



Die Pharmakopöe - Realität und Zukunft

Dr. Irmgard Werner

Pharmazeutische Analytik

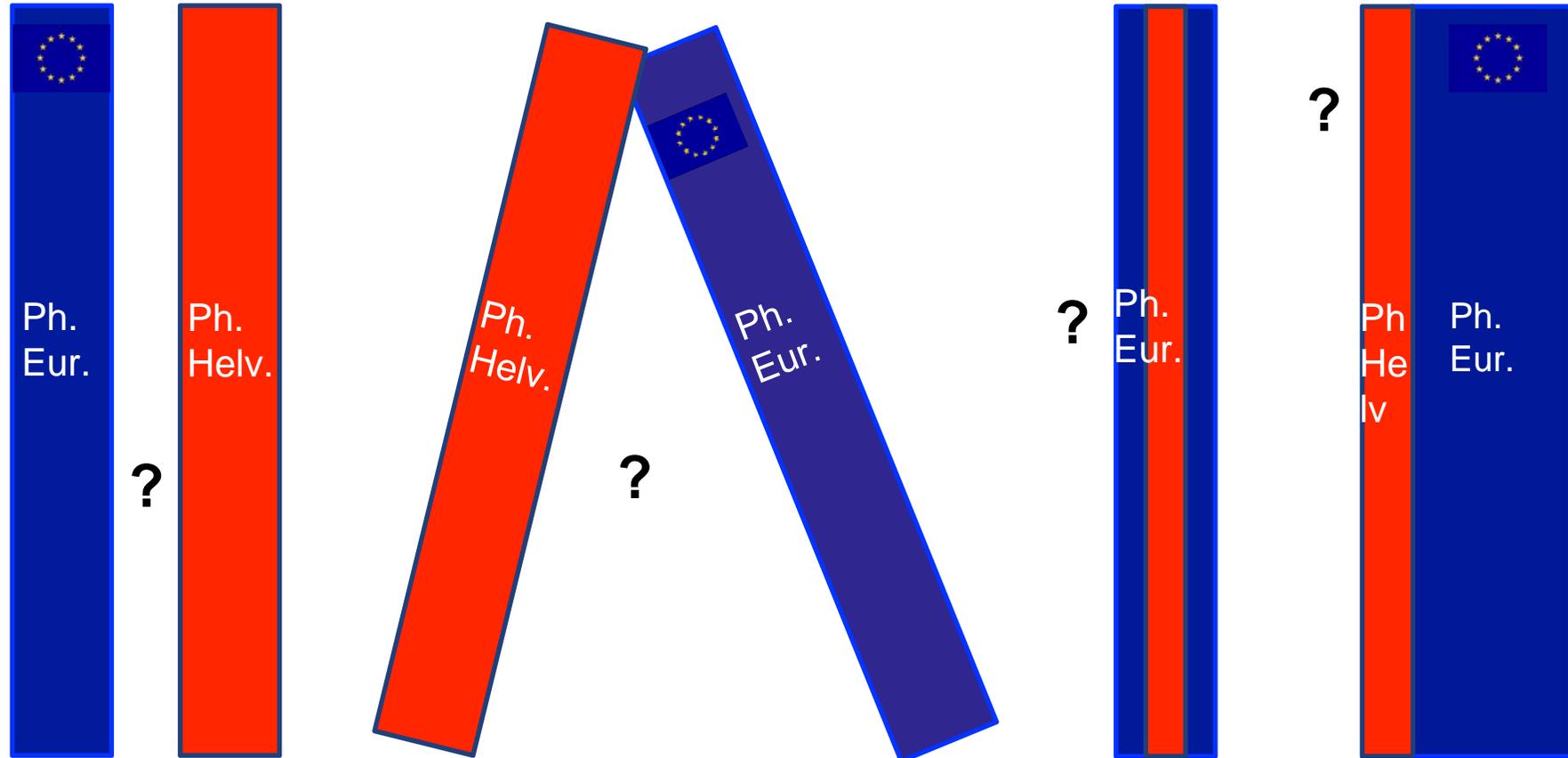
Institut für pharmazeutische Wissenschaften

ETH Zürich

Die Rolle der nationalen Pharmakopöen

- ★ leider sind es nur noch wenige nationale Arzneibücher, die weltweit übrig bleiben.
- ★ oft fehlt es an den finanziellen Mitteln, um qualifizierte Mitarbeiter zu bezahlen und die notwendigen Labor-Versuche auszuführen (Entwicklung und Validierung der Methoden).
- ★ und doch: es braucht sie, die nationalen Werke, um die Eigenheiten eines Landes abzubilden:
 - ★ Lorbeeröl für Kleinkinder in Österreich
 - ★ Medizinal-Benzin in der Schweiz
 - ★ Diamorphinmonographien in der Schweiz.

Wie stehen die nationalen Pharmakopöen zur Europäischen? speziell die Schweizerische?



Beispiel einer Anpassung in der Ph. Helv. gemäss den Monographien in der Ph. Eur.

Ph. Eur. als “Vorlage”

Ethanol 96% (1317)

wasserfreies Ethanol (1318)

Ph. Helv.: als Anpassung zur Ph. Eur.

Ethanol 70% (CH 104)

Ethanol mit 2% Keton (CH 103)

Ethanol mit 0,1% Campher (CH 102)

Ziele

- Revision der Monographien sollen für Industrie und Apotheke geeignet sein
- möglichst Automatisierung der Prüfungen
- umweltfreundliche Chemikalien (REACH)
- kein Widerspruch zur Ph. Eur.

()= Monographie-Nummer

Ausführungen

- ★ Aufnahme der IR-Spektren mit FTIR mit ATR-Einsatz: schnell, keine grosse Probenaufbereitung
- ★ Iodoformprobe (Identität): Was ist die optimale Zeit bis die Aussage sicher ist?
- ★ Flüchtige Verunreinigungen: Gaschromatographie Prüfung auf Methanol, Acetaldehyd und Acetal, Benzol im ppm Bereich. (2-150 ppm)
- ★ Überprüfung der Dichte für **Ethanol 70%**.
- ★ Spezialfall **Ethanol mit 0.1% Campher**: Nachweis von Campher mit Dünnschichtchromatographie, mit Gaschromatographie für Identität und Gehalt.
- ★ Spezialfall **Ethanol mit 2% Keton**: für IR-Spektren gut geeignet, Gaschromatographie für Identität und Gehalt.

Ergebnisse der Versuche

- ★ Die praktischen Ausführungen zeigten, dass die meisten Neuerungen erfolgreich eingeführt werden können.
- ★ Es konnte sogar eine Vereinfachungen bei der Herstellung von Referenzlösungen für die Gaschromatographie vorgenommen werden. Diese könnte die Ph. Eur. beeinflussen.
- ★ Die Monographien der Ph. Eur. sind mit der USP und JP harmonisiert, wodurch Änderung mehr Aufwand braucht.
- ★ Werden die 3 erweiterten Monographien der Ph. Helv. in die Ph. Eur. aufgenommen werden?

Beispiel des Medizinal-Benzins Ph. Helv. als nationale Eigenheit

11.0/CH 39

Medizinal-Benzin

Benzinum medicinale

Definition

Medizinal-Benzin ist ein gereinigtes Gemisch gesättigter Kohlenwasserstoffe, hauptsächlich mit 6 und 7 Kohlenstoffatomen.

- ★ Lösungsmittel? Medizinisches Hilfsmittel? Wirkstoff?
- ★ Das Medizinalbenzin ist auch als pharmazeutische Lösungsmittel zugelassen und damit vergleichbar mit anderen Lösungsmitteln, die wir in der Ph. Eur. kennen.
- ★ In jedem europäischen Land wird dies anders angesehen, so dass es nicht viele Vergleichs-Monographien dafür gibt.

Praktische Anforderungen und Lösungen

- ✦ keine wirkliche Identitätsprüfung vorhanden

FTIR mit ATR-Einsatz für Flüssigkeiten.

- ✦ Festlegung eines Grenzwertes für n-Hexan (verwandte Substanzen)

Gaschromatographie für Kohlenwasserstoffe.

- ✦ Festlegung eines Grenzwertes für Benzol (verwandte Substanzen)

Gaschromatographie, allerdings andere Säule als für n-Hexan.

- ✦ Immer noch ungelöst: eine kompakte Apparatur zur Bestimmung des Siedebereiches, mit der die Analyse schneller ausgeführt werden kann.

Analytik von Präparaten basierend auf den Vorgaben der Ph. Eur. für die Zukunft

- ★ *Ungelöstes Problem in der Ph. Eur.:* Titration von **Sulfationen** mit Bleinitrat bei den Monographien von Kalium- und Natriumsulfat. Bleinitrat ist noch nicht auf der REACH-Liste, doch müssen die Bleisalze separat gesammelt werden und aufwändig entsorgt werden.
- ★ *Problematik auf schweizerischer Ebene:* Bei den Salzmischungen wurde bereits gemäss REACH die Phthalate für die Titration von Halogeniden entfernt und Titrationsen mit Elektroden eingeführt.
- ★ Die **Sulfationen** in den Präparaten werden aktuell noch gravimetrisch bestimmt, was aufwändig ist, mit grossen Fehlern behaftet und nicht mehr zeitgemäss ist. Es gibt hier aber nur eine Änderung, falls dieses Problem für Natrium- und Kaliumsulfat in der Ph. Eur. gelöst werden kann.

Zukunft der Titrationsen

- ★ Sie sind nur gerechtfertigt, wenn sie einfacher anwendbar sind: Gebrauch einer Elektrode und damit eine Titration registrierbar und automatisierter wird.
- ★ Die Faktorbestimmung der Titrationslösung kann ebenfalls einfacher ausgeführt werden und damit wird die Analysezeit verkürzt werden (siehe Pharmeuropa 27.4)
- ★ eine Automatisierung ist damit möglich
- ★ umweltfreundliche Chemikalien müssen verwendet werden
- ★ die Methode müssen weiterhin günstig bleiben.

Zukunft der HPLC und Gaschromatographie

- ★ HPLC und UPLC, neue Detektoren, neue Angaben zu Referenzsubstanzen, Anwendung der Korrekturfaktoren sind auf europäischer Ebene ein grosses Thema.
- ★ Das Kapitel Gaschromatographie (2.2.28) lässt noch einige Fragen offen: korrekte Gasflusseinstellungen, Qualifizierung der Detektoren, Auswertungen, chromatographische Variationen, usw.
- ★ Diese beiden allgemeinen Methoden 2.2.46 (Bedingungen für die Chromatographie) und 2.2.28 beeinflussen auch unsere helvetischen Monographien.

Zukunft der spektroskopischen Methoden

- ★ Raman- und Near-Infrarot-Spektroskopie sind in den allgemeinen Kapiteln in der Ph. Eur. beschrieben.
- ★ Leider haben wir bis jetzt noch keine Substanz-, Präparatemonographie, bei der sie angewendet werden.
- ★ Mass-Spektrometrie wird zu wenig genutzt von den Arzneibüchern.
- ★ Infrarot-Spektroskopie: von der Apotheke bis zur Industrie: können wir diese oft gebrauchte Methode nicht noch besser anwenden? Die Aussage daraus präzisieren?

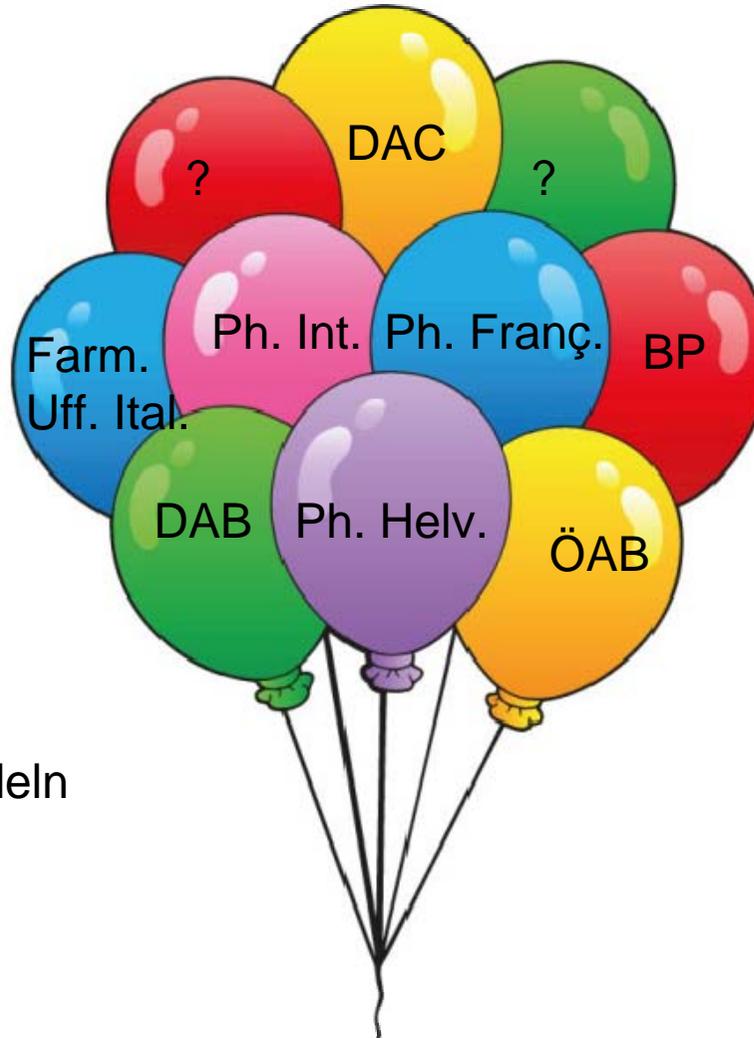
Zukunft der Analytik in der Apotheke

- ★ FTIR-Geräte mit ATR-Einsatz werden günstiger, so dass sie auch für Apotheken erschwinglich werden.
- ★ Near-Infrared-Spektroskopie mit aussagekräftiger chemometrischer Auswertung, wird vor allem in der BRD propagiert.
- ★ Zusammen mit Schmelzpunktapparaturen, Refraktometern, Ausrüstung für Dünnschichtchromatographie werden bereits viele Substanzen charakterisiert.
- ★ Risikomanagement für die Verwendung: gleicher Aufwand für alle Rohstoffe in der Apotheke? Wir bilden die angehenden Apotheker bereits dafür aus.

Schlüsse zu den Analysenmethoden aus der Ph. Eur. und der Ph. Helv.

- ★ die beiden Werke sind äusserst eng miteinander verknüpft.
- ★ eine solide Grundlage von Analysenmethoden beeinflusst die Ausarbeitung von nationalen Monographien in höchstem Mass.
- ★ Experten, die für beide Werke arbeiten, sorgen mit ihrem Wissen dafür, dass dies auf beiden Ebenen so bleibt.
- ★ Es gibt auch die Situation, bei der das “dünnere” Werk einen guten Input fürs “grössere” liefert.

Vernetzung mit anderen nationalen Pharmakopöen und Werken



gemeinsame Projekte

Ideen bündeln

Austausch von
Erfahrungen



Herzlichen Glückwunsch zum Jubiläum an alle, die je an der
Pharmakopöe beteiligt waren und sind.

Beste Wünsche für die Zukunft für Ihre Arbeit!

Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Und falls Sie die Zukunft mitgestalten wollen, einfach

pharmacopoeia@swissmedic.ch

Danke!