

# Rückstandsanalytik

## Lösungsmittel-Rückstände

### Ethylenoxid und Dioxan

Lösungsmittelrückstände in Rohstoffen und Fertigprodukten bei der Arzneimittelherstellung sind zuverlässig zu kontrollieren und auszuschließen. Lösungsmittel können durch Transport, Lagerung und durch die Produktion in die Produkte gelangen.

#### Allgemeines

Die 'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use' (ICH) Leitlinie über Verunreinigungen mit Lösungsmittel-Rückständen bildet die Grundlage zu Untersuchungen von Lösungsmittel-Rückständen nach dem Europäischen Arzneibuch. Es werden Grenzwerte für den Gehalt an Lösungsmitteln, die nach der Herstellung in Wirkstoffen, Hilfsstoffen und Arzneimitteln zurückbleiben können, vorgeschrieben.

Das Europäische Arzneibuch (EP) wendet die Prinzipien der ICH-Leitlinie auf alle verfügbare Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Arzneimittel an, unabhängig davon, ob sie Gegenstand einer Monographie des Arzneibuchs sind oder nicht. Alle Substanzen und Produkte sind auf den Gehalt an Lösungsmitteln, die in der Substanz oder dem Produkt zurückbleiben können, zu prüfen.

#### Lösungsmittelrückstände, EP 2.4.24

Die Bestimmung erfolgt über die statische Dampfraumanalyse mit Gaschromatographie und Flammenionisationsdetektor (HS-GC-FID) mit entsprechend geeigneten Trennsäulen. Für chlorierte Lösungsmittel kann auch ein Massenspektrometer (MS) oder ein Elektroneneinfangdetektor (ECD) verwendet werden. Die Methode ist im engeren Sinne als Grenzprüfung beschrieben, eignet sich aber durch den technischen Stand der Geräte auch für gut reproduzierbare, quantitative Bestimmungen. Es wird zwischen wasserlöslichen und wasserunlöslichen Produkten unterschieden. Bei wasserunlöslichen Produkten kommt bei der Bestimmung Dimethylformamid zum Einsatz.

#### Ethylenoxid und Dioxan, EG 2.4.25

Die Prüfung nach dem Europäischen Arzneibuch ist für die Bestimmung von Ethylenoxid- und Dioxan-Rückständen in wasser- oder dimethylacetamid-löslichen Proben geeignet. Für Substanzen, die in diesen Lösungsmitteln unlöslich oder nur teilweise löslich sind, werden die Herstellung der Untersuchungslösung und die anzuwendenden Bedingungen der Gaschromatographie mit Dampfraumanalyse (HS-GC-FID) in den betreffenden Monographien angegeben.

**Unsere Leistungen:**

- Aufwändige, ICH-konforme, matrixspezifische Methodenvalidierung
- Absicherung aller Ergebnisse über das Standard-Additionsverfahren
- GMP-Bestätigung durch das Regierungspräsidium Tübingen, Leitstelle Arzneimittelüberwachung
- Kundenorientiert
- Direkte Ansprechpartner, partnerschaftlich, vielseitig, anspruchsvoll
- Keine zusätzlichen Dokumentationskosten bei regelmäßiger Beauftragung
- Bestimmung von Lösungsmittel-Rückständen aus Wirk-, Hilfsstoffen und Arzneimitteln nach Europäischen Arzneibuch und Validierung der Matrix
- Bestimmung von Ethylenoxid und Dioxan nach Europäischem Arzneibuch

Lösungsmittel-Rückstände	
Umfang	Lösungsmittel der Klasse 1, 2 und 3
Methodenbezeichnung, Normbezug	EP 2.4.24 Identifizierung und Bestimmung von Lösungsmittel-Rückständen in Verbindung mit EP 5.4 Lösungsmittelrückstände
Methodenbeschreibung	Die zu untersuchende Substanz wird in Wasser oder Dimethylformamid gelöst und mit der statischen Dampfzählung untersucht. Alle Untersuchungen werden mit dem Standardadditionsverfahren durchgeführt.
Bestimmungsverfahren	HS-GC-FID, Absicherung durch HS-GC-MS
Qualitätssicherung	Absicherung der Messung über zusätzliche Dotierung jeder Probe mit allen Analyten über das Gesamtverfahren.
Validierung	Produktspezifische Validierungen.

Ethylenoxid und Dioxan	
Umfang	Ethylenoxid und Dioxan
Methodenbezeichnung, Normbezug	EP 2.4.25 Ethylenoxid und Dioxan
Methodenbeschreibung	Die zu untersuchende Substanz wird mit Wasser, Dimethylacetamid oder dem in der Monographie genannten Lösungsmittel gemischt und mit der statischen Dampfzählung untersucht.
Bestimmungsverfahren	HS-GC-FID
Qualitätssicherung	Nach der allgemeinen Monographie.

**Ihre Ansprechpartner**

Bernd Kapp | Geschäftsführer | T +49.7071.9878-20 | bernd.kapp@berghof.com  
 Wolfgang Steinbrecher | Laborleitung | T +49.7071.9878-30 | wolfgang.steinbrecher@berghof.com