäure verwendet werden (Bild 3).

Die Beheizung erfolgt berührungslos durch eine Infrarotlampe. Die Leistung dieser Lampe stellt sich dabei automatisch auf eine Temperatur von 10 - 20 °C unter dem Siedepunkt der jeweiligen Säure ein. Ausgehend von handelsüblicher Qualität p.a. (zur Analyse) werden bereits durch einfache Säuredestillation Reinheitsgrade im Sub-ppb-Bereich erzielt. Weitere Aufreinigung der Säuren ist durch Mehrfachdestillation möglich.

AUTORIN

Michaela Buffler

Produktmanagerin Mikrowellensysteme
Berghof Products + Instruments GmbH
michaela.buffler@berghof.com

AUF DEN PUNKT GEBRACHT



1. Keine Verluste flüchtiger Elemente dank Mikrowellenaufschluss im geschlossenen Gefäß;
2. kontinuierliche Überwachung aller Reaktionsparameter und homogene Mikrowellenverteilung;
3. 21 CFR Part 11 konforme Softwareerweiterung und IQ/OQ Qualifizierungspaket nach USP <1058>;
4. eigene, günstige Herstellung hochreiner Säuren.