

# Schwermetallrückstände in pharmazeutischen Produkten

**Pharmazeutische Fertigprodukte und Rohstoffe können noch Spuren von Schwermetallen enthalten. Diese werden durch schwermetallhaltige Katalysatoren, Synthesereagenzien sowie durch den Fabrikationsprozess selbst in das Produkt eingebracht. Gemäss den Monografien der europäischen und amerikanischen Pharmakopöe (Ph.Eur.; USP) dürfen die Schwermetalle vorgegebene Grenzwerte nicht überschreiten und sind daraufhin zu prüfen.**

Zur Prüfung dieser Grenzwerte geben die Pharmakopöen die Schwermetall-Grenzprüfung (Ph. Eur. 2.4.8 resp. USP <231> als Summen-Parameter vor. Wird die Kontrolle von einzelnen Elementen gefordert, so werden diese mittels spektroskopischen

Methoden (siehe Tabelle 2) bestimmt.

Die Schwermetall-Grenzprüfung wird seit langer Zeit angewendet und ist dementsprechend weit verbreitet und implementiert. Die Nachweismethode auf Schwermetalle basiert auf der Fällungsreaktion schwerlöslicher Metallsulfide. Diese weist einige Schwächen auf.

Vor allem bei der Aufarbeitung der Proben durch Eindampfen, Veraschen und Glühen werden bereits grosse Mengen einzelner Elemente abgedampft. Dadurch werden nicht alle Metallspuren quantitativ erfasst und täuschen so ein spezifikationskonformes Ergebnis vor. Ein weiterer Nachteil der Sulfidfällung beruht auf dem visuellen Vergleich der Probe mit einer Referenzlösung. Der Gehalt an Metallsulfiden korre-

liert mit der Intensität an Grautönen der jeweiligen Probenlösung. Liegt nun ein farbiges, pharmazeutisches Produkt vor, z.B: blaue oder rote Gelatinekapseln, so ist die Schwermetallbestimmung mittels visuellem Vergleich nicht mehr durchführbar. Aus diesen Gründen hat die European Medicines Agency (EMA) in 2008 eine neue Richtlinie zur Bestimmung von Schwermetallen erlassen.

## Inhalt der EMA-Richtlinie

Innerhalb dieser Richtlinie werden die maximal zulässigen Grenzwerte an Schwermetallen nach dem Anwendungsgebiet des pharmazeutischen Produkts unterteilt. Die Klassifizierung der Schwermetallrückstände erfolgt anhand ihrem Potenzial zur Gefährdung der Gesundheit in

drei Klassen (siehe Tabelle 1).

Die in der EMA-Richtlinie aufgeführten Elemente sind nicht abschliessend und können gegebenenfalls erweitert werden.

## Anforderung an die eingesetzten Prüfverfahren

Bei der Wahl eines geeigneten Prüfverfahrens zur Bestimmung der Schwermetalle verlangt die EMA-Richtlinie eine hinreichend geeignete, spektroskopische Methode. Der Nachweis eines geeigneten spezifischen Verfahrens zur quantitativen Bestimmung dieser Rückstände wird anhand einer produktspezifischen Validierung gemäss ICH Q2 erbracht.

Zur optimalen Probenvorbereitung des geeigneten spektroskopischen Verfahrens gehört meis-



Flamme/Graphitrohr-AAS (Atomabsorptions-Spektrometer) zur Analyse und Beurteilung von Schwermetallrückständen.

Klassifizierung	Beschreibung	Orale Verabreichung	Parenterale Verabreichung	Inhalation
Metalle Klasse 1A: Pt,Pd	Metalle mit Gefährdung der Gesundheit	10 ppm	1 ppm	Pt: 70 ppm <sup>1)</sup>
Metalle Klasse 1B: Ir, Rh, Ru, Os		10 ppm <sup>2)</sup>	1 ppm <sup>2)</sup>	
Metalle Klasse 1C: Mo, Ni, Cr, V		25 ppm	2.5 ppm	Ni: 100 ppm Cr(VI): 10 ppm
Metalle Klasse 2: Cu, Mn	Metalle mit niedriger Gefährdung der Gesundheit	250 ppm	25 ppm	
Metalle Klasse 3: Zn, Fe	Metalle mit minimaler Gefährdung der Gesundheit	1300 ppm	130 ppm	

**Tabelle 1: Einteilung Schwermetallrückstände nach EMEA: <sup>1)</sup>Hexachlorplatinssäure. <sup>2)</sup>Der Gehalt von allen aufgelisteten Elementen darf die angegebene Spezifikation nicht überschreiten.**

tens der Aufschluss mittels Mikrowelle. Dadurch wird der Einfluss der Probenmatrix bei der Analyse verringert und gewährleistet die vollständige Verfügbarkeit der Schwermetalle in der Probenlösung. Ein weiterer Vorteil ist, dass es beim Mikrowellen-Druckaufschluss praktische keine Verluste der Schwermetalle mit tiefem Siedepunkt gibt. In Tabelle 2 sind die geeignetsten spektroskopischen Verfahren zur Umsetzung der EMEA-Richtlinie aufgeführt. Ist der Herstellprozess des Rohstoffes bekannt und kann davon ausgegangen werden, dass Schwermetalle vorkommen können, dann sind die Gehalte dieser Schwermetallrückstände zu bestimmen. Dies erfolgt im Idealfall bereits während der Entwicklung des Herstellverfahrens. Hat die Entwicklung des Herstellprozesses gezeigt, dass die Aufarbeitung des Produkts effektiv die Metallrückstände verringert, kann von einer Chargen bezogenen auf eine periodische Prüfung gewechselt werden. Ein Metall kann als adäquat beseitigt betrachtet werden, wenn an 6 aufeinanderfolgenden Pilotchargen oder 3 aufeinanderfolgenden in industriellem Massstab gefertigten Chargen weniger als **30% des entsprechenden Grenzwertes** gefunden wird. Ein Wechsel von der Routineprüfung zur Periodischen Prüfung bedeutet jedoch

nicht, dass der Test aus der Spezifikation gestrichen werden kann. Lediglich für Klasse-3-Metalle gilt, wenn der Hersteller belegen kann, dass der Metallrückstand garantiert aus dem Rohstoff durch die Aufarbeitung entfernt wird, dass die Prüfung auf Schwermetalle entfällt.

(der Lieferant definiert hier den Verwendungszweck des Rohstoffes).»  
Beispiel 2: «Nur Klasse-2-Metalle X, Y, ... sind wahrscheinlich im Produkt vorhanden. Alle Elemente sind unter der Limite für orale oder parenterale Verabreichung (der Lieferant bestimmt hier mit X, Y, ... welche

Analysentechnik	Abkürzung	Ph.Eur.	USP
Flammen-Atomabsorptions-Spektrometer	F-AAS	2.2.23	<851>
Graphitrohr-Atomabsorptions-Spektrometer	GF-AAS	2.2.23	<851>
Hydrid-Kaltdampf-Atomabsorptions-Spektrometer	CV-AAS	2.2.23	<851>
Induktiv gekoppeltes Plasma optisches Emissions-Spektrometer	ICP-OES	2.2.57	<730>
Induktiv gekoppeltes Plasma-Massen-Spektrometer	ICP-MS	2.2.58	<730>

**Tabelle 2: Spektroskopische Verfahren nach Ph. Eur. und USP.**

**«Reporting levels» der Schwermetallrückstände**

Für die Einhaltung der EMEA-Richtlinie benötigen die Hersteller von pharmazeutischen Produkten Informationen über den Gehalt der Schwermetallrückstände in den eingesetzten Rohstoffen. Dazu ist es notwendig, dass die Rohstoffhersteller klare Angaben machen, welche Elemente in welcher Konzentration vorkommen.

**Die EMEA-Richtlinie gibt folgende Beispiele zur Angabe der Information**

Beispiel 1: «Nur Klasse-3-Metalle sind wahrscheinlich im Produkt vorhanden. Alle Elemente sind unter der Limite für orale oder parenterale Verabreichung

Metalle vorkommen und definiert, für welchen Verwendungszweck der Rohstoff bestimmt ist).»

Beispiel 3: «Nur das Klasse-1 Metall-Z ist wahrscheinlich im Produkt vorhanden. Der Gehalt des Metalls Z beträgt zzz ppm, was unter dem Akzeptanzkriterium liegt (der Lieferant gibt hier die Identität des Metalls, die Konzentration und das dazugehörige Akzeptanzkriterium an. Wenn der Gehalt unterhalb der Bestimmungsgrenze/Nachweisgrenze der angewendeten Methode liegt, sind diese hier anzugeben).»

**Zusammenfassung**

Für die Bestimmung der Schwer-

metallrückstände in pharmazeutischen Produkten und Rohstoffen gibt die EMEA-Richtlinie an, welche Elemente in welchen Konzentrationen vorkommen dürfen. Das jeweilige Akzeptanzkriterium wird von der Metallklasse und vom Anwendungszweck des pharmazeutischen Produkts bestimmt.

Die Methode zur Bestimmung ist mit einer «hinreichend geeigneten Methode» umschrieben. Die Methode der Wahl ist hier das ICP-OES, das aufgrund seiner ausreichenden Empfindlichkeit und einer schnellen Bestimmung einer Vielzahl von Metallen optimal geeignet ist. Die eingesetzte Methode ist gemäss ICH Q2 zu validieren. Die Angabe der Resultate (Reporting) dieser Untersuchungen sind in der Richtlinie klar definiert. Die UFAG Laboratorien bieten neben der Methodenentwick-

lung, Validierung und Routineprüfung der Schwermetallbestimmung auch Consulting zu dieser EMEA-Richtlinie an.

Daniel Frattini  
Ressortleiter  
Pharmazeutische Prüfungen

**UFAG Laboratorien AG**  
CH-6210 Sursee  
Telefon +41 (0)41 926 83 30  
Telefax +41 (0)41 926 83 40  
daniel.frattini@ufag-laboratorien.ch

www.ufag-laboratorien.ch