

Von der Regulierung zur Lösung

Erfolgreiche Ansätze bei der modernen Analytik von Talkum und Nitrosaminen in Pharmaprodukten

Regulatorische Neuerungen wie die aktualisierte USP-Monographie 901 zu Asbest in Talkum oder der anhaltende Fokus auf Nitrosaminverunreinigungen zeigen deutlich: Die Anforderungen an pharmazeutische Hersteller und Analytikdienstleister steigen kontinuierlich. Rohstoffe, Hilfsstoffe und Zwischenprodukte müssen heute umfangreicher charakterisiert werden, gleichzeitig wächst der Bedarf an zuverlässigen, skalierbaren und wissenschaftlich fundierten Analyseansätzen. Dieser Trend stärkt die Zusammenarbeit zwischen Industrie und Dienstleistern und schafft Raum für innovative, kundenspezifische und regulatorikkonforme Analytik.



Wesentlicher Treiber für die Entwicklung rund um das Thema Asbest in Talkum ist die jüngst veröffentlichte USP Monographie 901, die verbindlich den kombinierten Einsatz von polarisierter Lichtmikroskopie (PLM) und Röntgendiffraktometrie (XRD) fordert, um Asbestfasern sicher identifizieren bzw. ausschließen zu können. Die Anforderung an die Hersteller sind klar: Im pharmazeutischen Einsatz darf Talkum keinerlei nachweisbare Asbestfasern enthalten. Das Mineral wird jedoch üblicherweise aus natürlichen Lagerstätten gewonnen, in denen faserförmige Silikatminerale wie Tremolit, Antophyllit oder Chrysotil gemeinsam mit Talkum auftreten können. Dies bringt das Risiko der Kontamination mit sich. Für den Hersteller ergibt sich dadurch die Herausforderung, Qualität und Beschaffenheit des gewonnenen Talkums im Rahmen der Regulatorik sicherzustellen und gleichzeitig über analytische Verfahren zu verfügen, die sensitiv und eindeutig genug sind, um Asbest auszuschließen.

Asbest in Talkum: Eine herausfordernde Analytik

Beide Herausforderungen sind technisch anspruchsvoll – insbesondere, weil sich Talkum und bestimmte Asbestminerale optisch und kristallografisch ähneln können und die analytische Messmethoden aufgrund der geforderten Nachweisgrenze und Sensitivität an ihre Grenzen geraten. Neben den ähnlichen optischen Eigenschaften von Talkum und asbestförmigen Silikaten ist die Identifikation faseriger Strukturen mittels Lichtmikroskopie (LM) zwar möglich, kann aber durch die breite Definition auch zu nichteindeutigen Befunden führen.

Die Röntgendiffraktometrie (XRD) gilt als Goldstandard zur Identifikation kristalliner Phasen, weist jedoch durch die in der Regulierung gemachten Vorgaben einige inhärente Limitierungen auf. Während das Diffraktogramm bei Anwesenheit einer idealen Talkumprobe klar und eindeutig auswertbar ist, können die Signale von Chlorit (einer natürlichen Verunreinigung) die Signale des Chrysotils überlagern. Dies kann zu Problemen bei der Trennung der Reflexe führen und somit die Identifizierung und Quantifizierung erschweren.

Eine weitere Herausforderung liegt in der Variabilität des zu analysierenden Talkums, da sich je nach Lagerstätte die Chloritgehalte und somit auch die Diffraktogramme in der XRD unterscheiden können. Eine generisch valide Methode ist somit kaum realisierbar. Auch die heterogene Probenmatrix erschwert eine valide und reproduzierbare Analyse.

Maßgeschneiderte Methoden für zuverlässige Ergebnisse

Die größte Herausforderung ist jedoch durch die geforderte niedrige Nachweisgrenze gegeben. Um Spuren von Asbest sicher auszu-

strengen regulatorischen Anforderungen unterliegen. Neben der direkten Bestimmung einzelner Nitrosamine (z.B. NDMA, NDEA) gewinnt die Analyse nitrosierender Vorstufen, insbesondere Nitrit, weiter an Bedeutung. Ein frühzeitiges Screening ermöglicht

detektoren eine UV/VIS-Detektion verwendet wird.

GC- und LC-MS-Analytik: Vom Einzelverfahren zum Methodenverbund

Während Screening-Methoden wie die IC einen frühen Hinweis auf potenzielle Nitrosaminrisiken liefern, ist für die in der Regulatorik geforderte umfassende Bewertung die sichere Identifikation und Quantifizierung einzelner Nitrosamine erforderlich. Thermisch stabile Verbindungen können mittels GC-MS/MS bestimmt werden, während schwer flüchtige oder produktspezifische Nitrosamine (NDSRIs) eine LC-MS/MS-Analytik erfordern. Beide Methoden sind Bestandteil des bei Currenta existierenden Methodenverbunds und werden abhängig von Matrix und Fragestellung gezielt ausgewählt. Ein klarer Vorteil für Unternehmen mit komplexen Produktportfolios.

Komplexe Formulierungen, Matrixeffekte und niedrigste Nachweisgrenzen im Nanogramm-bereich erfordern robuste Probenvorbereitung, isoto-penmarkierte Standards und valide Arbeitsabläufe.

Herausforderungen in der Praxis

Die Analyse von Nitrosaminen bleibt anspruchsvoll: komplexe Formulierungen, verschiedenste Matrices, hohe Salzfrachten oder stark variierende Rohstoffqualitäten können Ionensuppressionen, Adduktbildung oder niedrige Wiederfindungen verursachen. Zudem liegen die geforderten Nachweisgrenzen häufig im Nanogramm-Bereich, was robuste Probenvorbereitung, saubere Laborumgebungen und isoto-penmarkierte Standards zwingend erforderlich macht. Durch optimierte Extraktionsverfahren, jahrelange Erfahrung im Umgang mit diesen Proben sowie matrixangepasste Messprogramme werden diese Hürden gezielt adressiert. Die hohe Komplexität erfordert eine enge Partnerschaft mit den Herstellern, um sowohl die Dokumentation als auch die Interpretation der Analysenergebnisse transparent zu gestalten. Dies ist die Grundlage, um gemeinsam nächste Schritte zu belastbaren Entscheidungen in Produktion und Entwicklung zu treffen.

*Felix Thoelen, Leiter
Elementaranalyse/Kennzahlen,
Jens Fangmeyer, Laborleitung
Massenspektrometrie GMP, und
Felix Krischer, Laborleitung
Röntgenlabor, Currenta
GmbH & Co. OHG, Leverkusen*

- felix.thoelen@currenta.biz
- felix.krischer@currenta.biz
- jens.fangmeyer@currenta.biz
- www.currenta.de

Methodenverbund und fachliche Expertise zur Lösung von Fragestellungen rund um die Nitrosamin-Analytik.

**Im pharmazeutischen Einsatz
darf Talkum keinerlei nachweisbare
Asbestfasern enthalten.**

schließen, sind lange Messzeiten von deutlich über 60 Sekunden pro Schritt und eine spezifische Probenpräparationen erforderlich. Dies erschwert die routinemäßige Messung im Labor, erhöht Durchlaufzeit und Klärungsaufwand sowie den Preis dieser Analytik.

Durch die langjährige Erfahrung im Umgang mit herausfordernden Probenmatrices sowie die große Expertise im Umgang mit der XRD, konnten eine passende Probenpräparation sowie geeignete Messparameter gefunden werden, die das Erreichen der niedrigen Nachweisgrenzen ermöglicht. Um für die Kunden verlässliche Ergebnisse zu generieren, wird bei der Currenta Analytik die Methode für jedes Talkum nochmals individuell überprüft und falls nötig angepasst.

Nitrosaminanalytik: Risiken verstehen, bevor sie entstehen

Ein weiteres Trendthema ist die Kontrolle von Nitrosaminverunreinigungen, die aufgrund ihrer Genotoxizität

eine erste Risikoeinschätzung, ohne direkt in komplexe Einzelanalytik einsteigen zu müssen.

Ionenchromatographie als schnelles Screening-Instrument

Die Bestimmung von Nitrit mittels Ionenchromatographie (IC) ist eine der schnellsten Methoden, um das potenzielle Risiko einer Nitrosaminbildung abzuschätzen. Der Vorteil für den Kunden: schnelle und preisgünstige Analytik. In der Praxis hält diese Technik jedoch mehrere Herausforderungen bereit. Durch die Elutionsnähe von Nitrit zu Chlorid können hohe Salzfrachten entsprechende Nitritsignale überlagern oder zu breiten Peaks führen. Gleichzeitig erfordern die von Kunden geforderten niedrigen Nachweisgrenzen im unteren ppm-Bereich spezielle Maßnahmen, um Matrixeffekte zu berücksichtigen. Dem kann neben einer speziellen Probenvorbereitung durch Filtration begegnet werden, in dem statt der üblichen Leitfähigkeits-



Ihr Marktplatz für Fein- und Spezialchemie

**Europas Fachmesse Nr. 1 für
Fein- und Spezialchemie kommt
nach Köln. Vernetzen Sie sich mit
führenden globalen Anbietern und
Tausenden Experten – alle unter
einem Dach.**

Im Fokus

- Pharmazeutika
- Agrochemie
- Farben & Beschichtungen
- Auftrags- & Lohnfertigung
- Bauwesen
- Öl & Gas
- Haushalts- & Industriereinigung
- Metalloberflächenbehandlung
- Elektronik & Batterien
- Aromen & Duftstoffe
- Körperpflege & Kosmetik
- Druckfarben, Pigmente & Farbstoffe
- Recycling
- Beratung & Services
- Labor- & Anlagentechnik
- Nahrungs- & Futtermittel
- Kunststoffe & Gummi
- Zellstoff & Papier
- Wasseraufbereitung
- Automobil
- CDMO & Auftragssynthese

- ✓ 430+ Anbieter aus aller Welt
- ✓ Gezieltes Matchmaking
- ✓ Vorab vereinbarte meetings
- ✓ Erweiterte Produktsuche
- ✓ Fachvorträge
- ✓ Expertenrunden



**10% sparen mit code:
CHEMGR10**

JETZT TICKET KAUFEN

www.chemspeceurope.com/ip

Built by
RX
In the business of
building businesses