



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Revision ausgewählter Monographien des
Österreichischen Arzneibuches und qualitative Anpassung
an das Europäische Arzneibuch“

verfasst von / submitted by

Mag. pharm. Silvia Hoppenreis-Schmautz

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2017 / Vienna 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

A 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement /
Pharmaceutical Quality Management

Betreut von / Supervisor:

Dr. Gerhard Beck

Für Rainer, Livia, Elina und Nils.

Danksagung

Es ist mir ein großes Anliegen an dieser Stelle all jenen Menschen, die am Entstehen und Fertigstellen dieser Masterarbeit mitgewirkt haben, zu danken.

Ich danke Herrn Dr. Gerhard Beck und Mag. Roman Macas, die es mir ermöglicht haben diese Arbeit am Institut für Begutachtung und Analytik der Ages durchführen zu können.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Abteilung, die mir mit Rat und Tat sehr hilfreich zur Seite standen. Allen voran Nicole Walter, die immer wieder wie ein wandelndes Lexikon an meiner Seite im Labor stand, sowie Silvester, Helene und Brigitte, die immer ein Ohr für meine Fragen hatten, danke!

Ein großer Dank gebührt Gaby, die immer meine Sorgen und Rückschläge mit mir teilte und somit viel zu meiner Motivation beitrug.

Meine größte Dankbarkeit möchte ich hier meinem Mann Rainer und meinen Kindern Livia, Elina und Nils aussprechen. Rainer dafür, dass er mir in den letzten 2 Jahren jeden Weg freischaufelte und mir den Rücken stärkte, wie kein anderer Mensch zuvor. Meinen Kindern dafür, dass sie so geduldig so viel Zeit auf mich verzichtet haben, damit ich diese Masterarbeit vollenden kann. Danke, ihr seid die beste Familie, die ich mir wünschen kann.

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	1
EINLEITUNG	3
VORSTELLEN DER PROBEN	5
1 POLYÄTHYLENGLYCOLSALBE	5
2 KÜHLSALBE	5
3 GLYZERINZÄPFCHEN	6
4 AROMATISCHE TINKTUR UND	6
5 BITTERE TINKTUR	6
MATERIAL UND METHODEN	8
1 MATERIAL	8
1.1 UNTERSUCHUNGSMATERIAL	8
1.2 CHEMIKALIEN UND REAGENTIEN	10
1.3 GERÄTE UND APPARATUREN	10
2. METHODEN	11
2.1 RECHERCHEARBEIT	11
2.2 PRAKTISCHE PROBENAUFBEREITUNG	11
EIGENE EXPERIMENTELL ERMITTELTE DATEN	12
1 POLYÄTHYLENGLYCOLSALBE	12
1.1 PRÜFUNG AUF IDENTITÄT	12
1.2 REINHEITSPRÜFUNGEN	13
1.2.1 FÄRBUNG VON FLÜSSIGKEITEN	13
1.2.2 SAUER ODER ALKALISCH REAGIERENDE SUBSTANZEN	13
1.2.3 HYDROXYLZAHL	14
1.2.4 CHLORID	16
1.2.5 TROPFPUNKT	17
2 UNGUENTUM LENIENS	20
2.1 REINHEITSPRÜFUNGEN	20
2.1.1 SÄUREZAHL	20
2.1.2 VERSEIFUNGSZAHL	21
2.1.3 IODZAHL	23
2.1.4 PEROXIDZAHL	26
2.1.5 TROPFPUNKT	29
3 GLYZERINZÄPFCHEN	30
3.1 AUSSEHEN DES ARZNEIMITTELS	30
3.2 IDENTITÄTSNACHWEISE	30
3.2.1 STEARINSÄURE	30
3.2.2 GLYZERIN	30

3.2.3 NATRIUM	32
3.3 REINHEITSPRÜFUNGEN	33
3.3.1 SAUER ODER ALKALISCH REAGIERENDE SUBSTANZEN	33
3.3.2 ALDEHYDE UND AKROLEIN	34
3.4 GEHALTSBESTIMMUNG FÜR GLYZERIN	35
4 AROMATISCHE TINKTUR	38
4.1. IDENTITÄT	38
4.2. REINHEITSPRÜFUNGEN	41
4.2.1 ETHANOLGEHALT	41
4.3 GESAMTGEHALT AN ÄTHERISCHEN ÖL	43
5 BITTERE TINKTUR	45
5.1 IDENTITÄT	45
5.2 REINHEITSPRÜFUNGEN	48
5.2.1 ETHANOLGEHALT	48
5.3 GEHALTSBESTIMMUNG	48
5.3.1 BITTERWERTBESTIMMUNG	48
EXPERIMENTELL ERMITTELTE DATEN IN ZUSAMMENARBEIT	53
1 POLYÄTHYLENGLYCOLSALBE	53
2 KÜHLENDE SALBE	53
1. TROCKNUNGSVERLUST	53
2. WASSER MITTELS KARL-FISCHER-TITRATION	54
3 TINKTUREN	54
NEUE MONOGRAPHIEVORSCHLÄGE	55
1 POLYÄTHYLENGLYCOLSALBE	55
2 KÜHLSALBE	57
3 GLYZERINZÄPFCHEN	59
4 AROMATISCHE TINKTUR	62
5 BITTERE TINKTUR	66
SCHLUSSBETRACHTUNG	68
ZUSAMMENFASSUNG	69
ABSTRACT	70
LITERATURVERZEICHNIS	71

Vorwort

Arzneibücher sind seit jeher Sammlungen von pharmazeutischen Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung und Bezeichnung von Arzneimitteln und der zur Herstellung verwendeten Stoffe, Materialien und Methoden.

In Bereichen der Medizin wurde schon im Alten Ägypten versucht Krankheitsverläufe und Heilverfahren zu dokumentieren. Das älteste überlieferte Papier dieser Art ist wohl der *Papyrus Edwin Smith* indem man den wissenschaftlichen Stand der damaligen Zeit gut erkennen kann. Zu dieser Zeit waren auch schon Schriften über die heilende Wirkung von Pflanzen gut bekannt.(1)

Durch die Geschichte folgten viele weitere Werke wie die *De Materia Medica* mit Texten über Heilpflanzen von Dioskurides 50 v. Chr., bis hin zum *Kanon der Medizin* verfasst vom persischen Arzt Avicenna. Dieses besteht aus 5 Büchern und galt bis ins 19. Jhdt. als eines der wichtigsten Werke. In *De Materia medica* wird die Arzneimittelkunde beschrieben, die unter anderem auch auf Mischungen von Einzeldrogen und Regeln zum Experimentieren hinweist.(2) Im 16. Jhdt. verfasste der Arzt Valerius Cordus eine Sammlung von Rezepturen, und der italienische Apotheker de Bosco das *Luminare majus*, welche als Vorläufer für spätere Pharmacopoen gelten.(3) Der Begriff Pharmacopoeia (griech. Heilmittel, Gifte machen) wurde erstmals im 2. Werk von Cordus verwendet.(4) Ab dem 18. Jhdt. wurden mit dem Ziel zur Sicherung der gleichbleibenden Qualität an verschiedenen Orten Versuche unternommen, verbindliche Arzneibücher bzw. Pharmakopöen zu schaffen.(5) In Österreich war ab 1812 die *Pharmacopoea Austriaca* gültig, die 1940 durch das Deutsche Arzneibuch abgelöst wurde. Seit 1960 gilt nun das *Österreichische Arzneibuch*.(6) Die Grundlage für das Europäische Arzneibuch *Pharmacopoea Europaea* (Ph. Eur.) wurde 1965 gelegt.

Die Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) bilden die rechtliche und wissenschaftliche Grundlage für gleichbleibende Qualitätsstandards bei der Herstellung und Identifizierung von Arzneimitteln. Für die Europäische Union, und 37 weitere Staaten, ist das Europäische Arzneibuch rechtlich bindend.(7)

In Österreich stellt zusätzlich das Österreichische Arzneibuch (ÖAB) für Apotheken, Produktionsfirmen und den pharmazeutischen Großhandel ein wichtiges Nachschlagewerk für die tägliche Praxis dar.

Die österreichischen ApothekerInnen fertigen viele Rezepturen nach individuellen Bedürfnissen, und qualitätsgesichert nach Anleitung des ÖAB an. Ebenso erfolgt die gemäß Apothekenbetriebsordnung verpflichtende Identitätsprüfung in der Apotheke, insbesondere für in Österreich typische Arzneistoffe, nach den Monographien des ÖAB.

Auch wenn mittlerweile ein großer Teil pharmazeutisch relevanter Drogen im Ph. Eur. monographiert sind, gibt es nach wie vor einige in Österreich bedeutsame Arzneipflanzen und Zubereitungen die im Ph. Eur. keine Erwähnung finden, deren Monographien im ÖAB aber wichtige Prüfrichtlinien setzen. Um auch in Zukunft einem internationalen Benchmark entsprechen zu können, wird das ÖAB seit 2008 einer permanenten Revision unterzogen. Für diese Revision und Überarbeitungen wurde eine Expertengruppe gegründet, deren Mitglieder aus dem Bundesministerium für Gesundheit, der AGES-Medizinmarktaufsicht, der Österreichischen Apothekerkammer, der Universität Wien und der Pharma-Industrie stammen.(8)

Die Aufgaben dieser Expertengruppe ist es, sämtliche Monographien einer Revision zu unterziehen, obsoletere Monographien und Verfahren zu entfernen, neue Monographien zu entwickeln und den Allgemeinen Teil des ÖAB durch den des Ph. Eur. zu ersetzen. Um folglich ein Werk zu erhalten, welches internationale Qualitätsanforderungen entspricht und zugleich den nationalen Charakter nicht verliert.

Einleitung

Die Monographien des ÖAB die bereits überarbeitet sind besitzen allesamt eine fortlaufende Nummerierung. Diejenigen die in der aktuellen Ausgabe von 2017 noch keine neue fortlaufende Nummer besitzen, sind im Vorfeld in der Expertengruppe hinsichtlich ihrer Relevanz und qualitativen Änderungen besprochen worden.

Da die eine oder andere Monographie nicht mehr hergestellt wird oder nicht erhältlich ist, wird diese überprüft und danach entweder als Streichkandidat vermerkt oder zur magistralen Anfertigung umgeschrieben. Folgende Kandidaten sind letztlich ausgewählt worden und werden im Zuge dieser Masterarbeit behandelt:

- 1 Polyäthylenglycolsalbe, Unguentum polyaethylenglycoli
- 2 Kühlsalbe, Unguentum leniens
- 3 Glyzerinzäpfchen, Glyzeroli suppositoria
- 4 Aromatische Tinktur, Tinctura aromatica
- 5 Bittere Tinktur, Tinctura amara

Ziel der Überarbeitung der Monographien ist es, den kompletten Allgemeinen Teil des ÖAB durch den des Ph. Eur. zu ersetzen. Bei den 5 Monographien werden daher die Prüfvorschriften einerseits nach dem ÖAB und dann mit den Vorschriften und Reagentien des Ph. Eur. erarbeitet. Sollten die Arbeitsvorschriften ähnlich sein wird kontrolliert, ob man mit den Methoden des Ph. Eur. innerhalb der Spezifikation bleibt, um sicherzustellen, dass das Ergebnis nach der Umstellung auf das Ph. Eur. die gleiche Qualität aufweist. Weiters werden für einige Monographien qualitativ relevante Nachweise ergänzt, deren Spezifikationen dann erstmals für die Probe beschrieben werden.

Sollten sich Nachweise mit den modernen Reagentien nicht so einfach bewerkstelligen lassen, so kann das zu einem Totalersatz eines Tests durch eine neue Prüfung führen, inklusive der dazugehörigen Validierung.

Da wie erwähnt die qualitativen Standards des ÖAB an das Ph. Eur. angepasst werden sollten, wurden im Vorfeld für das praktisch-analytische Arbeiten wichtige vorhandenen Arzneibücher wie Das Deutsche Arzneibuch (DAB), die Pharmacopoeae Helvetica (Ph. Helv.) und das Amerikanische Arzneibuch (USP) überprüft, ob es ähnliche Zusammen-

setzungen gibt, und wenn dies der Fall ist, welche qualitativ relevanten Prüfmethode hinsichtlich einer Monographie angewendet wurden. Qualitativ wurde immer das Ph. Eur. als Leitlinie herangezogen.

Zeitintensiv gestaltete sich das Vergleichen der Arbeitsvorschriften des Allgemeinen Teils des ÖAB mit den jeweiligen Vorschriften des Ph. Eur. und das Überprüfen der Reagentien und Indikatoren des ÖAB und des Ph. Eur. Im Laufe der Zeit wurden nicht nur Veränderungen bei der Herstellung von Indikatorlösungen und Konzentrationen sondern auch in der Durchführung mancher Methoden vorgenommen und in manchen Fällen wurden auch die Einzeldrogen der pflanzlichen Komponenten im Ph. Eur. unterschiedlich bezeichnet (Ceylonzimtrinde wurde zu Zimtrinde).

In diesem Falle musste der Nachweis mit den Indikatoren, Reagentien oder Methoden des ÖAB und des Ph. Eur. überprüft werden um ein qualitativ aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten und zu kontrollieren, ob das Ergebnis auch mit den Methoden des Ph. Eur. innerhalb der Spezifikation des ÖAB liegt, und die Bezeichnung der Inhaltstoffe wurde folglich an das Ph. Eur. angeglichen.

Zeitintensiv gestaltete sich natürlich auch das Einlesen in und Anlernen der Anforderungen des Qualitätsmanagementsystems entsprechend ISO 17025. Die Dokumentationen und alle generierten Daten liegen am Institut für Begutachtung und Analytik der Ages – Medizinmarktaufsicht auf und sind Teil der Monographie-Entwicklungen des ÖAB und für die Wissensdatenbank. In dieser Arbeit werden alle relevanten Arbeitsschritte und Ergebnisse die eigenständig generiert wurden beschrieben, und jene die durch spezialisiertes Personal ermittelt wurden werden aufgelistet.

Die neu generierten und von der Expertengruppe überprüften Ergebnisse dieser Arbeit werden folglich in die neuen Monographievorschläge aufgenommen. Diese werden vom Rapporteur anschließend der Arzneibuchkommission vorgetragen, welche letztendlich entscheidet, ob die Monographie Neu in der nächsten geltenden Fassung des ÖAB aufgenommen wird, ob es Änderungsvorschläge gibt oder ob einzelne Tests wieder entfernt oder verändert werden.

Vorstellen der Proben

1 Polyäthylenglycolsalbe

Polyäthylenglycolsalbe oder Unguentum Polyäthylenglycoli ist eine halbfeste Zubereitung die als Salbengrundlage Verwendung findet.

Für die qualitative Überarbeitung werden die Inhaltstoffe einerseits auf Monographien im Ph. Eur. überprüft und andererseits ob es für Zubereitungen ähnlicher Komponenten qualitativ relevante Hinweise gibt. Zusätzlich wird recherchiert ob andere Prüfmethode vermerkt sind. Danach wurden die Vorschriften der Identitätsnachweise und Reinheitsprüfungen des ÖAB mit denen des Ph. Eur. verglichen.

Schlussendlich ergänzten wir zur Monographie erstmalig einen Tropfpunkt und den Nachweis auf Wasser mittels Karl-Fischer-Titration und tauschten einen Identitätsnachweis und den Chlorid-Nachweis durch die Vorschrift des Ph. Eur. aus.

Da nur 1 Charge erhältlich war, wurden zusätzliche Chargen angefertigt um qualitativ aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, was hinsichtlich der Prüfmethode bei denen wir erstmals eine Spezifikation festlegen von großer Bedeutung ist.

2 Kühlsalbe

Kühlsalbe oder Unguentum leniens ist eine halbfeste Zubereitung und wird als Salbengrundlage verwendet.

Die einzelnen Inhaltstoffe sind im Ph. Eur. monographiert, und die Bezeichnungen im ÖAB werden durch die des Ph. Eur. ersetzt. Die Kühlsalbe wird mit den Vorschriften und Reagentien des Ph. Eur. überarbeitet und kontrolliert, ob alle Werte innerhalb der Spezifikationen liegen. Zusätzlich bestimme ich für den neuen Monographievorschlag den Tropfpunkt und durch eine spezialisierte Person der Ages wird das Wasser mittels Karl Fischer Titration laut Ph. Eur. bestimmt. Der Trocknungsverlust gestaltete sich problematisch hinsichtlich der Gewichtskonstanz, woraufhin wir zur allgemeinen Vorschrift des Ph. Eur. in der Monographie die Einwaage von Sand aufnehmen werden.

3 Glyzerinzäpfchen

Glyzerinzäpfchen oder Glyzeroli suppositoria sind Suppositorien die bei Obstipation verwendet werden können. Die Monographie des ÖAB für Glyzerinzäpfchen beinhaltet keine Angaben, dass es 1g, 2g und 3g Zäpfchen gibt. Darum werden wir den Monographietext hinsichtlich der unterschiedlichen Größen verändern. Der Natriumnachweis der Monographie mittels Flammenfärbung wird durch einen nasschemischen Nachweis ausgetauscht, da es eine Flammenfärbung im Ph. Eur nicht gibt.

4 Aromatische Tinktur

5 Bittere Tinktur

Eine Tinktur ist ein durch Mazeration hergestellter Auszug aus Drogen. Im Ph. Eur. unter Extrakte aus pflanzlichen Drogen zu finden.

Tinkturen – Tincturae Definition

Quantifizierte Tinkturen und „andere“ Tinkturen sind durch Extraktion hergestellte flüssige Zubereitungen, die durch Verwendung von entweder 1 Masse- oder Volumteilen Extraktionsmittel oder von 1 Masse- oder Volumteilen Extraktionsmittel hergestellt werden. Alternativ können sie durch Verwendung von entweder 1 Masse- oder Volumteilen Extraktionsmittel, dass 10 Masse- oder Volumteile Tinktur erhalten werden, oder von 1 Masse- oder Volumteilen Extraktionsmittel, dass 5 Masse- oder Volumteile Tinktur erhalten werden, hergestellt werden. Andere Verhältnisse von pflanzlicher Droge zu Extraktionsmittel können verwendet werden.

Eingestellte Tinkturen werden ausschließlich durch ihren Gehalt an Inhaltsstoffen mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit definiert.

Herstellung: Tinkturen werden in der Regel entweder durch Mazeration oder Perkolation hergestellt, wobei Ethanol in einer zur Extraktion der pflanzlichen Droge geeigneten Konzentration verwendet wird, oder durch Lösen eines zähflüssigen Extrakts/Dickextrakts oder Trockenextrakts der pflanzlichen Droge (beide hergestellt unter Verwendung des gleichen Extraktionsmittels, das bei der Herstellung des Fluidextrakts

durch direkte Extraktion verwendet würde) in Ethanol der erforderlichen Konzentration. Die Tinktur wird auf 2-Propanol (2.9.11) mit einem oberen Grenzwert von 0,05 Prozent (V/V) geprüft, es sei denn, durch detaillierte Kenntnis der Ethanollieferkette und des Herstellungsverfahrens der Tinktur wird ihre Übereinstimmung mit diesem Grenzwert sichergestellt.

Mit Ausnahme von eingestellten Tinkturen enthalten Tinkturen, die aus zähflüssigen Extrakten/Dickextrakten oder Trockenextrakten hergestellt werden, keine Hilfsstoffe außer denen, die bei einer Direktextraktion in der Tinktur enthalten wären. Ausnahmen können in bestimmten Fällen begründet sein, beispielsweise wenn dem zähflüssigen Extrakt/Dickextrakt, der zur Herstellung der Tinktur verwendet wurde, Stabilisatoren, Antioxidanzien oder antimikrobielle Konservierungsstoffe zugesetzt wurden, um seine Stabilität zu gewährleisten. Falls erforderlich werden Tinkturen verdünnt oder konzentriert, so dass sie den Anforderungen an den Lösungsmittelgehalt entsprechen. Falls erforderlich können Tinkturen filtriert werden. Tinkturen sind normalerweise klar. Beim Stehenlassen kann sich ein geringfügiger Niederschlag bilden.

Prüfung auf Reinheit: (Vorgegeben im Ph. Eur.)

Relative Dichte (2.2.5), **Ethanol** (2.9.10) , **Methanol** (2.9.11) und **Trockenrückstand** (2.8.16)

Lagerung: Vor Licht geschützt

Beschriftung: Zusätzlich zu den vorstehend aufgeführten Anforderungen gibt die Beschriftung den Ethanolgehalt in Prozent (V/V) an.(9)

Für die Tinkturen dieser Arbeit werden die Prüfmethode mit den Arbeitsvorschriften des Ph. Eur. erarbeitet und geprüft, ob die generierten Werte innerhalb der Spezifikation liegen. Die Siebgrößen des ÖAB werden durch die Bezeichnung des Ph. Eur. ersetzt und die Bezeichnungen für die jeweilige Droge des Ph. Eur. verwendet. Für die Aromatische Tinktur wird eine Gehaltsbestimmung erarbeitet, und die Werte der Ethanol Bestimmung (Methode C, Ph. Eur. 2.9.10) zusätzlich mittels Destillationsmethode (Methode A, Ph. Eur. 2.9.10) für beide Tinkturen bestimmt, um zu überprüfen ob die Methoden qualitativ vergleichbare Werte erbringen und gegeneinander austauschbar sind. Für beide Tinkturen werde ich versuchen einen Identitätsnachweis mittels Dünnschichtchromatographie zu entwickeln, welcher in den neuen Monographievorschlag aufgenommen werden soll.

Material und Methoden

1 Material

1.1 Untersuchungsmaterial

Kühlsalbe

Probennr.	Bezeichnung	Firma	Ort	Chargennr.	Ablauf
16119408 -001	Ung. Leniens Kühlsalbe ÖAB	Gatt-Koller GmbH	Swarovski- strasse 74; 6060 Absams	Kontr.Nr. 2998/ 09163816	Retest 09/2017
16119408 -017	Ung. Leniens Kühlsalbe ÖAB	Gatt-Koller GmbH	Swarovski- strasse 74; 6060 Absams	Kontr.Nr. 3855/ 11164716	Retest 11/2017
16119408 -018	Unguentum. Leniens ÖAB 2015 Kühlsalbe	Pharmona Dr.Fischer GmbH	Montana- straße 7; 8112 Gratwein	PH-174/16 ChargNr. 1016	26.6. 2017

Polyäthylenglycolsalbe

Probennr.	Bezeichnung	Firma	Ort	Chargennr.	Ablauf
16119408 -002	Unguentum poly- äthylenglycoli Polyaethylenglycol- salbe ÖAB	Gatt- Koller GmbH	Swarovski- strasse 74; 6060 Absams	Kontr.Nr. 0304/02150815	Retest 02/2017
19042017 -001 bis 19042017 -003	Polyaethylenglycol- salbe ÖAB	Ages Wien	Spargelfeld- strasse 122, 1220 Wien	Siehe Rohda- ten Ages CPAA	

Glyzerinzäpfchen

Probennr.	Bezeichnung	Firma	Ort	Chargennr.	Ablauf
16119408 -010	Glycerin Zäpfchen 1 g „Rösch“ nach ÖAB hergestellt	Lupuca Pharma GmbH	Gewerbering 4 3484 Grafenwörth	1609	31. 03. 2019
16119408 -011	Glycerin Zäpfchen 2 g „Rösch“ nach ÖAB hergestellt	Lupuca Pharma GmbH	Gewerbering 4 3484 Grafenwörth	1609	31. 03. 2019
16119408 -012	Glycerin Zäpfchen 3 g „Rösch“ nach ÖAB hergestellt	Lupuca Pharma GmbH	Gewerbering 4 3484 Grafenwörth	1603	31. 07. 2019
16119408 -014	Glycerin Zäpfchen 1 g „Sanova“ MP	Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H.	6060 Absams	332.1A	2021-03
16119408 -015	Glycerin Zäpfchen 2 g „Sanova“ MP	Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H.	6060 Absams	333.1A	2021-04
16119408 -016	Glycerin Zäpfchen 3 g „Sanova“ MP	Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H.	6060 Absams	335.1C	2021-06

Aromatische Tinktur

Probennr.	Bezeichnung	Firma	Ort	Chargennr.	Ablauf
16119408 -006	Tinct. Aromatica (70%) ÖAB	Gatt-Koller GmbH	Swarovski- strasse 74; 6060 Absams	1917/0616 2616	Retest 06/2019
16119408 -007	Tinctura Aromatica ÖAB 2015	Pharmonta Dr. Fischer GmbH	Montana- straße 7; 8112Gratwein	PH-313/15	15.09.2018

Bittere Tinktur

Probennr.	Bezeichnung	Firma	Ort	Chargennr.	Ablauf
16119408 -003	Tinct. Amara Bittere Tink- tur ÖAB	Gatt-Koller GmbH	Swarovski- strasse 74; 6060 Absams	Kontr.Nr.0070/0216 1516	Retest: 02/2019
16119408 -009	Tinktura Amara Bittere Tink- tur ÖAB 2015/ISPH PH-227/16	Pharmonta Dr. Fischer GmbH	Montana- straße 7; 8112 Gratwein	1026	04.08.2021

1.2 Chemikalien und Reagentien

Die für die Untersuchungen verwendeten Chemikalien und Reagentien sind alle aus dem Ph. Eur. entnommen und werden direkt in den Prüfvorschriften erwähnt.

1.3 Geräte und Apparaturen

Für die praktischen Prüfmethode wurden ausschließlich validierte Geräte und Apparaturen der Ages - Medizinmarktaufsicht verwendet.

Dosimat DIL-XT002

Handystep PIP-XT-003

Waagen WAG-XT005 und WAG-XC011

Thermometer TEMP-XT 027

Destillationsapparatur mit Kühler von Universität Wien, Apparatur laut Ph. Eur.

Dünnschichtplatten: Merck HPTLC 60 F 254

Apparatur für den Tropfpunkt laut Ph. Eur.

2. Methoden

2.1 Recherchearbeit

Für die theoretischen Recherchen wurden vorwiegend die geltende Version des Ph. Eur., des Deutschen Arzneibuches (DAB), der Pharmacopoeae Helvetica (Ph. Helv.), des Amerikanischen Arzneibuches (USP), und natürlich des Österreichische Arzneibuches (ÖAB) verwendet.

2.2 Praktische Probenaufbereitung

Für das analytische Arbeiten wurden jene Geräte verwendet, die unter 1.3 erwähnt sind und die Prüfvorschriften aus den unter 2.1 bezeichneten Arzneibüchern. Die Vorgaben und Dokumentationen beruhen auf ein Qualitätsmanagementsystem entsprechend ISO 17025 und der Ph. Eur. die vom Labor für Begutachtung und Analytik der Ages - Medizinmarktaufsicht etabliert wurden.

Eigene experimentell ermittelte Daten

1 Polyäthylenglycolsalbe

1.1 Prüfung auf Identität

Vergleich der Vorschriften ÖAB und Ph. Eur.:

Erhitzt man etwa 1 g Polyäthylenglykolsalbe in einem Reagensglas mit 2–3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure (R) und leitet die entstehenden Dämpfe durch ein dicht aufgesetztes, gebogenes Glasrohr in ein Reagensglas mit 1 ml Quecksilber-II-chloridlösung (R), so entsteht ein weißer, kristalliner Niederschlag.(10)

Identitätsnachweis B von Monographie Macrogole Ph Eur.:

1 g Substanz wird in einem Reagenzglas, das mit einem durchbohrten Stopfen und einem gebogenen Auslassrohr versehen ist, mit 0,5 ml Schwefelsäure R erhitzt, bis sich weiße Dämpfe entwickeln. Die Dämpfe werden durch das gebogene Rohr in 1 ml Quecksilber(II)-chlorid-Lösung R geleitet. Ein reichlicher weißer, kristalliner Niederschlag entsteht.(11)

Herstellen der Hg(II)chlorid-Lösung:

ÖAB: **Quecksilber-II-chloridlösung** (0,1 molar): 2,72 g Quecksilber-II-chlorid R werden in Wasser zu 100 ml gelöst.(10)

Ph. Eur: **Quecksilber-II-chloridlösung** (54g · l⁻¹): 5,4 g Quecksilber-II-chlorid R werden in Wasser zu 100 ml gelöst.(11)

Ergebnis:

Chargennummer	Methode	Ergebnis	Auswertung
16119408-002	ÖAB	reichlich, weisser, kristall. NS	entspricht
16119408-002	Ph. Eur.	reichlich, weisser, kristall NS	entspricht

Beide Methoden liefern das gleiche Ergebnis daher kann die Vorschrift des ÖAB durch die des Ph. Eur. ausgetauscht werden.

1.2 Reinheitsprüfungen

1.2.1 Färbung von Flüssigkeiten

ÖAB:

Eine Lösung von 1 Teil Polyäthylenglykosalbe in 4 Teilen Wasser muß klar und darf nicht stärker gefärbt sein als eine Mischung von 0,05 ml Eisen-Farbstandard (R) und 4,95 ml 1 % iger Salzsäure (R).(10)

Ph. Eur. 2.2.2, Methode II:

Lösung von 1 Teil Polyäthylenglykosalbe in 4 Teilen Wasser muss klar (Ph. Eur. 2.2.1) sein und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG₆.(12)

Ergebnis:

Chargennummer	Methode	Klar	Farbvergleich	Auswertung
16119408-002	ÖAB	Ok	Nicht stärker gefärbt	entspricht
16119408-002	Ph. Eur.	Ok	Nicht stärker gefärbt	entspricht

Da beide Methoden das gleiche Ergebnis liefern, kann man die Vorschrift des ÖAB durch die des Ph. Eur. austauschen.

1.2.2 Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen

ÖAB: Freies Alkali, freie Säure:

Eine Mischung von 5 ml der Lösung (1 + 4) und 5 ml Wasser muß sich auf Zusatz von 2 Tropfen Bromthymolblaulösung (I) gelb oder grün und bei darauf- folgendem Zusatz von 1 Tropfen 0,1 n Natriumhydroxydlösung (T) blau färben.(10)

Ph. Eur.: Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen:

5,0 g Substanz werden in 50 ml kohlendioxidfreiem Wasser *R* gelöst. Die Lösung wird mit 0,15 ml Bromthymolblaulösung *R1* versetzt. Sie muss gelb oder grün gefärbt sein. Bis zum Farbumschlag nach blau dürfen höchstens 0,1 ml Natriumhydroxyd-Lösung (0,1mol · l⁻¹) verbraucht werden.(11)

Da die Vorschriften gleich beschrieben sind, kontrolliere ich es mit der Vorschrift des Ph. Eur.

Ergebnis:

Chargennummer	Methode	Farbe	Auswertung
16119408-002	Ph. Eur.	blau	entspricht

Da das Ergebnis der Spezifikation des ÖAB entspricht kann man die Methoden austauschen.

1.2.3 Hydroxylzahl

Im ÖAB 2016 wird unter Bestimmung der Hydroxylzahl vermerkt, dass zur Bestimmung der Hydroxylzahl die Vorschrift des Ph. Eur. 2.5.3 verwendet werden soll, und dass die Säurezahl zu berücksichtigen ist, wenn die Bestimmung ausdrücklich vorgeschrieben wird.(13) Da die Säurezahl für die Polyäthylenglycolsalbe nicht vorgeschrieben wird, und in einem älteren ÖAB auch eine Hydroxylzahl mit der Berechnungsformel ohne Säurezahl existiert, hielt ich mich an die Vorschrift für die Hydroxylzahl bei der Monografie Macrogola Ph. Eur. 8.0 und überprüfte, ob diese innerhalb der Spezifikation des ÖAB von 170 bis 190 liegt.

Hydroxylzahl: m g Substanz werden in einen trockenen Erlenmeyerkolben mit Rückflusskühler gebracht. Nach Zusatz von 25,0 ml Phthalsäureanhydrid-Lösung *R* wird die Mischung bis zur Lösung umgeschwenkt und 60 min lang auf einer Heizplatte zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Kühler mit 25 ml Pyridin *R* und danach mit 25 ml Wasser *R* gespült. Nach Zusatz von 1,5 ml Phenolphthalein-Lösung *R* wird die Lösung mit Natriumhydroxyd-Lösung ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bis zum Auftreten einer schwachen Rosafärbung titriert (n_1 ml).

Eine Blindtitration wird durchgeführt (n_2 ml).(11)

Die Hydroxylzahl wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{56,1 \cdot (n_2 - n_1)}{m}$$

Maßlösung für Hydroxylzahl ist eine NaOH-Lösung ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Deren Titer muss gestellt werden. Wir wenden die Methode des USP an mit Kaliumhydrogenphthalat (Gehalt 99,96 %) da im Ph. Eur. alternative Bestimmungsmethoden zugelassen sind.

204,22 mg Kaliumhydrogenphthalat entspricht 1 ml NaOH ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert gegen Phenolphthalein-Lösung R1.(14) 3 Messwerte im Bereich von 30 – 90 % des Bürettenvolumens werden vorgenommen.

Den Soll-Verbrauch benötigt man für die Formel der Titerberechnung und ergibt sich aus folgender Formel:(14) (N= theoretischer Titer)

$$N = \text{g KHC}_8\text{H}_4\text{O}_8 / (0.20422 \cdot \text{ml NaOH - Lösung})$$

Formel für die Titerberechnung:

$$c \cdot V = \check{c} \cdot t \cdot V$$

Ergebnis:

KHC ₈ H ₄ O ₈ in g	Vist in ml	Vsoll in ml	Titer
1,84758 g	9,00600	9,0470081	1,00455
1,00571 g	4,9040	4,92464009	1,00428
0,60795 g	2,9650	2,97693664	1,00402

Herstellen der Phthalsäureanhydridlösung nach Ph. Eur.:

42 g Phthalsäureanhydrid R werden in 300ml wasserfreiem Pyridin R gelöst. Die Lösung wird 16 h lang stehen gelassen. Lagerung: vor Licht geschützt, innerhalb von 1 Woche zu verbrauchen.(15)

Da wir nur 100 ml brauchen: Einwaage 14,01 g in 100 ml wasserfreiem Pyridin R.

Ergebnis:

Chargennummer	Einwaage in g	V in ml	Hydroxylzahl
16119408-002	2,55	37,6180 = n1	177,914
16119408-002	5,28	28,5730 = n1	182,0275
Blindprobe		45,7050 = n2	

Die Spezifikation für die Hydroxylzahl laut ÖAB Monographie liegt bei 170-190. Die Salbe entspricht auch mit der Vorschrift des Ph. Eur.

1.2.4 Chlorid

ÖAB: Prüfung auf Chlorid:

Bei der Prüfung auf Chlorid wird eine Referenzlösung verwendet. Zur Ausführung der Prüfung versetzt man, wenn nicht anders angegeben, 10 ml der vorschriftsmäßig bereiteten Lösung der zu untersuchenden Substanz mit 1 ml verdünnter Salpetersäure (R) (Untersuchungslösung).

Die Referenzlösung bereitet man – wenn Chlorid **nicht nachweisbar** sein darf – in der Weise, dass man 1,00 ml Chlorid-Standardlösung (R) mit 9 ml Wasser verdünnt und 1 ml verdünnte Salpetersäure (R) hinzufügt.

Wenn Chlorid **in unzulässiger Menge nicht nachweisbar** sein darf, bereitet man die Referenzlösung in der Weise, dass man zu 10,00 ml Chlorid-Standardlösung (R) 1 ml verdünnte Salpetersäure (R) hinzufügt.

Die Untersuchungslösung und die jeweils erforderliche Referenzlösung gießt man in 2 Reagenzgläser, von denen jedes 3 Tropfen Silbernitratlösung (R) enthält, und lässt unter Ausschluss direkter Lichteinwirkung stehen. Nach 5 Minuten darf die Probelösung nicht stärker getrübt erscheinen als die Referenzlösung.(16)

Für unsere Salbe steht „in unzulässiger Menge nicht nachweisbar“ und da sich die Vorschriften ähnlich sind und wir für die Spezifikationen im Ph. Eur. numerische Angaben brauchen, entschied ich mich, die Überprüfung mit der Vorschrift des Ph. Eur. zu starten da es aussagekräftiger ist und die Vorschrift vergleichbar mit der des ÖAB.

Chlorid nach Ph. Eur.:

15 ml der vorgeschriebenen Lösung werden mit 1 ml verdünnter Salpetersäure *R* versetzt. Die Mischung wird auf einmal in ein Reagenzglas gegossen, das 1 ml Silbernitrat-Lösung *R2* enthält.

Die Referenzlösung wird in gleicher Weise mit 10 ml Chlorid-Lösung (5 ppm Cl) *R* und 5 ml Wasser *R* hergestellt. Die Lösungen werden 5 min lang unter Lichtschutz aufbewahrt und gegen einen dunklen Hintergrund geprüft. Die zu prüfende Lösung darf nicht stärker getrübt sein als die Referenzlösung.(17)

Die verdünnte Salpetersäure *R* (125 g · l⁻¹), die Silbernitrat-Lösung *R2* (17 g Silbernitrat *R* · l⁻¹) und die Chlorid-Lösung (5 ppm Cl) *R* werden nach den Vorschriften des Ph. Eur. hergestellt.

Die Untersuchungslösung wird wie folgt hergestellt:

1 Teil Salbe werden in 4 Teilen Wasser gelöst. Davon benötigt man 15 ml, die folglich mit 1 ml verdünnter Salpetersäure R versetzt werden. Dieses Gemisch wird dann in ein Reagenzglas gegossen, welches 1 ml Silbernitratlösung R2 enthält.

Herstellen der Referenzlösung:

10 ml Chlorid Lösung (5 ppm Cl) R wird mit 5 ml Wasser R versetzt und in ein Reagenzglas gebracht welches 1 ml Silbernitratlösung R2 beinhaltet.

Die Lösungen werden 5 Minuten unter Lichtausschluss stehen gelassen und anschließend vor einem dunklen Hintergrund kontrolliert.

Zubereitet werden je eine Untersuchungslösung nach ÖAB und eine nach Ph. Eur. und die Referenzlösung nur nach Ph. Eur. Einerseits um einen Vergleich zwischen ÖAB und Ph. Eur. zu erhalten, und andererseits um einen numerischen Wert für die Spezifikation beschreiben zu können, da es im Ph. Eur. die Bezeichnungen *nicht nachweisbar* oder *in unzulässiger Menge nicht nachweisbar* nicht gibt.

Ergebnis:

Die Untersuchungslösungen sind beide nicht getrübt, und die Referenzlösung nach Ph. Eur. ist getrübt. Somit lautet die Spezifikation für Chlorid: unter 5 ppm.

1.2.5 Tropfpunkt

Als zusätzliches Qualitätskriterium wurde die Erarbeitung des Tropfpunktes beider Salben dieser Arbeit als sinnvoll erachtet. Angewendet wird die Methode des Ph. Eur.

Tropfpunkt:

Der Tropfpunkt ist die Temperatur, bei welcher sich der erste Tropfen einer schmelzenden Substanz unter definierten Bedingungen von einem Metallnippel ablöst. Falls die Monographie die anzuwendende Methode nicht angibt, wird Methode A angewendet. Ein Wechsel von Methode A zu Methode B muss validiert werden.

Methode A

Apparatur: Die Apparatur besteht aus 2 zusammengeschraubten Metallhülsen (A) und (B). Die Hülse (A) ist an einem Quecksilberthermometer befestigt.

Ein Metallnippel (*F*) ist beweglich am unteren Teil der Hülse (*B*) mit 2 Klemmbacken (*E*) befestigt. Sperrstifte (*D*) von 2 mm Länge fixieren genau die Lage des Nippels. Sie dienen ebenfalls dem Zentrieren des Thermometers. Eine Öffnung (*C*) in der Wand der Hülse (*B*) ermöglicht den Druckausgleich. Die Abtropffläche des Nippels muss plan und die Ränder der Austrittsöffnung müssen rechtwinklig dazu verlaufen. Der untere Teil des Quecksilberthermometers hat die Form und die Dimensionen wie in der Abbildung angegeben. Das Thermometer erlaubt Temperaturmessungen von 0 bis 110 °C, seine Skaleneinteilung beträgt 1 °C je 1 mm. Das Quecksilbergefaß des Thermometers hat einen Durchmesser von $3,5 \pm 0,2$ mm und eine Höhe von $6,0 \pm 0,3$ mm. Die gesamte Apparatur wird mit Hilfe eines durchbohrten Stopfens, durch welchen das Thermometer gesteckt wird, in die Mitte eines etwa 200 mm langen Reagenzglases von etwa 40 mm äußerem Durchmesser eingehängt. Der Stopfen hat an der Seite eine Einkerbung. Die Austrittsöffnung des Nippels muss sich 15 mm über dem Boden des Reagenzglases befinden. Das Reagenzglas mit der Apparatur wird in ein mit Wasser gefülltes 1-Liter-Becherglas getaucht. Der Reagenzglasboden muss sich etwa 25 mm über dem Becherglasboden befinden. Das Niveau des Wassers muss den oberen Teil der Hülse (*A*) erreichen. Ein Rührer sorgt für eine gleichmäßige Temperatur im Wasserbad.

Ausführung: Die Probe wird wie in der Monographie der Substanz angegeben vorbereitet. Der Nippel wird vollständig mit der ungeschmolzenen, zu prüfenden Substanz gefüllt. Mit einem Spatel wird der Substanzüberschuss an beiden Enden des Nippels abgestrichen. Die Hülsen (*A*) und (*B*) werden zusammengesraubt und der Nippel bis zu den Sperrstiften in die Hülse (*B*) eingeschoben. Die durch das Thermometer ausgestoßene Substanz an der Nippelöffnung wird mit einem Spatel abgestrichen. Die Apparatur wird, wie zuvor beschrieben, in das Wasserbad gehängt. Das Wasserbad wird so erwärmt, dass von etwa 10 °C unterhalb des zu erwartenden Tropfpunkts an die Temperatur um etwa 1 °C je Minute steigt. Die Temperatur wird abgelesen, wenn der erste Tropfen der geschmolzenen Substanz vom Nippel abfällt. Die Bestimmung wird mindestens 3-mal mit jeweils einer neuen Probe durchgeführt. Die einzelnen Werte dürfen um höchstens 3 °C voneinander abweichen. Als Tropfpunkt gilt der Mittelwert der 3 Bestimmungen.(18)

Zu Beginn überlegte ich, in welchem Bereich sich der Tropfpunkt in etwa befindet. Dafür recherchierte ich die Inhaltstoffe, und ob es für ähnliche Polyäthylenglycolgemische

Informationen bezüglich Tropfpunktbestimmungen gibt. Im Hagers Handbuch fand ich für ein Polyäthylenglycolstearat einen Tropfpunkt zwischen 26 und 31 °C. Da das Schmelzen der Salbeninhaltsstoffe der Polyäthylenglycolsalbe bei 65 °C erfolgt, erwarte ich den Bereich des Tropfpunktes zwischen 40 und 60 °C. Ich bestimme für eine Charge jeweils 3 Werte. In Teil A dieser Arbeit erwähnte ich, dass wir nur 1 Charge zur Überprüfung erhielten und weitere Chargen, um qualitativ aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, selbst anfertigten. Die Zubereitung der Salben und die Durchführung der Bestimmung des Tropfpunktes der 3 selbst angefertigten Chargen wurden nicht von mir erarbeitet, die Ergebnisse sollten hier jedoch der Vollständigkeit halber erwähnt sein.

Ergebnis:

Chargennummer	Tropfpunkt	Mittelwert
16119408-002	52,5 – 53,0/52,5/52,5	52,5
19042017-001	49,5/51,5/51,5	50,83
19042017-002	53,0/50,5/52,5	52,0
19042017-003	49,5/50,0/50,5	49,83

Da die gemessenen Werte zwischen 49 und 53 °C liegen, schlagen wir als Spezifikation für den Tropfpunkt dieser Salbe 48,0 bis 54,0 vor.

2 Unguentum leniens

2.1 Reinheitsprüfungen

2.1.1 Säurezahl

Für die Säurezahl im ÖAB wird auf die Säurezahl Ph. Eur. 2.5.1. verwiesen.(19) Daher erarbeite ich diese nach der Vorschrift des Ph. Eur.

Säurezahl:

Die Säurezahl (SZ) gibt an, wie viel Milligramm Kaliumhydroxid zur Neutralisation der in 1 g Substanz vorhandenen freien Säuren notwendig sind.

10,00 g oder die jeweils vorgeschriebene Menge der zu prüfenden Substanz (m g) werden in 50 ml einer Mischung gleicher Volumteile Ethanol 96 % *R* und Petroläther *R3*, falls erforderlich unter Erhitzen auf etwa 90 °C, gelöst. Die Lösungsmittelmischung wird, falls nichts anderes vorgeschrieben ist, zuvor mit Kaliumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) oder Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) unter Zusatz von 0,5 ml Phenolphthalein-Lösung *R1* neutralisiert.

Die Lösung wird mit Kaliumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) oder mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) titriert, bis die Rosafärbung mindestens 15 s lang bestehen bleibt (n ml Maßlösung). Falls die Lösung zum Lösen der Substanz erhitzt wurde, wird die Temperatur während der Titration bei etwa 90 °C gehalten.(20)

Die Phenolphthalein-Lösung *R1* (1%) und die Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) werden nach Ph. Eur. zubereitet. Die Titerstellung der Natriumhydroxid-Lösung erfolgt nach der Vorschrift des USP mit Kaliumhydrogenphthalat (Gehalt 99,96%).

204,22 mg Kaliumhydrogenphthalat = 1 ml NaOH (1 mol · l⁻¹) titriert gegen Phenolphthalein-Lösung *R1*.(14)

3 Messwerte im Bereich von 30 – 90 % des Bürettenvolumens werden vorgenommen, in etwa 90 %, 50 % und 10 %.

Den Soll-Verbrauch benötigt man für die Formel der Titerberechnung und ergibt sich aus folgender Formel.(14) (N= theoretischer Titer)

$$N = (\text{g Na}_2\text{CO}_3) / (0.0265 \cdot \text{ml NaOH - Lösung})$$

Formel für die Titerberechnung:

$$c \cdot V = \check{c} \cdot t \cdot V$$

Ergebnis:

KHC ₈ H ₄ O ₈ in mg	Vist in ml	Vsoll in ml	Titer
185,28 mg	9,029	9,072569	1,0044
106,30 mg	5,2020	5,205171	1,0002
68,31 mg	3,3290	3,344922	1,0044

Berechnug für die Säurezahl:

$$SZ = (5,611 \cdot n)/m$$

Ergebnis:

Chargennummer	Einwaage in g	V in ml	Säurezahl	Mittelwert
16119408-001	10,78	2,669	1,393	1,4
	10,345	2,596	1,412	
16119408-017	9,9585	2,501	1,417	1,4
	10,0034	2,555	1,441	
16119408-018	10,0462	2,531	1,419	1,7
	10,0667	2,373	1,328	

Die Spezifikation für die Säurezahl liegt laut ÖAB zwischen 1,3-3,6. Der Mittelwert ergibt bei uns eine Säurezahl von 1,4 – 1,7 und liegt somit innerhalb der Spezifikation.

2.1.2 Verseifungszahl

Für die Verseifungszahl steht im ÖAB der Verweis auf die Verseifungszahl Ph. Eur. 2.5.6.(13) Somit erfolgt die Überprüfung nach dieser Vorschrift.

Verseifungszahl:

Die Verseifungszahl (VZ) gibt an, wie viel Milligramm Kaliumhydroxid zur Neutralisation der freien Säuren und zur Verseifung der Ester von 1 g Substanz notwendig sind. Falls nicht anders vorgeschrieben, werden zur Bestimmung die angegebenen Einwaagen verwendet (Ph. Eur. Vol. 8). Die vorgeschriebene Menge Substanz (m g) wird in einem 250-ml-Kolben aus Borosilicatglas mit aufsetzbarem Rückflusskühler mit 25,0 ml

ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung ($0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und einigen Glasperlen versetzt. Der Rückflusskühler wird aufgesetzt und, falls nichts anderes vorgeschrieben ist, die Mischung 30 min lang zum Rückfluss erhitzt. Nach Zusatz von 1 ml Phenolphthalein-Lösung *R1* wird die noch heiße Lösung sofort mit Salzsäure ($0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert (n_1 ml Salzsäure ($0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)).

Unter gleichen Bedingungen wird ein Blindversuch durchgeführt (n_2 ml Salzsäure ($0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)).(21)

Einstellen der Salzsäure ($0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$):

Die Einstellung erfolgt wie unter „Salzsäure ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)“, unter Verwendung von 0,100 g Natriumcarbonat RV, gelöst in 20 ml Wasser *R*.

Einstellung Salzsäure ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$): 1,000 g Natriumcarbonat RV wird in 50 ml Wasser *R* gelöst. Nach Zusatz von 0,1 ml Methylorange-Lösung *R* wird mit der Salzsäure bis zur beginnenden Farbänderung nach Gelblich-Rot titriert, 2 min lang zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen die wieder gelb gefärbte Lösung bis zum Farbumschlag nach gelblich-rot titriert.

1 ml Salzsäure ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) entspricht 53,00 mg Na_2CO_3 bei einer 1 molaren, da wir 0,5 molar sind: 1 ml Salzsäure entspricht somit 26,5 mg Na_2CO_3 .(22)

Methylorangelösung *R*: 0,1 g Methylorange *R* in 80 ml Aqua purificata *R* gelöst und mit 20 ml Ethanolum 96% *R* versetzt. Eignungsprüfung nach Ph. Eur.: entspricht.

Es werden etwa 30 – 90 % des Zylindervolumens (100 mg – 450 mg für eine 20 ml Bürette) für die Einwaage der Urtitersubstanz (Natriumcarbonat) eingewogen. In 25 ml Aqua purificata *R* gelöst und mit 0,1 ml Methylorangelösung *R* gegen HCl ($0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert bis zum Farbumschlag auf rötlich gelb. Dann 2 Minuten zum Sieden erhitzen bis sich die Lösung wieder gelb färbt. Daraufhin abkühlen lassen und weiter titrieren bis zum Farbumschlag auf rötlich-gelb (in Anlehnung an das Ph. Eur.)

Den Soll-Verbrauch benötigt man für die Formel der Titerberechnung und ergibt sich aus folgender Formel:(14) (N= theoretischer Titer)

$$N = (\text{g Na}_2\text{CO}_3) / (0.0265 \cdot \text{ml HCl Lösung})$$

Formel für die Titerberechnung:

$$c \cdot V = \check{c} \cdot t \cdot V$$

Ergebnis:

Na ₂ CO ₃ Einwaage in mg	Vist in ml	Vsoll in ml	Titer
238,18 mg	8,9950	8,9879245	0,9989
193,34 mg	7,3020	7,295849	0,9989
111,39 mg	4,2060	4,2033962	0,9991

Berechnung der Verseifungszahl: $VZ = 28,5(n_1 - n_2)/m$

Ergebnis:

Chargennummer	Einwaage in g	V in ml	VBlind ml	VZ	x VZ
16119408-001	2,79	10,621	25,08	145,2	146
	2,85	10,244		145,91	
16119408-017	2,709	11,129	24,982	144,008	144
	2,69	11,204		144,212	
16119408-018	2,492	12,346	24,874	141,269	142
	2,699	11,321		142,705	

Der Mittelwert für die Verseifungszahl liegt zwischen 142 - 146. Die Spezifikation laut ÖAB zwischen 140 – 150 mit 2,00 g Substanz bestimmt. Somit entspricht die Methode auch mit der Vorschrift des Ph. Eur.

2.1.3 Iodzahl

Die Bestimmung der Iodzahl wird im Allgemeinen Teil des ÖAB nicht erwähnt, somit erfolgt die Bestimmung mit der Vorschrift des Ph. Eur.

Iodzahl:

Die Iodzahl (IZ) gibt an, wie viel Gramm Halogen, berechnet als Iod, von 100 g Substanz unter den beschriebenen Bedingungen gebunden werden.

Wenn die anzuwendende Methode in der Monographie nicht vorgeschrieben ist, muss die Methode A angewendet werden. Bei einem Wechsel von Methode A zu Methode B muss eine Validierung durchgeführt werden.(23)

Methode A

Falls nichts anderes vorgeschrieben ist, werden zur Bestimmung die in der Tabelle des Ph. Eur. angegebenen Einwaagen verwendet. Die zu erwartende Iodzahl liegt bei 57 – 68 somit schreibt das Ph. Eur. eine Einwaage von etwa 0,25 g vor.

Die vorgeschriebene Menge Substanz (m g) wird in einem zuvor getrockneten oder in einem mit Essigsäure 99 % R ausgespülten 250-ml-Iodzahlkolben in 15 ml Chlorform R gelöst, falls nichts anderes vorgeschrieben ist. Der Lösung werden langsam 25,0 ml Iodmonobromid-Lösung R zugesetzt. Der Kolben wird verschlossen und, falls nichts anderes vorgeschrieben ist, 30 min lang im Dunkeln unter häufigem Umschütteln aufbewahrt. Nach Zusatz von 10 ml einer Lösung von Kaliumiodid R ($100 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) und 100 ml Wasser R wird die Mischung unter kräftigem Umschütteln mit Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert, bis die Gelbfärbung fast verschwunden ist. Nach Zusatz von 5 ml Stärke-Lösung R wird die Titration tropfenweise bis zum Verschwinden der Blaufärbung fortgesetzt (n_1 ml Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)). Unter gleichen Bedingungen wird ein Blindversuch durchgeführt (n_2 ml Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)).(23)

Herstellen der benötigten Lösungen nach Ph. Eur.:

Kaliumbromat-Lösung ($0,033 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$):

5,5670 g Kaliumbromat RV werden in Wasser zu 1000 ml gelöst. Dafür muss ich Kaliumbromat RV herstellen: Kaliumbromat R wird aus siedendem Wasser R umkristallisiert. Die Kristalle werden gesammelt und bei $180 \text{ }^\circ\text{C}$ bis zur Massekonstanz getrocknet. Ich nahm etwa 10 g in 100 ml H_2O .(24)

Das verwendete Wägeschälchen wog ich zu Beginn. Nach 48 h im Trockenschrank erhielt ich Kaliumbromat RV: 3,6408 g. Davon wiege ich 2,79042 g ein und bereite die Lösung auf 500 ml (die Hälfte der angegebenen Menge, da es ausreichend ist). Der Titer für diese Lösung ergibt sich durch folgende Formel: $F = 0,1796 \cdot e$

Ich muss es mit 2 multiplizieren, da wir nur die halbe Menge eingewogen haben.

Titer für die Kaliumbromatlösung: 1,00232

Kaliumiodid-Lösung R : Eine Lösung von Kaliumiodid R ($166 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$)

Stärke-Lösung R:

1,0 g lösliche Stärke R wird mit 5 ml Wasser R angerieben; die Mischung wird unter Rühren in 100 ml siedendes Wasser R gegeben, das 10 mg Quecksilber (II)-iodid R enthält. Daher wiege ich 1,04 g Stärke und 10,956 mg Quecksilber(II)-iodid ein. Vor jedem Gebrauch des Reagenzes ist die Empfindlichkeitsprüfung durchzuführen.

Empfindlichkeitsprüfung: Eine Mischung von 1 ml Stärke-Lösung, 20 ml Wasser R, etwa 50 mg Kaliumiodid R und 0,05 ml Iod-Lösung R 1 muss blau gefärbt sein. Entspricht.

Iod-Lösung R:

10,0 ml Iod-Lösung ($0,05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) werden mit 0,6 g Kaliumiodid R versetzt und mit Wasser R zu 100,0 ml verdünnt. Unmittelbar vor Gebrauch herzustellen.

Iodmonobromid-Lösung R:

20 g Iodmonobromid R werden in Essigsäure 99 % R zu 1000 ml gelöst. Da wir keine 1000 ml benötigen stelle ich aliquot weniger her und wiege 2 g ein auf 100 ml.

Einstellen der Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$):

10,0 ml Kaliumbromat-Lösung ($0,033 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) werden mit 40 ml Wasser R, 10 ml Kaliumiodid-Lösung R sowie 5 ml Salzsäure R1 versetzt und mit der Natriumthiosulfat-Lösung titriert. Gegen Ende der Titration wird 1 ml Stärke-Lösung R zugesetzt.(25)

Ich wähle 3 unterschiedliche Einwaagen im Bereich von 30 – 90 % des Zylindervolumens der Bürette und entnehme die Kaliumbromat-Lösung mit einem Handystep.

Der Titer für die Natriumthiosulfat-Lösung ergibt sich aus folgender Formel:

$$t(\text{KBrO}_3) \cdot V(\text{KBrO}_3) \cdot c(\text{KBrO}_3) \cdot Z(\text{KBrO}_3) \\ V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \cdot 0,1$$

t= Berechneter Titer Kaliumbromat-Lösung 1,00232

c= Konzentration von Kaliumbromat-Lösung 0,0333

Ergebnis:

KBrO ₃ Einwaage in ml	VNa ₂ S ₂ O ₃ ml	Titer
3,0 ml	6,0140 ml	0,99898671
5,0 ml	10,0260 ml	0,98972352
2,0 ml	4,0120 ml	0,99832271

Kaliumiodid-Lösung ($100\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$) nach Ph. Eur. herstellen für die Bestimmung der Iodzahl. Ich benötige 30 ml daher bereite ich 10 g in 100 ml.

Da die Spezifikation des ÖAB für die Iodzahl zwischen 57 – 68 liegt sollte die Einwaage um die 0,25 g liegen.

Formel zum Berechnen der Iodzahl: $1,269 \cdot (n_2 - n_1) / m \text{ (g)}$

Ergebnis:

Chargennummer	Einwaage in g	V in ml	Iodzahl	Mittelwert
16119408-001	0,2461	32,188	62,614	63
	0,3054	29,216	62,801	
16119408-017	0,2616	34,050	57,002	58
	0,2528	34,100	58,753	
16119408-018	0,24695	34,6660	57,206	58
	0,25279	34,2720	57,870	

Mit der Vorschrift des Ph. Eur. liegt die Iodzahl innerhalb der Spezifikation des ÖAB.

2.1.4 Peroxidzahl

Das ÖAB verweist auf die Peroxidzahl Ph. Eur. 2.5.5:

Die Peroxidzahl (POZ) gibt die Peroxidmenge in Milliäquivalenten aktivem Sauerstoff an, die in 1000 g Substanz, gemäß den nachfolgenden Methoden bestimmt, enthalten ist. Wenn die anzuwendende Methode in der Monographie nicht vorgeschrieben ist, muss die Methode A angewendet werden. Bei einem Wechsel von der Methode A zur Methode B muss eine Validierung durchgeführt werden.

Da keine Methode vorgeschrieben wurde: *Methode A*:

In einen 250-ml-Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen werden 5,00 g Substanz (m g) eingewogen und in 30 ml einer Mischung von 2 Volumteilen Chloroform *R* und 3 Volumteilen Essigsäure 99 % *R* unter Schütteln gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz

von 0,5 ml gesättigter Kaliumiodid-Lösung *R* genau 1 min lang geschüttelt, dann mit 30 ml Wasser *R* versetzt und langsam unter ständigem kräftigem Schütteln mit Natriumthiosulfat-Lösung ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert, bis die Gelbfärbung fast verschwunden ist. Nach Zusatz von 5 ml Stärke-Lösung *R* wird die Titration unter kräftigem Schütteln bis zum Verschwinden der Färbung fortgesetzt (n_1 ml Natriumthiosulfat-Lösung ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)). Unter gleichen Bedingungen wird ein Blindversuch durchgeführt (n_2 ml Natriumthiosulfat-Lösung ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)). Hierfür dürfen höchstens 0,1 ml Natriumthiosulfat-Lösung ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) verbraucht werden.(26)

Herstellen der benötigten Lösungen nach Ph. Eur.:

Kaliumiodid-Lösung, gesättigte *R*:

Gesättigte Lösung von Kaliumiodid *R* in kohlendioxidfreiem Wasser *R*. Die Lösung muss gesättigt bleiben (Anwesenheit nichtgelöster Kristalle). *Eignungsprüfung*: 0,5 ml Lösung werden mit 30 ml einer Mischung von 2 Volumteilen Chloroform *R* und 3 Volumteilen Essigsäure 99 % *R* sowie mit 0,1 ml Stärke-Lösung *R* versetzt. Höchstens 0,05 ml Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) dürfen bis zum Verschwinden einer eventuell auftretenden Blaufärbung verbraucht werden. Lagerung: vor Licht geschützt.

Kaliumbromat-Lösung ($0,033 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$):

5,5670 g Kaliumbromat RV werden in Wasser *R* zu 1000,0 ml gelöst. Kaliumbromat *R* wird aus siedendem Wasser *R* umkristallisiert. Die Kristalle werden gesammelt und bei $180 \text{ }^\circ\text{C}$ bis zur Massekonstanz getrocknet.

Kaliumiodid-Lösung *R*: Eine Lösung von Kaliumiodid *R* ($166 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$)

Stärke-Lösung *R*:

1,0 g lösliche Stärke *R* wird mit 5 ml Wasser *R* angerieben; die Mischung wird unter Rühren in 100 ml siedendes Wasser *R* gegeben, das 10 mg Quecksilber(II)-iodid *R* enthält. Vor jedem Gebrauch des Reagenzes ist die Empfindlichkeitsprüfung durchzuführen. *Empfindlichkeitsprüfung*: Eine Mischung von 1 ml Stärke-Lösung, 20 ml Wasser *R*, etwa 50 mg Kaliumiodid *R* und 0,05 ml Iod-Lösung *R*1 muss blau gefärbt sein.

Iod-Lösung *R*1:

10,0 ml Iod-Lösung ($0,05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) werden mit 0,6 g Kaliumiodid *R* versetzt und mit Wasser *R* zu 100,0 ml verdünnt. Unmittelbar vor Gebrauch herzustellen.

Einstellen der Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) (Hier: $0,01 \text{ mol/l}$)

10,0 ml Kaliumbromat-Lösung ($0,033 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) werden mit 40 ml Wasser *R*, 10ml Kaliumiodid-Lösung *R* sowie 5 ml Salzsäure *R1* versetzt und mit der Natriumthiosulfat-Lösung titriert. Gegen Ende der Titration wird 1 ml Stärke-Lösung *R* zugesetzt.

3 unterschiedliche Einwaagen der Kaliumbromatlösung im Bereich von 30 – 90 % des Zylindervolumens der Bürette werden mit dem Handstep eingewogen.

Der Titer für die Natriumthiosulfatlösung ergibt sich aus folgender Formel:

$$\frac{t(\text{KBrO}_3) \cdot V(\text{KBrO}_3) \cdot c(\text{KBrO}_3) \cdot Z(\text{KBrO}_3)}{V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \cdot 0,01}$$

t= Berechneter Titer Kaliumbromat-Lösung 1,00232

c= Konzentration von Kaliumbromat-Lösung 0,0333

Ergebnis:

KBrO ₃ Einwaage in ml	VNa ₂ S ₂ O ₃ ml	Titer
0,3 ml	6,0590 ml	0,99156727
0,6 ml	12,1220 ml	0,99124007
0,9 ml	18,1410 ml	0,99353499

Formel zum Berechnen der Peroxidzahl: $\text{POZ} = (10 \cdot (n_1 - n_2)) / m$

Ergebnis:

Chargennummer	Einwaage in g	V in ml	Peroxidzahl	Mittelwert
16119408-001	5,24	0,449	0,857	1
	4,931	0,41	0,8315	
16119408-017	4,932	0,5570	1,087	1
	4,981	0,5620	1,087	
16119408-018	4,9920	2,3510	4,535	5
	4,9532	2,4290	4,722	

Die Spezifikation des ÖAB für die Säurezahl lautet max. 20. Die überprüften Chargen liegen alle innerhalb der Spezifikation.

2.1.5 Tropfpunkt

Tropfpunkt nach Ph. Eur. 2.2.17: Vorschrift siehe Polyäthylenglycolsalbe.

Meine Überlegungen: Da der Tropfpunkt von Cera lanæ cum aqua bei 40 bis 48 °C und von Erdnussöl bei 42 bis 43 °C liegt, vermute ich diesen bei der Kühlsalbe im Bereich von etwa 40 °C.

Ergebnis:

Chargennummer	Tropfpunkt	Mittelwert
16119408-001	41,5/40,5/41,0	41,0
16119408-017	30,5/32,0/30,0	30,8
16119408-018	41,0,5/41,5/40,5	41,2

Der Tropfpunkt für die Kühlsalbe wird hier zum ersten Mal beschrieben und da sich die Werte zwischen 30 und 41,5 °C bewegen, schlage ich für den Tropfpunkt eine Spezifikation von: 30 bis 43 °C vor.

3 Glyzerinzäpfchen

3.1 Aussehen des Arzneimittels

Ich hatte Glyzerinzäpfchen von 2 Firmen zur Verfügung, und es war erstaunlich wie unterschiedlich diese trotz gleicher Herstellungsvorschrift schon im Aussehen waren. Von der einen Firma waren die Zäpfchen milchig weiß und von der anderen durchscheinend weiß.

3.2 Identitätsnachweise

3.2.1 Stearinsäure

Etwa 1 g Glyzerinzäpfchen (im neuen Monographietext Zäpfchenmasse) wird unter Erwärmen in 50 ml Wasser gelöst. Versetzt man 10 ml der Lösung mit 1 ml verdünnter Schwefelsäure (R) (Schwefelsäure 10% R), so scheidet sich Stearinsäure als weißer, flockiger Niederschlag ab.(27)

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	Ergebnis
Rösch	1g	16119408-010	ok
Rösch	2g	16119408-011	ok
Rösch	3g	16119408-012	ok
Sanova	1g	16119408-014	ok
Sanova	2g	16119408-015	ok
Sanova	3g	16119408-016	ok

Anmerkung: Sanova leichter löslich, schäumt ein wenig mit Schwefelsäure.

3.2.2 Glyzerin

1. Filtriert man den bei der vorhergehenden Prüfung erhaltenen Niederschlag ab und versetzt 5 ml des Filtrates mit 1 ml Kupfersulfatlösung (R) und 2 ml verdünnter Natriumhydroxydlösung (R), so entsteht eine tiefblau gefärbte Lösung, die sich beim Kochen nicht verändert.(27)

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	Ergebnis
Rösch	1g	16119408-010	blau/grau
Rösch	2g	16119408-011	blau/grau
Rösch	3g	16119408-012	blau/grau
Sanova	1g	16119408-014	blau
Sanova	2g	16119408-015	blau
Sanova	3g	16119408-016	blau

Anmerkung: Die Zäpfchen von Rösch werden beim kochen blau/grau und wenn sie abgekühlt sind wieder blau. Auch die fertigen Zäpfchen sind milchiger als die von Sanova.

2. Erhitzt man etwa 0,5 g Glyzerinzäpfchen mit 2 g Kaliumhydrogensulfat (R), so verkohlt es, wobei sich stechend riechende Dämpfe von Akrolein entwickeln, die ein mit Neßlers Reagens R befeuchtetes Filtrierpapier schwärzen.(27)

Zubereitung des Neßlers Reagens R nach Ph. Eur.:

Alkalische Kaliumquecksilberchloridlösung: 11 g Kaliumiodid und 15 g Quecksilber(II)-iodid R werden in Wasser R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser R zu 100 ml verdünnt. Unmittelbar vor Gebrauch wird 1 Volumenteil dieser Lösung mit 1 Volumenteil einer Lösung von Natriumhydroxid R ($250 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) gemischt.(28)

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	Ergebnis
Rösch	1g	16119408-010	ok
Rösch	2g	16119408-011	ok
Rösch	3g	16119408-012	ok
Sanova	1g	16119408-014	ok
Sanova	2g	16119408-015	ok
Sanova	3g	16119408-016	ok

Anmerkung: Die Zäpfchen von Sanova verkohlen viel luftiger und nicht so patzig schaumig wie die Zäpfchen von Rösch.

3.2.3 Natrium

Der Nachweis für Natrium nach ÖAB mittels Flammenfärbung soll ausgetauscht werden. Als erster Versuch war naheliegend, den Natrium Nachweis des Ph. Eur. anzuwenden.

Ph. Eur. 2.3.1 Identitätsreaktionen auf Ionen und funktionelle Gruppen – Natrium:

Eine Lösung von 0,1 g Substanz in 2 ml Wasser *R* wird oder 2 ml der vorgeschriebenen Lösung werden verwendet. Die Lösung wird mit 2 ml einer Lösung von Kaliumcarbonat *R* ($150 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) versetzt und zum Sieden erhitzt. Dabei bildet sich *kein Niederschlag*. Nach Zusatz von 4 ml Kaliumhexahydroxoantimonat(V)-Lösung *R* wird die Mischung erneut zum Sieden erhitzt. Wird die Mischung in einer Eis-Wasser-Mischung gekühlt und, falls erforderlich, die Innenwand des Reagenzglases mit einem Glasstab gerieben, entsteht ein *dichter, weißer Niederschlag*.(29)

Kaliumhexahydroxoantimonat(V)-Lösung *R*:

2 g Kaliumhexahydroxoantimonat(V) *R* werden in 95 ml heißem Wasser *R* gelöst. Anschließend wird die Lösung schnell abgekühlt und eine Lösung von 2,5 g Kaliumhydroxid *R* in 50 ml Wasser *R* und 1 ml verdünnte Natriumhydroxid-Lösung *R* zugeetzt. Nach 24 h wird die Mischung filtriert und das Filtrat mit Wasser *R* zu 150 ml verdünnt.

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	Auswertung
Rösch	1g	16119408-010	1nok 2ok
Rösch	2g	16119408-011	1nok 2ok
Rösch	3g	16119408-012	1nok 2ok
Sanova	1g	16119408-014	1ok 2ok
Sanova	2g	16119408-015	1ok 2ok
Sanova	3g	16119408-016	1ok 2ok

Da die Zäpfchen von der Firma Rösch sich beim Lösen schon nicht klar lösen und somit nicht klar ist, ob dies schon als Niederschlag gewertet werden kann, ist diese Methode nicht anwendbar. In der Pharmakopoeae Helvetica wird eine Prüflösung durch leichtes

Erwärmen der Zäpfchenmasse hergestellt. In Anlehnung daran werde ich die Prüflösung die für den Stearinsäurenachweis hergestellt wird für den Natriumnachweis verwenden. Ergebnis: Die Zäpfchen lösen sich nicht klar.

Im Amerikanischen Arzneibuch (USP) wird Natrium in der Monographie von Glycerin Suppositorien mittels Natriumcarbonat nachgewiesen. Wir überprüften die Zäpfchen auch mit dieser Methode.

1 g Dinatriumtetraborat·10·H₂O R wird in 100 ml Wasser gelöst und mit 25 Tropfen Phenolphthalein R1 vermennt. 0,5 ml dieser Lösung bringt man in ein Reagenzglas und versetzt diese mit 2 Tropfen der zuvor gelinde geschmolzenen Zäpfchenmasse. Die rosa Färbung der Lösung wird farblos und bei Erwärmen wieder rosa.(30)

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	Auswertung
Rösch	1g	16119408-010	ok
Rösch	2g	16119408-011	ok
Rösch	3g	16119408-012	ok
Sanova	1g	16119408-014	ok
Sanova	2g	16119408-015	ok
Sanova	3g	16119408-016	ok

Da diese Methode gute Ergebnisse erzielt werden wir für den Natriumnachweis im neuen Monographievorschlag die Vorschrift des USP übernehmen.

3.3 Reinheitsprüfungen

3.3.1 Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen

Vorschrift ÖAB Monographie Glycerinzäpfchen:

Eine Lösung von 1 g Glycerinzäpfchen in 10 ml warmem Alkohol (R) muß auf Zusatz von 2 Tropfen Phenolphthaleinlösung (I) farblos bleiben und sich bei darauffolgendem Zusatz von 0,20 ml 0,1 n Natriumhydroxydlösung (T) rot färben.(27)

Da dieses die alte Vorschrift des ÖAB ist und hier Phenolphthalein I mit 70% Alkohol hergestellt wird, vergleiche ich die Ergebnisse mit einer selbst hergestellten Phenolphthaleinlösung I laut ÖAB und einer Phenolphthalein Lösung R1 von Ph. Eur. Um die Prüfmethode auf die Phenolphthaleinlösung R1 des Ph. Eur. umstellen zu können.

Phenolphthaleinlösung I ÖAB:

1 g Phenolphthalein wird in verdünntem Alkohol (R) zu 100 ml gelöst.

Alkohol, verdünnter: Siehe ÖAB.-Monographie Ethanol 70%

Herstellung laut Monographie: Ethanol 96% 665 g und Gereinigtes Wasser 335 g.(31)

Phenolphthaleinlösung R1 Ph. Eur.:

10 g Phenolphthalein R werden in 1000 ml Ethanol 96 % R gelöst.(32)

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	ÖAB	Ph. Eur.
Rösch	1g	16119408-010	ok	ok
Rösch	2g	16119408-011	ok	ok
Rösch	3g	16119408-012	ok	ok
Sanova	1g	16119408-014	ok	ok
Sanova	2g	16119408-015	ok	ok
Sanova	3g	16119408-016	ok	ok

Der Nachweis generiert das gleiche qualitative Ergebnis mit dem Indikator des Ph. Eur. Daher wird in dem neuen Monographietext die Bezeichnung des Phenolphthaleins ersetzt. Überlegenswert wäre auch das Ändern der Farbbezeichnung, da es eher pink/rosa ist als rot.

3.3.2 Aldehyde und Akrolein

In einer weißen Porzellanschale löst man etwa 1 mg Piperazinhydrat (R) in 2 Tropfen Wasser und fügt 2 Tropfen Natriumnitroprussiatlösung (R) hinzu. Versetzt man hierauf mit 1 Tropfen einer Lösung von 0,1 g Glycerinzäpfchen in 1 ml Wasser, so darf innerhalb von 3 Minuten keine blaue oder blaugraue Färbung auftreten.(27)

Natriumnitroprussiat: Siehe Ph. Eur.: Natriumpentacyanonitrosylferrat *R*.

Natriumnitroprussiatlösung (R) (5%ig): 5 g Natriumnitroprussiat *R* werden in Wasser zu 100 ml gelöst. Bei Bedarf frisch zu bereiten.(33) Für diese Lösung gibt es keine Vorschrift im Ph. Eur., darum werde ich sie zum neuen Monographietext ergänzen.

Ergebnis:

Firma	Zäpfchengröße	Probennummer	Auswertung
Rösch	1 g	16119408-010	ok
Rösch	2 g	16119408-011	ok
Rösch	3 g	16119408-012	ok
Sanova	1 g	16119408-014	ok
Sanova	2 g	16119408-015	ok
Sanova	3 g	16119408-016	ok

Die Ergebnisse sind eindeutig und der Test qualitativ auf jeden Fall aussagekräftig.

3.4 Gehaltsbestimmung für Glycerin

Vorschrift ÖAB:

0,2000 g Glycerinzäpfchen werden in 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung versetzt man mit 1 ml verdünnter Schwefelsäure (R), filtriert und wäscht den Rückstand mit Wasser aus. Filtrat und Waschwasser vereinigt man, erhitzt zum Sieden und titriert mit 0,1 n Natriumhydroxydlösung (T) gegen Phenolphthalein (I) als Indikator bis zum Farbumschlag. Dann verdünnt man die Lösung in einem Meßkolben auf 100,0 ml. 50,00 ml dieser Lösung versetzt man mit 50,00 ml Natriumperjodatlösung (R) und läßt 15 Minuten lang stehen. Hierauf fügt man 5 ml Propylenglykollösung (R) hinzu und titriert nach Zusatz von 10 Tropfen Phenolphthaleinlösung (I) mit 0,1 n Natriumhydroxydlösung (T).

Eine zweite Bestimmung führt man in gleicher Weise, ohne die zu untersuchende Substanz, als Blindprobe aus.

Die Differenz der bei den beiden Titrationen verbrauchten Anzahl ml 0,1 n Natriumhydroxydlösung muß für die angegebene Menge 8,47 ml bis 9,01 ml betragen, entsprechend einem Gehalt an wasserfreiem Glycerin von 78,0–83,0%.

1 ml 0,1 n Natriumhydroxydlösung entspricht 9,210 mg $C_3H_8O_3$.(27)

Hier ersetze ich ebenfalls Phenolphthalein I des ÖAB durch Phenolphthalein R1 des Ph. Eur. und auch die Reagentien und die Maßlösung werden überprüft und angepasst.

Einstellen der 0,1 n NaOH-Lösung für die Titration:

204,22 mg Kaliumhydrogenphthalat entspricht 1 ml NaOH ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert gegen Phenolphthalein-Lösung R1.(14) 3 Messwerte im Bereich von 90%-30% des Bürettenvolumens werden vorgenommen. Die Endpunktbestimmung erfolgt wie in der Gehaltsbestimmung beschrieben für die die NaOH-Lösung verwendet wird. (Bis zum Farbumschlag)

Den Soll-Verbrauch benötigt man für die Formel der Titerberechnung und ergibt sich aus folgender Formel:(14) (N= theoretischer Titer)

$$N = (\text{g Na}_2\text{CO}_3) / (0.0265 \cdot \text{ml NaOH - Lösung})$$

Formel für die Titerberechnung:

$$c \cdot V = \check{c} \cdot t \cdot V$$

Ergebnis:

Einwaage	Vist	Vsoll	Titer
188,94 mg	9,2270 ml	9,25178729 ml	1,00268634
116,27 mg	5,6800 ml	5,6933699 ml	1,00235386
65,75 mg	3,2120 ml	3,21956713 ml	1,00235589

Lösungen für die Gehaltsbestimmung nach Ph. Eur.:

Natriumperiodat-Lösung R:

1,07 g Natriumperiodat R auf 100 ml mit Wasser R. Vor Licht geschützt. Für insgesamt 13 Bestimmungen benötige ich 650 ml daher 10,7 g auf 1000 ml.

Propylenglycollösung R: 50 Vol%: 50 ml Propylenglycol R auf 100 ml mit Wasser R.

Für jede Chargennummer bereite ich 2 Einwaagen um sicher zu stellen, dass das Ergebnis qualitativ entspricht. Den Differenzverbrauch rechne ich mal 2 und dann mal 9,210 damit ich die Menge an Glycerin in dem eingewogenen Anteil der Zäpfchenmas-

se erhalte. Dadurch kann ich dann den Anteil an Glycerin im Zäpfchen in Prozent berechnen. Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung folgen in nachstehender Tabelle.

Ergebnis:

Probennummer	Firma	Einw. g	V1 ml	V2 ml	Diff. ml	Gehalt %
16119408-010	Rösch 1 g	0,20041	22,420	13,770	8,65	79,50
		0,20038	22,6110	13,9410	8,67	79,699
16119408-011	Rösch 2 g	0,20014	21,9910	13,3010	8,69	79,79
		0,20042	22,9260	14,2360	8,69	79,86
16119408-012	Rösch 3 g	0,20042	22,8990	14,1990	8,70	79,95
		0,20018	21,9990	13,2990	8,70	80,05
16119408-014	Sanova 1 g	0,20042	22,4910	13,6820	8,809	80,96
		0,20012	22,4870	13,6770	8,81	81,09
16119408-015	Sanova 2 g	0,20049	22,4960	13,6870	8,809	80,93
		0,20001	22,4840	13,6740	8,81	81,136
16119408-016	Sanova 3 g	0,20072	22,4060	13,5560	8,85	81,216
		0,20058	22,3990	13,5490	8,85	81,273
Blindprobe			22,5730	0,0010		

Die Spezifikation im ÖAB für den Gehalt an Glycerin liegt bei 78 bis 83 %. In den Datenblättern der Firma Sanova steht bei den jeweiligen Chargen noch genauer der Gehalt an Glycerin für die 1 g und 2 g mit 80 % und bei den 3 g mit 80,4 %. Die Firma Rösch hat in dieser Hinsicht keine Angaben gemacht. Da das Ergebnis der Überprüfung zeigt, dass alle innerhalb der Spezifikation des ÖAB liegen, entsprechen somit alle Chargen den qualitativen Anforderungen.

4 Aromatische Tinktur

4.1. Identität

Entwicklung eines Identitätsnachweis mittels Dünnschichtchromatographie

In der geltenden Fassung des ÖAB ist für die Tinktur als Identitätsnachweis eine Mischung mit Wasser und eigenartiger Geruch beschrieben. In qualitativer Hinsicht wollten wir hier einen aussagekräftigeren Identitätsnachweis der Tinktur entwickeln, und überlegten uns einen Identitätsnachweis mittels Dünnschichtchromatographie.

Als erstes las ich mich in die EDQM Guidelines ein, in welchen die Durchführung für Dünnschichtchromatographien genau beschrieben wird. Diese verwendete ich als Leitlinie für meine Arbeit. Danach recherchierte ich, ob die einzelnen Drogen im Europäischen Arzneibuch monographiert sind, und deren Inhaltsstoffe sowie existierende Identitätsnachweise mittels Dünnschichtchromatographie beschrieben werden.

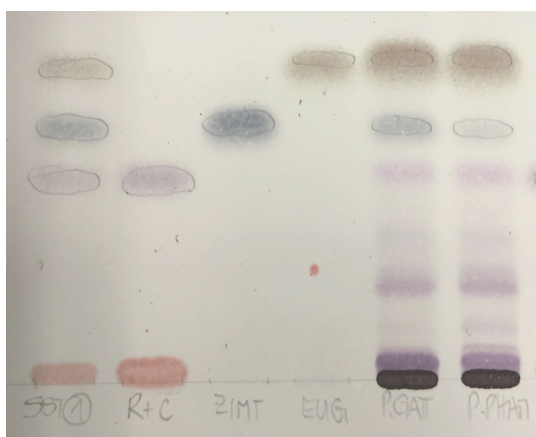
Wenn dies der Fall war, überlegte ich mir anhand der Menge der unterschiedlichen Inhaltsstoffe, welcher davon sich als Leitsubstanz am besten eignen könnte bzw. kontrollierte, welche Leitsubstanzen im Ph. Eur. als Referenzstandards gewählt wurden. Danach verglich ich die verwendeten Fließmittel und die Konzentrationen der aufgetragenen Referenzstandards. Durch die Verwendung von Fließmittelgemischen hielt ich mich an die Elutrope Reihe und versuchte ähnliche Polaritäten zu ermitteln. Danach begann ich die Tinktur als Probe und die Referenzsubstanzen einzeln und als Gemische in unterschiedlichsten Konzentrationen aufzutragen, um zu erkennen ob das System welches ich mir überlegt hatte auch geeignet ist, um die Leitsubstanzen zu trennen und jede gut ersichtlich nachzuweisen.

In einer Besprechung mit Frau Prof. Kopp Brigitte wurde erwähnt, dass es hinsichtlich der Dünnschichtchromatographie einen neuen Styleguide geben sollte, der eine Art Intensitymarker für die Leitsubstanzen vorsieht. Dies bedeutet, dass man die Hauptkomponenten die nachgewiesen werden in unterschiedlichen Konzentrationen aufträgt um bessere qualitative Ergebnisse bei den Nachweisen zu erzielen. Dies wurde in einer Arbeit an der Uni Zürich für das EDQM Council mit Lindenblüten 2016 durchgeführt.(34)

Da es sich bei unseren Tinkturen um Gemische mehrerer Komponenten handelt, und der Gehalt der Inhaltsstoffe immer Abhängig ist von unterschiedlichsten Faktoren wie Erntezeit, Herkunft und Lagerung, probierte ich anfänglich Konzentrationen aus, die theoretisch ermittelt in dem Auszug sein sollten und trug dann zusätzlich noch verdünntere Konzentrationen auf. Im Zuge der Auswertungen wurde dann ersichtlich, dass die theoretisch berechnete Konzentration an Inhaltsstoffen als sog. Intensitymarker am besten geeignet war. Als Identitätsnachweis stand nicht der quantitative Aspekt im Vordergrund sondern der Nachweis ausgewählter Leitsubstanzen in der Tinktur. So legte ich den Hauptaugenmerk auf die Systemsuitibility, dass Auftrennen und Ersichtlich machen der einzelnen Leitsubstanzen als Nachweisreferenzen für den Identitätsnachweis.

Schön ersichtlich wurde auch bei den unterschiedlichen Chargen die variierende Konzentration ein und derselben Inhaltsstoffe. Es dauerte einige Versuche bis ich ein Fließmittel fand welches vorallem das Eugenol und Zimtaldehyd gut trennt, da diese sich recht ähnlich verhielten.

Das Ph. Eur. beschreibt zudem für eine Droge in der Aromatischen Tinktur, die Ingwerwurzel, eine Nachweisreferenz, die nicht direkt in der Wurzel zu finden ist. Es wird laut Ph. Eur. Monographie Ingwerwurzelstock beschrieben, dass zwischen der Referenzsubstanz Citral und der Referenzsubstanz Resorcin die sogenannten Shogaole liegen. Da ich jedoch ein anderes Fließmittel verwendete, die all meine Substanzen gut auftrennte, das Resorcin jedoch nicht mitgelaufen ist entschied ich mich das Resorcin wegzulassen und nur das Citral aufzutragen.



Der zweite Fleck von oben mit der grau-lila Farbe stellt das Zimtaldehyd dar und bei den Proben wird gut erkennbar, dass das Zimtaldehyd in der rechten Probe weniger konzentriert ist.

Der rote Fleck am Start stellt das Resorcin dar, welches dann weggelassen wurde.

Danach versuchte ich noch einige Variationen hinsichtlich der Auftragemengen und schüttelte die Tinktur auch in Pentan aus um die Leitsubstanzen ohne braune Färbung zu isolieren. Dies brachte jedoch keine schöneren Ergebnisse bei der Aromatischen Tinktur. Das unten beschriebene System ist somit jenes, welches am Ende meiner praktischen Arbeit für den neuen Monographievorschlag beschrieben wird.

Dünnschichtchromatographie Aromatische Tinktur (Endversion):

Untersuchungslösung: Die Tinktur Auftragemenge 5 μ l

Referenzlösung a für Zimtrinde: 5 μ l trans-Zimtaldehyd in 5 ml Toluol

Referenzlösung b für Gewürznelke: 7,5 μ l Eugenol in 5 ml Toluol

Referenzlösung c für Ingwerwurzel: 5 μ l Citral in 5 ml Toluol

SST-lösung: 5 μ l trans-Zimtaldehyd, 7,5 μ l Eugenol und 5 μ l Citral in 5 ml Toluol.

Auftragemenge: 5 μ l, bandförmig

Stationäre Phase: Kieselgel F60 254

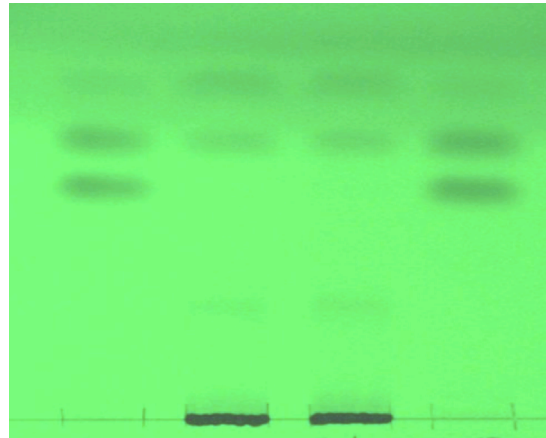
Fließmittel: Dichlormethan *R*

Laufstrecke: 7,5 cm ohne Kammersättigung

Trocknen: an der Luft

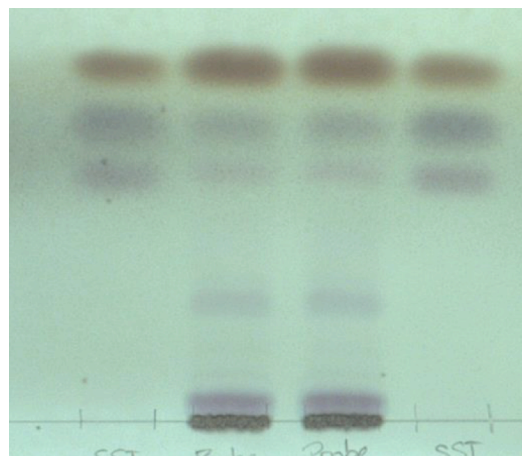
Detektion A: im ultravioletten Licht bei 254nm

Ergebnis: Die Untersuchungslösung als auch die Referenzlösungen a und b zeigen im oberen Teil des Chromatogramms eine fluoreszenzmindernde Zone des Zimtaldehyds und darüber eine fluoreszenzmindernde Zone des Eugenols. Zu markieren ist die markant fluoreszenzmindernde Zone unterhalb desfluoreszenzmindernden Citrals n der unteren Hälfte des Chromatogramms welches die Shogaole der Ingwerwurzel darstellt.



Detektion B: Die Platte wird mit einer Lösung von Vanillinreagens *R* besprüht und 10 Minuten bei 105 °C erhitzt. Die Auswertung erfolgt im Tageslicht.

Ergebnis: Das Chromatogramm der Referenzlösung c zeigt im mittleren Teil eine blauviolette Zone des Citrals. Zwischen der Zone des Citrals und des unteren Plattenrandes färbt sich die markierte Zone in zwei lila Zonen welche die Shogaole der Ingwerwurzel darstellen.



4.2. Reinheitsprüfungen

4.2.1 Ethanolgehalt

Im Ph. Eur. werden für die Ethanolgehaltsbestimmung 3 Methoden beschrieben. Methode A, B und C. Methode C mittels HPLC wird von geschultem Personal der Ages durchgeführt. Um zu überprüfen ob man Methode A mittels Destillation auch gegen Methode C austauschen kann, ermittle ich für die Aromatische Tinktur mittels Methode A Ph. Eur. 2.9.10 den Ethanolgehalt.

Die nachfolgenden Methoden sind für die Prüfung flüssiger, ethanolhaltiger pharmazeutischer Zubereitungen und deren Inhaltsstoffe, die Ethanol enthalten, anwendbar. Der Ethanolgehalt einer Flüssigkeit gibt die Volumteile Ethanol in 100 Volumteilen der Flüssigkeit bei $20 \pm 0,1$ °C an. Dieser Wert ergibt den „Ethanolgehalt in Prozent (V/V)“. Der Gehalt kann auch in Gramm Ethanol in 100 g Flüssigkeit ausgedrückt werden und gibt dann den „Ethanolgehalt in Prozent (m/m)“ an.

Methode A

Falls Zubereitungen gelöste Substanzen enthalten, müssen diese vom zu bestimmenden Ethanol durch Destillation getrennt werden. Wenn durch diese Destillation neben Ethanol und Wasser auch andere flüchtige Substanzen abgetrennt werden, sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen in der Monographie angegeben.

Die Beziehung zwischen der Dichte bei $20 \pm 0,1$ °C, der relativen Dichte d_{2020} (auf Vakuum korrigiert) und dem Ethanolgehalt von Ethanol-Wasser-Mischungen ist in den Tabellen der Internationalen Organisation für das Gesetzliche Messwesen (OIML, Organisation Internationale de Métrologie Légale) (1972), International Recommendation No. 22, angegeben.

Apparatur:

Die Apparatur besteht aus einem Rundkolben (A), der über eine Destillationsbrücke mit Tropfenfänger (B) mit einem senkrechten Kühler (C) verbunden ist. Das untere Kühlerende ist mit einem Vorstoß (D) versehen, der in den bauchigen Teil eines 100- oder 250-ml-Messkolbens reicht. Der Messkolben steht während der Destillation in einer Eis-Wasser-Mischung (E). Ein Keramik-Drahtnetz mit einer runden Öffnung von 6 cm Durchmesser unter dem Rundkolben (A) soll das Verkohlen von gelösten Stoffen vermeiden.

Ausführung:

Bestimmung mit einem Pyknometer oder einem Densitometer mit Schwingungswandler:

In den Destillationskolben werden 25,0 ml der bei $20 \pm 0,1$ °C abgemessenen Zubereitung gegeben, mit 100 bis 150 ml destilliertem Wasser *R* verdünnt und einige Körner Bimsstein zugesetzt. Nach Anbringen von Destillationsbrücke und Kühler werden mindestens 90 ml in einen 100-ml-Messkolben destilliert. Das auf $20 \pm 0,1$ °C eingestellte Destillat wird mit destilliertem Wasser *R* von $20 \pm 0,1$ °C zu 100,0 ml verdünnt. Die relative Dichte wird bei $20 \pm 0,1$ °C mit einem Pyknometer oder einem Densitometer mit Schwingungswandler bestimmt.

Die in Tab. 2.9.10-1, Spalte 3, angegebenen Werte müssen mit 4 multipliziert werden, um den Ethanolgehalt in Prozent (V/V) in der Zubereitung zu erhalten. Das Ergebnis wird nach der Berechnung mit Hilfe der Tabelle auf eine Dezimalstelle nach dem Komma gerundet.

Bestimmung mit einem Aräometer: In den Destillationskolben werden 50,0 ml der bei $20 \pm 0,1$ °C abgemessenen Zubereitung gegeben, mit 200 bis 300 ml destilliertem Wasser *R* verdünnt und wie zuvor beschrieben destilliert, bis mindestens 180 ml in einen 250-ml-Messkolben destilliert sind. Das auf $20 \pm 0,1$ °C eingestellte Destillat wird mit destilliertem Wasser *R* von $20 \pm 0,1$ °C zu 250,0 ml verdünnt.

Das verdünnte Destillat wird in einen Zylinder gegeben, dessen Durchmesser mindestens 6 mm größer ist als der Durchmesser des Aräometers. Wenn das Volumen zur Bestimmung nicht ausreicht, wird die Menge der Probe verdoppelt und mit destilliertem Wasser *R* von $20 \pm 0,1$ °C zu 500,0 ml verdünnt.

Der abgelesene Gehalt wird mit 5 multipliziert, um der Verdünnung während der Destillation Rechnung zu tragen. Das Ergebnis wird nach der Berechnung mit Hilfe der Tabelle auf eine Dezimalstelle nach dem Komma gerundet.(35)

Ausführung für die Aromatische Tinktur:

Ich entnehme mit dem Handstep 25,0 ml Tinktur und mit 100 ml Wasser *R* wird es in einen 250 ml Destillationskolben gebracht, mit ein paar Siedesteinchen versetzt und mindestens 90 ml in einen 100 ml fassenden Messkolben destilliert. Es schäumt sehr stark. Im ÖAB wird ein Anitschaumemulsion erwähnt im Ph. Eur. nicht. Die Dichte wird mittels Densitometer bestimmt. Durch die Tabelle im Ph. Eur. kann dann der Ethanolgehalt berechnet werden. Auswertung und Ergebnis siehe nächste Seite.

Ergebnis:

Chargennummer	Name	Rel. Dichte	Alkoholgehalt	Ergebnis
16119408-006	Tinctura Aromatica	0,9786	67,2 %	entspricht

Methode C: HPLC siehe unter Abschnitt D

Experimentelle Daten generiert durch Mag. Lang Thomas. Laut diesen liegen die Werte innerhalb der Spezifikation. Bei den gleichen Chargennummern der Tinkturen sind Ergebnisse vergleichbaren Wertes herausgekommen.

Somit kann man mit die beide Methoden zur Bestimmung des Ethanolgehaltes auf jeden Fall qualitativ vergleichen.

4.3 Gesamtgehalt an Ätherischen Öl

Da es für die bitter schmeckenden Tinkturen eine Gehaltsbestimmung mittels Bitterwert gibt, war die Überlegung, auch für die Aromatische Tinktur eine Gehaltsbestimmung durch den Gesamtgehalt an Ätherischen Öl zu entwickeln. Da im Allgemeinen Teil des Europäischen Arzneibuches der Gehalt an Ätherischen Öl nur aus Festsubstanzen bestimmt wird, jedoch beim Kamillenfluidextrakt im Europäischen Arzneibuch eine Flüssigkeit als Ausgangssubstanz gegeben ist, nach deren Vorschrift im ÖAB unter anderem der Gehalt an Ätherischen Öl in der Kalmustinktur erarbeitet wurde, hielt ich mich im Groben an die Vorschrift der Gehaltsbestimmung von Ätherischen Öl des Kamillenfluidextraktes im Ph. Eur.

20,0 g Tinktur werden in einem 1000 ml Rundkolben mit 300 ml Wasser *R* versetzt und so lange destilliert, bis 200 ml Destillat in ein Auffanggefäß übergegangen sind. In einem Scheidetrichter werden 65 g Natriumchlorid *R* im Destillat gelöst. Die Lösung wird 3-mal mit je 30 ml Pentan *R* ausgeschüttelt, mit denen zuvor der bei der Destillation

benutzte Kühler und das Auffanggefäß gespült wurden. Die vereinigten Pentanauszüge werden über 3 g wasserfreiem Natriumsulfat *R* getrocknet und in einen im Exsikkator 3 h lang getrockneten 100-ml-Rundkolben filtriert. Natriumsulfat und Filter werden 2-mal mit je 20 ml Pentan *R* gewaschen. Das Lösungsmittel wird in einem Wasserbad von 45 °C abdestilliert. Der letzte Rest Pentan wird durch einen Luftstrom 3 min lang abgeblasen. Der Kolben wird 3 h lang im Exsikkator getrocknet und anschließend gewogen.(36) Das zurückbleibende Öl ist bei uns gelb.

Da theoretisch die Menge an Pentan nicht in einen 100 ml Kolben passt, nahm ich einen 250 ml Kolben und verwendete unterschiedliche Einwaagen um zu überprüfen ob die Methode auch geeignet ist. Die Rundkolben wurden jeweils 3 h im Exsikkator getrocknet und gewogen.

Ergebnis:

Probennummer		Einwaage Tinktur	Einwaage ÄÖ	Prozent ÄÖ
16119408-006	1	45,9913 g	0,1836 g	0,399 %
	2	27,2921 g	0,109 g	0,399 %
	3	40,4911 g	0,1654 g	0,408 %
16119408-007		31,954 g	0,1146 g	0,357 %
		45,312 g	0,1614 g	0,356 %

Der Gesamtgehalt an Ätherischen Öl rein rechnerisch aus den einzelnen Komponenten der Tinktur:

Zimtrinde	12 ml kg ⁻¹	1,2%	VF 8,34	0,143 %
Gewürznelke	150 ml kg ⁻¹	15 %	VF 50	0,3 %
Ingwerwurzel	15 ml kg ⁻¹	1,5 %	VF 16,67	0,09 %

Wäre ein theoretischer Wert von 0,533 %. Da wir jedoch ein Mazerat der Einzelsubstanzen erstellen und der Gehalt hier schwanken kann würde ich durch die erhaltenen Ergebnisse einen Wert von mindestens 0,3 % vorschlagen.

5 Bittere Tinktur

5.1 Identität

Die Entwicklung eines Identitätsnachweises für die Bittere Tinktur mittels Dünnschichtchromatographie verkürzte sich insofern, als dass ich die Vorschriften der EDQM Guidelines schon erarbeitet hatte, und durch die Aromatische Tinktur eine gute Übung hinsichtlich des praktischen Arbeitens in der Dünnschichtchromatographie. Die ersten Versuche und Auswertungen gestalteten sich schwierig. Durch das Vielkomponentengemisch gab es viele Überlagerungen der Inhaltstoffe.

Durch die sehr ähnlichen Inhaltstoffe galt es bei den Leitsubstanzen gut zu überlegen welche dafür in Frage kommen. Primär hielt ich mich wieder an die Monographien des Ph. Eur. In diesen sind jeweils nur die einzelnen Drogen beschrieben, die detektiert werden und keine Gemische. So zeigte sich im Falle der Bitteren Tinktur die Detektion schwierig. Durch die vielen Inhaltstoffe wirkte das Chromatogramm überladen, und die einzelnen Leitsubstanzen wurden nicht klar ersichtlich. Eine Laufstrecke von 6,5 cm war jene, die die Auftrennung am besten zeigte, und ich überlegte, ob es Sinn machen könnte, 2 Systeme für die Identifizierung zu entwickeln. Das erste System mit der Tinktur und Detektion A unter UV 254, daraufhin einmal Besprühen mit einem Detektionsmittel und das zweite System mit einer in Pentan ausgeschüttelten Tinktur, zur Reduktion der nicht relevanten Inhaltstoffe und besseren ersichtlich werden der Leitsubstanzen beim Besprühen mit einem Sprühreagenz. Wiederrum wurden einige Versuche gestartet um die optimale Konzentration und Auftragemenge für den Identitätsnachweis zu erarbeiten. Beim ersten Mal Ausschütteln stellten wir die gleiche Konzentration wie die der Tinktur her doch im Chromatogramm war diese zu gering konzentriert und nicht eindeutig identifizierbar, darum entschieden wir uns die ausgeschüttelte Probe zu konzentrieren.

Folgende Arbeitsschritte wurden nach den ersten Vorproben durchlaufen und zeigten doch die eine oder andere Leitsubstanz sehr gut. Das Laufmittel, die Auftragemenge und die Laufstrecke waren immer gleich wie folgend erwähnt. Variationen gab es hinsichtlich der Konzentration der Probe und der Sprühreagentien.

Auftragemenge 5 µl bandförmig

Laufstrecke: 6,5 cm ohne Kammersättigung

Fließmittel: Wasser/Essigsäure, wasserfreie/Ethylacetat (10/15/75)

Konzentrationen wenn die Probe direkt aufgetragen wurde:

Probe: Tinktur als Tinktur

Referenzsubstanzen: Leitsubstanz die nicht in einer der anderen Drogen enthalten ist.

Loganin: 0,25 mg Loganin *R* in 5 ml MeOH *R*

Swertiamarin: 1 mg Swertiamarin *R* in 4 ml MeOH *R*

Phenazon für Amarogentin Hyperosid für Gentiopikrosid: 0,5 mg in 4 ml MeOH *R*

Naringin: 1,00 mg Naringin in 2 ml MeOH *R*

SST: 0,20 mg Loganin *R*, 1 mg Swertiamarin *R*, je 0,5 mg Phenazon *R* und Hyperosid *R* und 2,00 mg Naringin *R* in 4 ml MeOH *R*.

Tinktur ausgeschüttelt und konzentriert: (20 fach konzentriert):

5 ml Tinktur mit 2 mal je 5 ml Pentan ausschütteln, eindampfen und in 0,25 ml MeOH *R* den Rückstand aufnehmen.

Loganin: 0,5 mg in 3 ml MeOH *R*

Swertiamarin: 1,25 mg in 1 ml MeOH *R*

Phenazon/Hyperosid: 0,625 mg in 1 ml MeOH *R*

Naringin: 1,25 mg in 1 ml MeOH *R*

SST: 1,5 mg Loganin, 3,75 mg Swertiamarin, 1,875 mg Phenazon und Hyperosid und 3,75 mg Naringin in 3 ml MeOH *R*.

Trocknen an der Luft.

Auswertungen:

1 Detektion unter UV 254

Swertiamarin ist stark fluoreszenzmindernd. Phenazon ist fluoreszenzmindernd und unterhalb von diesem Amarogentin fluoreszenzmindernd.

Hyperosid fluoreszenzmindernd auf gleicher Höhe wie Gentiopikrosid.

2 Detektion mit Sprühreagenzien:

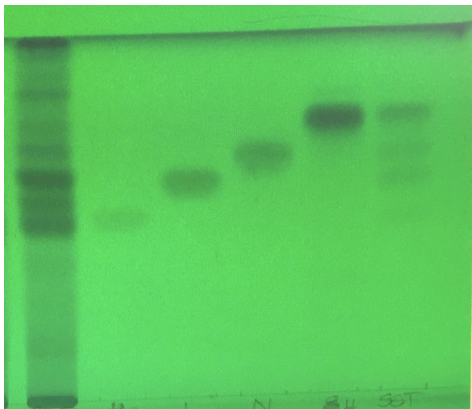
A) Vanillin Reagenz R und 10 min 105 °C: Loganin mit lilagrau, Hyperosid wird gelb.

B) Platte 5 min lang im Trockenschrank (Heizplatte) bei 110-120 Grad, die noch warme Platte mit Diphenylboryloxyethylamin R ($10\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$) in Methanol danach mit einer Lösung von Macrogol 400 ($50\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$) in Methanol R besprühen. Nach mindestens 1 Stunde erfolgt die Auswertung bei 365 nm.

C) Anisaldehyd-Reagenz R: Swertiamarin wird braun und eventuell andere Flecken erscheinen. Besprühen und Platte 5 - 10 min bei 105 °C auf Heizplatte.

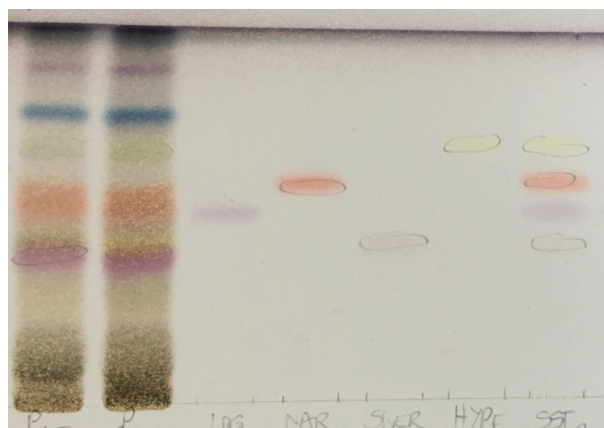
Ergebnis:

Auf folgenden Bildern sieht man die zwar gute Auftrennung der Substanzen, jedoch können nicht alle Referenzstandards eindeutig zugeordnet werden. Vor allem die indirekten Referenzsubstanzen Phenazon und Hyperosid sollten durch ein Gentiapikrosid ersetzt werden um ein besseres Ergebnis zu erzielen. Diese folgenden Nachweise werden von Mitarbeitern der Ages durchgeführt, da im Zuge meiner Arbeit die Zeit nicht mehr ausreichte um den Nachweis zu vollenden.



Unter UV 254 kann man gut die einzelnen Leitsubstanzen erkennen. Jedoch zeigt die Untersuchungslösung viele Überlagerungen der einzelnen Inhaltsstoffe.

Beim Besprühen mit Vanillin Reagenz R sieht man die einzelnen Referenzsubstanzen sehr schön, doch die Leitsubstanzen sind nicht eindeutig zu identifizieren.



5.2 Reinheitsprüfungen

5.2.1 Ethanolgehalt

Ph. Eur. 2.9.10 Methode A:

Vorschrift und Erläuterungen siehe Aromatische Tinktur.

Ergebnis:

Chargennummer	Name	Rel. Dichte	Alkoholgehalt
16119408-003	Tinctura amara	0,9789	67,2 %

Ethanolgehalt Methode C

Experimentelle Ergebnisse erhalten durch Mag. Thomas Lang. Alle generierten Werte liegen innerhalb der Spezifikation. Wie schon bei der Aromatischen Tinktur erwähnt können die beiden Methoden qualitativ miteinander verglichen werden.

5.3 Gehaltsbestimmung

5.3.1 Bitterwertbestimmung

Bitterwertbestimmung für Tinctura Amara und 2 weitere Tinkturen nach Ph. Eur. 2.8.15 durchgeführt um zu überprüfen ob die Werte innerhalb der Spezifikation des ÖAB liegen.

Bitterwert:

Als Bitterwert wird der reziproke Wert jener Verdünnung einer Verbindung, einer Flüssigkeit oder eines Extrakts verstanden, die eben noch bitter schmeckt. Zum Vergleich dient Chininhydrochlorid, dessen Bitterwert mit 200 000 festgesetzt wird.

Bestimmung des Korrekturfaktors:

Zur Bestimmung wird empfohlen, einen Arbeitskreis aus mindestens 6 Personen heranzuziehen. Vor der Bestimmung muss der Mund mit Wasser *R* ausgespült werden.

Um Geschmacksunterschiede bei der Beurteilung der Bitterkeit innerhalb der Mitglieder des Arbeitskreises zu korrigieren, ist es erforderlich, einen Korrekturfaktor für jeden Prüfer zu ermitteln.

Stammlösung:

0,100 g Chininhydrochlorid *R* werden in Wasser *R* zu 100,0 ml gelöst. 1,0 ml Lösung wird mit Wasser *R* zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösungen: Von der Stammlösung wird folgende Verdünnungsreihe hergestellt: Beginnend mit 3,6 ml Stammlösung werden in Abstufungen von 0,2 ml bis zu 5,8 ml Stammlösung jeweils mit Wasser *R* zu 10,0 ml verdünnt.

Wie nachfolgend beschrieben wird nun die Verdünnung mit der niedrigsten Konzentration ermittelt, die eben noch bitter schmeckt. 10,0 ml der am stärksten verdünnten Lösung werden im Mund 30 s lang am Zungengrund hin und her bewegt. Wird die Lösung nicht als bitter empfunden, wird sie ausgespuckt und 1 min lang gewartet. Hierauf wird der Mund mit Wasser *R* ausgespült. Nach 10 min wird die Verdünnung mit der nächsthöheren Konzentration in gleicher Weise geprüft.

Der Korrekturfaktor *k* wird für jeden Prüfer nach folgender Formel berechnet:

$$k = n/5,00$$

n = Anzahl Milliliter Stammlösung in der Verdünnung mit der niedrigsten Konzentration, die eben noch als bitter empfunden wird.

Personen, welche die mit 5,8 ml Stammlösung hergestellte Referenzlösung nicht als bitter empfinden, sind vom Arbeitskreis auszuschließen.

Probenvorbereitung:

Wenn Flüssigkeiten zu prüfen sind, wird 1 ml Flüssigkeit mit einem geeigneten Lösungsmittel zu 100 ml verdünnt und mit C-1 gekennzeichnet.

Untersuchungslösungen:

10,0 ml C-1 werden mit Wasser *R* zu 100 ml verdünnt: C-2 (VF = 1 000)

10,0 ml C-2 werden mit Wasser *R* zu 100 ml verdünnt: C-3 (VF = 10 000)

20,0 ml C-3 werden mit Wasser *R* zu 100 ml verdünnt: C-3A (VF = 50 000)

10,0 ml C-3 werden mit Wasser *R* zu 100 ml verdünnt: C-4 (VF = 100 000)

Beginnend mit Verdünnung C-4 ermittelt jeder Prüfer die gerade noch bitter schmeckende Verdünnung. Diese Lösung wird mit D gekennzeichnet. Der Verdünnungsfaktor der Lösung D wird mit Y bezeichnet.

Beginnend mit Lösung D wird nun folgende Verdünnungsreihe hergestellt:

Lösung D (ml) 1,2 1,5 2,0 3,0 6,0 8,0

Wasser R (ml) 8,8 8,5 8,0 7,0 4,0 2,0

Ermittelt wird die Anzahl (X) Milliliter der Lösung D, welche, mit Wasser R zu 10,0 ml verdünnt, gerade noch bitter schmeckt.

Für jeden Prüfer wird der Bitterwert nach folgender Formel berechnet:

$$Y \cdot k / X \cdot 0,1$$

Der aus den Ergebnissen aller Prüfer berechnete Mittelwert gilt als Bitterwert des Untersuchungsmusters.(37)

Durchführung und ermittelte Daten für Tinktura Amara:

1) Erstellen der Verdünnungsreihe mit Chinin Hydrochlorid:

Bezeichnung	n	Bezeichnung	n
C1	3,60 ml	C7	4,80 ml
C2	3,80 ml	C8	5,00 ml
C3	4,00 ml	C9	5,20 ml
C4	4,20 ml	C10	5,40 ml
C5	4,40 ml	C11	5,60 ml
C6	4,60 ml	C12	5,80 ml

Für den Korrekturfaktor hatten wir einen Arbeitskreis von 10 Personen wobei ein Proband am schlechtesten abschnitt und somit ausgeschlossen wurde und von den übrigen 9 blieben 8 Probanden übrig.

2) Ermittlung des Korrekturfaktors:

Proband	Lösung	Korr.fakt	Proband	Lösung	Korr.fakt
P0	C7	n.t	P4	C1	0,72
P0a	C2	n.t, zeitlich	P5	C1	0,72
P1	C2	0,76	P6	C1	0,72
P2	C1	0,72	P7	C1	0,72
P3	C2	0,76	P8	C1	0,72

Für 2 Probanden ergab sich ein Korrekturfaktor von 0,76 und für 6 Probanden 0,72.

3) Bestimmung des Bitterwertes:

Verdünnungsreihe aus C-1:	Bezeichnung	Verdünnungsfaktor
	C-2	1000
	C-3	10000
	C-3a	50000
	C-4	100000

Alle Probanden empfanden die Verdünnung mit C2 als noch bitter somit erstellten wir aus dieser die weiteren Verdünnungen laut Vorschrift:

Bezeichnung:	X (ml der Lösung D)	ml Wasser
D 1	1,20	8,80
D 2	1,50	8,50
D 3	2,00	8,00
D 4	3,00	7,00
D 5	6,00	4,00
D 6	8,00	2,00

Ergebnis für Probe 16119408-007 Bittere Tinktur von Pharmonta:

Proband	Lösung D	X	Y	k	Bitterwert
P1	D 5	6,00	1000	0,76	1266,6
P2	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P3	D 3	2,00	1000	0,76	3800
P4	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P5	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P6	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P7	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P8	D 3	2,00	1000	0,72	3600
Mittelwert					3333,333

Ergebnis für Probe 16119408-008 Bittere Tinktur von Gatt-Koller:

Probanden	Lösung D	X	Y	k	Bitterwert
P1	D 4	3,00	1000	0,76	2533,333333
P2	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P3	D 3	2,00	1000	0,76	3800
P4	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P5	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P6	D 3	2,00	1000	0,72	3600
P7	D 4	3,00	1000	0,72	2400
P8	D 4	3,00	1000	0,72	2400
Mittelwert					3191,666667

Die Spezifikation des Bitterwertes für die Tinktura Amara laut ÖAB schreibt einen Bitterwert von mindestens 2000 vor. Die Ergebnisse zeigen dass beide Proben auf jeden Fall auch mit der Vorschrift des Europäischen Arzneibuches innerhalb der Spezifikation liegen.

Experimentell ermittelte Daten in Zusammenarbeit

Die praktische Durchführung folgender Prüfmethoden erfolgte durch spezialisierte Mitarbeiter der Ages. Die Ergebnisse werden in die Wissensdatenbank übermittelt. Für die neue Monographie-Entwicklung von Relevanz ist nur, ob die erhaltenen Werte innerhalb der Spezifikationen liegen oder nicht. Für jene Nachweise die wir erstmals für eine Probe durchführten, werde ich die neuen Spezifikationen anmerken. Weiters werde ich in diesem Teil nur die jeweils durchgeführten Nachweise erwähnen, was unter Umständen verändert wurde wenn es Probleme bei der Durchführung einer Methode gab und ob die Werte innerhalb der Spezifikationen liegen.

1 Polyäthylenglycolsalbe

2 Kühlende Salbe

1. Trocknungsverlust

Bestimmung des Trocknungsverlustes:

Als Trocknungsverlust wird im Arzneibuch der Gewichtsverlust bezeichnet, den eine Substanz oder eine Droge beim Trocknen unter den vorgeschriebenen Bedingungen erleidet. Die für die Bestimmung verwendeten Wägegläschen müssen vor der Benutzung bei der gleichen Temperatur, bei der die Bestimmung ausgeführt wird, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet werden. Zur Bestimmung werden 0,2000 – 0,5000 g, bei Drogen 2,0000 g - 3,0000 g oder die jeweils angegebene Menge in einem weithalsigen Wägegläschen abgewogen und, wenn nicht anders angegeben, bei 103–105° im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man läßt das Wägegläschen im Exsikkator erkalten und wägt. Bei thermolabilen Stoffen oder Drogen, die flüchtige Bestandteile enthalten, ist das Trocknen nur im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz vorzunehmen. Trocknen im Vakuum bedeutet Trocknen bei einem Barometerstand von höchstens 2 kPa (20 mbar). Bei Stoffen von salbenartiger Konsistenz wird die Bestimmung in der Weise ausgeführt, daß man zunächst das Wägegläschen mit etwa 2–3 g

Seesand (R) und einem kleinen Glasstab bis zur Gewichtskonstanz trocknet. Hierauf wägt man 2,0000–3,0000 g der zu untersuchenden Substanz ein, vermischt sie sorgfältig mit dem Seesand und verfährt weiter in der oben angegebenen Weise.(38)

Der Vergleich mit dem Ph. Eur. zeigt, dass es in diesem keinen Sand für die Bestimmung des Trockenverlustes gibt. Es gibt im Ph. Eur. auch keine Salbengemische. Trotz allem versuchten wir den Nachweis nach der Vorschrift des Ph. Eur. zu erarbeiten. Mit geringem Erfolg hinsichtlich der Gewichtskonstanz. Daher entschieden wir, in den neuen Monographievorschlag die Vorschrift für die Durchführung im Allgemeinen nach dem Ph. Eur. durchführen zu lassen, jedoch mit der genauen Angabe der verwendeten Probenmenge und der Beimengung von Seesand.

2. Wasser mittels Karl-Fischer-Titration

Durch Recherche von andern Arzneibüchern erachten wir es als sinnvoll das Wasser in die neuen Monographien der Salben mitaufzunehmen.

3 Tinkturen

Für die Tinkturen vorgeschrieben sind laut Ph. Eur.:

Relative Dichte (2.2.5): Die Tinktur muss, falls zutreffend, den vorgeschriebenen Grenzwerten entsprechen.

Ethanol (2.9.10): Der Ethanolgehalt muss den vorgeschriebenen Grenzwerten entsprechen.

Methanol (2.9.11): höchstens 0,05 Prozent (V/V), sofern nichts anderes vorgeschrieben ist und mit Ausnahme von begründeten und zugelassenen Fällen

Trockenrückstand (2.8.16): Die Tinktur muss, falls zutreffend, den vorgeschriebenen Grenzwerten entsprechen.(9)

Laut den Ergebnissen der Mitarbeiter der Ages liegen alle Werte innerhalb der Spezifikationen.

Neue Monographievorschläge

Die revidierten Monographien werden nun in einer neuen Form und den überarbeiteten Vorschriften beschrieben und der Arzneibuchkommission vorgelegt, die letztendlich entscheidet, ob die Monographie in der Form im ÖAB aufgenommen wird oder noch Überarbeitungen notwendig sind.

1 Polyäthylenglycolsalbe

Polyäthylenglykosalbe

Unguentum Polyaethylenglycoli

Definition

Eine hydrophile Salbe aus den unter „Herstellung“ genannten Ausgangstoffen.

Herstellung

Polyäthylenglykol 400.....60 Teile
Polyäthylenglykol 400040 Teile

Die Polyäthylenglykole werden auf dem Wasserbad bei 65° zusammenschmolzen; dann rührt man das Gemisch bis zum Erkalten.

Eigenschaften

Aussehen : weiße, hygroskopische Zubereitung

Geruch: nahezu geruchlos

Prüfung auf Identität

1g Substanz wird in einem Reagenzglas, das mit einem durchbohrten Stopfen und einem gebogenen Auslassrohr versehen ist, mit 0,5 ml Schwefelsäure *R* erhitzt, bis sich weiße Dämpfe entwickeln. Die Dämpfe werden durch das gebogene Rohr in 1 ml Quecksilber(II)-chlorid-Lösung *R* geleitet. Ein reichlicher weißer, kristalliner Niederschlag entsteht.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Eine Lösung von 1 Teil Polyäthylenglykolsalbe in 4 Teile Wasser muss klar (2.2.1) sein und darf nicht stärker gefärbt (2.2.2, Methode II) sein als die Farbvergleichslösung BG₆.

Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen: 5,0 g Substanz werden in 50 ml kohlendioxidfreiem Wasser R gelöst. Die Lösung wird mit 0,15 ml Bromthymolblaulösung R1 versetzt. Sie muss gelb oder grün gefärbt sein. Bis zum Farbumschlag nach blau dürfen höchstens 0,1 ml Natriumhydroxyd-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) verbraucht werden.

Hydroxylzahl: 170 – 190: m g Substanz werden in einen trockenen Erlenmeyerkolben mit Rückflusskühler gebracht. Nach Zusatz von 25,0 ml Phthalsäureanhydrid-Lösung R wird die Mischung bis zur Lösung umgeschwenkt und 60 min lang auf einer Heizplatte zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Kühler mit 25 ml Pyridin R und danach mit 25 ml Wasser R gespült. Nach Zusatz von 1,5 ml Phenolphthalein-Lösung R wird die Lösung mit Natriumhydroxyd-Lösung (1 mol · l⁻¹) bis zum Auftreten einer schwachen Rosafärbung titriert (n₁ ml).

Eine Blindtitration wird durchgeführt (n₂ ml).

Die Hydroxylzahl wird nach folgender Formel berechnet: OHZ = (56,1 · (n₂-n₁))/m

Tropfpunkt (2.2.17): 48 bis 54°C

Chlorid (2.4.4): unter 5 ppm

Wasser (2.5.12, Methode A): max. 2 % mit 0,5 g Zubereitung bestimmt.

Trocknungsverlust (2.2.32): max. 2 %, mit 1,5 g Salbe bestimmt.

Lagerung

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt

Rezepturhinweis

Um bei der Verarbeitung der Polyäthylenglykolsalbe mit Arzneistoffen eine gleichmäßige, gut streichbare Salbenmasse zu erhalten, dürfen die Polyäthylenglycole bis zu 10% ihres Gewichtes gegeneinander ausgetauscht werden.

2 Kühlsalbe

Kühlsalbe

Unguentum leniens

Definition

Aus weißem Wachs, gehärtetem Erdnußöl, Erdnußöl, Rizinusöl und gereinigtes Wasser hergestellte Salbe.

Herstellung

Weißes Wachs.....	8 Teile
Hydriertes Erdnussöl.....	20 Teile
Raffiniertes Erdnussöl.....	47 Teile
Natives Rizinusöl.....	5 Teile
Aqua purificata <i>R</i>	20 Teile

Das Weiße Wachs und das Gehärtete Erdnußöl werden mit dem Hydrierten Erdnußöl und dem Nativen Rizinusöl auf dem Wasserbad zusammenschmolzen. Während des Erkaltes mischt man das Gereinigte Wasser allmählich unter ständigem Umrühren hinzu.

Eigenschaften

Aussehen: weißlich, salbenartig

Geruch: neutral

Prüfung auf Reinheit

Tropfpunkt (2.2.17): 30 bis 43 °C

Säurezahl (2.5.1): 1,3 – 3,6

Verseifungszahl (2.5.6): 140 – 150, mit 2,00 g Substanz bestimmt.

Iodzahl (2.5.4, Methode A): 57 – 68

Peroxidzahl (2.5.5, Methode A): höchstens 20

Wasser (2.5.12): Maximal 2 %, mit 0,05 g Einwaage bestimmt.

Trocknungsverlust (2.2.32): 18,0 – 21,0 % In ein zuvor gewogenes Gefäß, das zusammen mit 2 g Sand *R* und einem kleinen Glasstab bei 100 – 105 °C bis zur Massenkonstanz getrocknet wurde, werden 1,5 g Kühlalbe eingewogen und mit dem Sand vermischt. Die Mischung wird bei 100–105 °C bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Lagerung

Vor Licht geschützt, in dicht schließenden Behältnissen.

3 Glyzerinzäpfchen

Glycerinzäpfchen

Glyceroli suppositoria

Suppositorium Glyceroli

Definition

Die unter „Herstellung“ beschriebenen Zäpfchen.

Gehalt an wasserfreien Glyzerin 78,0 – 83,0 %

Herstellung

Natriumcarbonat.....4 Teile

Stearinsäure7 Teile

Glyzerin (85 %).....100 Teile

Man erwärmt die gepulverte Stearinsäure mit dem Glyzerin unter Umrühren und setzt dann das Natriumcarbonat zu. Die Masse ist unter leichtem Rühren bis zum Aufhören der Kohlendioxydentwicklung und bis zur vollständigen Klärung gelinde zu erwärmen; zu hohes Erhitzen ist zu vermeiden. Aus der Masse sind durch Ausgießen Zäpfchen im Gewicht von 1g, 2g oder 3 g herzustellen. Jedes Zäpfchen ist in eine geeignete Folie einzuschließen oder in anderer Weise vor dem Zutritt von Feuchtigkeit zu schützen.

Eigenschaften

Aussehen: Weißlich-durchscheinende Zäpfchen, hygroskopisch

Geruch: seifenartig

Prüfung auf Identität

A. Etwa 1 g Zäpfchenmasse wird unter Erwärmen in 50 ml Wasser gelöst. Versetzt man 10 ml der Lösung mit 1 ml Schwefelsäure 10% *R*, so scheidet sich Stearinsäure als weißer, flockiger Niederschlag ab.

B. Filtriert man den bei der vorhergehenden Prüfung erhaltenen Niederschlag ab und versetzt 5 ml des Filtrates mit 1 ml Kupfersulfatlösung *R* und 2 ml NaOH-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) *R* so entsteht eine tiefblau gefärbte Lösung, die sich beim Kochen nicht verändert.

C. Erhitzt man etwa 0,5 g Zäpfchenmasse mit 2 g Kaliumhydrogensulfat *R*, so verkohlt es, wobei sich stechend riechende Dämpfe von Akrolein entwickeln, die ein mit Neßlers Reagens *R* befeuchtetes Filtrierpapier schwärzen.

D. 1 g Dinatriumtetraborat $10 \text{ H}_2\text{O}$ *R* wird in 100 ml Wasser gelöst und mit 25 Tropfen Phenolphthalein *R* vermengt. 0,5 ml dieser Lösung bringt man in ein Reagenzglas und versetzt diese mit 2 Tropfen der zuvor gelinde geschmolzenen Zäpfchenmasse. Die rosa Färbung der Lösung wird farblos und bei Erwärmen wieder rosa.

Prüfung auf Reinheit

1. Eine Lösung von 1 g Glycerinzäpfchen in 10 ml warmem Ethanol 96% *R* muß auf Zusatz von 2 Tropfen Phenolphthalein *R* farblos bleiben und sich bei darauffolgendem Zusatz von 0,20 ml NaOH – Lösung ($0,1 \cdot \text{l}^{-1}$) *R* rosa färben.

2. In einer weißen Porzellanschale löst man etwa 1 mg Piperazinhydrat *R* in 2 Tropfen Wasser und fügt 2 Tropfen Natriumpentacyanonitrosylferrat-Lösung *R* (5%ig: 5 g Natriumpentacyanonitrosylferrat *R* werden in Wasser zu 100 ml gelöst. Bei Bedarf frisch zu bereiten) hinzu. Versetzt man hierauf mit 1 Tropfen einer Lösung von 0,1 g Zäpfchenmasse in 1 ml Wasser, so darf innerhalb von 3 Minuten keine blaue oder blaugraue Färbung auftreten.

Gehaltsbestimmung

0,2000 g Glycerinzäpfchen werden in 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung versetzt man mit 1 ml Schwefelsäure 10% *R*, filtriert und wäscht den Rückstand mit Wasser aus. Filtrat und Waschwasser vereinigt man, erhitzt zum Sieden und titriert mit NaOH – Lösung ($0,1 \cdot \text{l}^{-1}$) *R* gegen Phenolphthalein *R1* als Indikator bis zum Farbumschlag. Dann verdünnt man die Lösung in einem Messkolben auf 100,0 ml. 50,00 ml dieser Lösung versetzt man mit 50,00 ml Natriumperjodatlösung *R* und lässt 15 Minuten lang stehen.

Hierauf fügt man 5 ml Propylenglykollösung *R* hinzu und titriert nach Zusatz von 10 Tropfen Phenolphthalein-Lösung *R1* mit NaOH-Lösung ($0,1 \cdot l^{-1}$) *R*.

Eine zweite Bestimmung führt man in gleicher Weise, ohne die zu untersuchende Substanz, als Blindprobe aus.

Die Differenz der bei den beiden Titrationen verbrauchten Anzahl ml NaOH – Lösung ($0,1 \cdot l^{-1}$) *R* muß für die angegebene Menge 8,47 ml bis 9,01 ml betragen, entsprechend einem Gehalt an wasserfreiem Glycerin von 78,0 – 83,0%.

1 ml NaOH – Lösung ($0,1 \cdot l^{-1}$) *R* entspricht 9,210 mg $C_3H_8O_3$.

Aufbewahrung

In gut schließenden Behältnissen.

4 Aromatische Tinktur

Aromatische Tinktur

Tinctura aromatica

Definition

Die aus unter „Herstellung“ genannten Inhaltsstoffen hergestellte Tinktur.

Gehalt: mindestens 0,3 % Ätherisches Öl.

Herstellung

Zimtrinde (710).....	12 Teile
Ingwerwurzel (710).....	6 Teile
Gewürnelke (710).....	2 Teile
Ethanolum 70% R.....	100 Teile

Die Tinktur wird nach einem für Tinktur geeigneten Verfahren (Ph. Eur.) hergestellt.

Eigenschaften

Aussehen: rotbraune Flüssigkeit

Geruch: aromatisch, nach Zimt

Prüfung auf Identität

Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

Untersuchungslösung: die Tinktur

Referenzlösung: 5 µl trans-Zimtaldehyd, 7,5 µl Eugenol und 5 µl Citral in 5 ml Toluol.

Auftragemenge: 5 µl, bandförmig

Stationäre Phase: Kieselgel F60 254

Fließmittel: Dichlormethan R

Laufstrecke: 7,5 cm ohne Kammersättigung

Trocknen: an der Luft

Detektion A: im ultravioletten Licht bei 254nm:

Ergebnis: Die Untersuchungslösung als auch die Referenzlösungen a und b zeigen im oberen Teil des Chromatogramms eine fluoreszenzmindernde Zone des Zimtaldehyds und darüber eine fluoreszenzmindernde Zone des Eugenols. Zu markieren ist die markant fluoreszenzmindernde Zone in der unteren Hälfte des Chromatogramms welches die Shogaole der Ingwerwurzel darstellt.

Oberer Plattenrand	
<p>Eugenol: eine fluoreszenzmindernde Zone</p> <p>Zimtaldehyd: eine fluoreszenzmindernde Zone</p> <p>Citral: eine fluoreszenzmindernde Zone</p>	<p>Eugenol: eine Fluoreszenzmindernde Zone</p> <p>Zimtaldehyd: eine fluoreszenzmindernde Zone</p> <p>Shogaole: eine fluoreszenzmindernde Zone</p>
Referenzlösung	Untersuchungslösung

Detektion B: Die Platte wird mit einer Lösung von Vanillinreagens *R* besprüht und 10 Minuten bei 105 °C erhitzt. Die Auswertung erfolgt im Tageslicht.

Ergebnis: Das Chromatogramm der Referenzlösung c zeigt im mittleren Teil eine blauviolette Zone des Citrals. Zwischen der Zone des Citrals und dem unteren Plattenrandes färbt sich die markierte Zone in zwei lila Zonen welche die Shogaole der Ingwerwurzel darstellen.

Oberer Plattenrand	
<p>Eugenol: eine braune Zone</p> <p>Zimtaldehyd: eine grau-blaue Zone</p> <p>Citral: eine grau-lila Zone Zone</p>	<p>Eugenol: eine braune Zone</p> <p>Zimtaldehyd: eine grau-blaue Zone</p> <p>Shogaole: eine hell- lila Zone eine dunkel lilla Zone</p>
Referenzlösung	Untersuchungslösung

Prüfung auf Reinheit

Relative Dichte (2.2.5): 0,895 bis 0,905

Ethanol (2.9.10): mind. 65,0% (V/V)

Methanol (2.9.11): höchstens 0,05 Prozent (V/V),

Trockenrückstand (2.8.16): mind. 1,7%

Gehaltsbestimmung

Ätherisches Öl

20,0 g Tinktur werden in einem 1000 ml Rundkolben mit 300 ml Wasser *R* versetzt und so lange destilliert, bis 200 ml Destillat in ein Auffanggefäß übergegangen sind. In einem Scheidetrichter werden 65 g Natriumchlorid *R* im Destillat gelöst. Die Lösung wird 3-mal mit je 30 ml Pentan *R* ausgeschüttelt, mit denen zuvor der bei der Destillation benutzte Kühler und das Auffanggefäß gespült wurden. Die vereinigten Pentanauszüge werden über 3 g wasserfreiem Natriumsulfat *R* getrocknet und in einen im Exsikkator 3 h lang getrockneten 100-ml-Rundkolben filtriert. Natriumsulfat und Filter werden 2-mal mit je 20 ml Pentan *R* gewaschen. Das Lösungsmittel wird in einem Wasserbad von 45 °C abdestilliert. Der letzte Rest Pentan wird durch einen Luftstrom 3 min lang abgeblasen. Der Kolben wird 3 h lang im Exsikkator getrocknet und anschließend gewogen. Das zurückbleibende Öl ist gelb.

Dosierung

Gebräuchliche Einzeldosis: 0,5 bis 1,0 g.

Zubereitung

Solutio ferri aromatica

Lagerung

Vor direktem Sonnenlicht geschützt, in dicht schließenden Gefäßen.

5 Bittere Tinktur

Bittere Tinktur

Tinctura amara

Definition

Die unter „Herstellung“ beschriebene Tinktur.

Bitterwert: mind. 2000

Herstellung

Bitterkleeblatt (355).....	5 Teile
Tausendguldenkraut (710)	5 Teile
Bitterorangenschale (4000).....	5 Teile
Enzianwurzel (710).....	5 Teile
Ethanolum 70% R.....	100 Teile

Die Tinktur wird nach einem für Tinktur geeigneten Verfahren hergestellt.

Eigenschaften

Aussehen: bräunliche Flüssigkeit

Geruch: aromatisch

Geschmack: bitter

Prüfung auf Identität: DC in Entwicklung.

Prüfung auf Reinheit

Relative Dichte (2.2.5): 0,9124 – 0,9285

Ethanol (2.9.10): mind. 65,0% (V/V)

Methanol (2.9.11): höchstens 0,05 Prozent (V/V),

Trockenrückstand (2.8.16): mind. 1,7%

Bitterwert: 1,00 ml Bittere Tinktur wird in einem Messkolben mit Trinkwasser auf 1000 ml verdünnt. 5,00 ml dieser Mischung werden mit Trinkwasser auf 10,00 ml verdünnt. Diese Verdünnung muss noch deutlich bitter schmecken, entsprechend einem Bitterwert von mindestens 2000. (2.8.15)

Aufbewahrung

Vor direktem Sonnenlicht geschützt in dicht schließenden Gefäßen.

Dosierung

Gebräuchliche Einzeldosis: 0,5 bis 1,0 g.

Schlussbetrachtung

Im Rahmen des Masterstudiums Pharmazeutisches Qualitätsmanagement wurde es mir ermöglicht im Labor für Begutachtung und Analytik der Ages - Medizinmarktaufsicht als ein Teil der Expertengruppe des Österreichischen Arzneibuches (ÖAB) ausgewählte Monographien qualitativ und praktisch zu überarbeiten. Da ich in meiner Tätigkeit als Apothekerin täglich mit dem ÖAB konfrontiert bin, war es natürlich zusätzlich motivierend, etwas qualitativ Nachhaltiges für das ÖAB zu leisten.

Das Feld der ausgewählten Proben ist sehr breitgefächert und das Erstellen der ersten Probepläne war sehr herausfordernd. Für das praktische Arbeiten benötigt man die Freigabe vom Prüfleiter und sollte dafür im Vorfeld alles bedacht haben. Angefangen beim Bestellen der Standards und Reagentien, die theoretische Durchführung und eigentlich schon das Ergebnis der Prüfung. Dass beim praktischen Arbeiten in der Analytik dann nicht alles so läuft wie in der Theorie, und man sich wieder neue Wege überlegen musste, war sehr spannend, benötigte aber doch viel Zeit.

Zeitintensiv gestaltete sich natürlich auch das Einlesen in und Anlernen der Anforderungen des Qualitätsmanagementsystems entsprechend ISO 17025 und des Ph. Eur. Alles genau zu dokumentieren, vom Öffnen einer Probe, das richtige Fotografieren für die Dokumentation bis hin zum letzten Nachweis sind strenge Richtlinien zu befolgen. Für den Qualitativen Aspekt war in jedem Bereich etwas dabei, angefangen von Literaturrecherche und dem Vergleichen der Arbeitsvorschriften bis zum praktischen Arbeiten nach einer Prüfvorschrift und Erstellen eigener, neuer Prüfvorschriften. Letzteres stellte mich mit Abstand vor die herausforderndste aber auch spannendste Aufgabe.

Alles in allem war es eine sehr lehrreiche und interessante Erfahrung, aus der nicht nur ich selbst einen großen Nutzen ziehe.

Zusammenfassung

Seit der Entwicklung von Arzneibüchern wird danach gestrebt, stets den qualitativen Standards der jeweiligen Zeit gerecht zu werden. Durch die permanente Weiterentwicklung von Herstellungs-, Trenn- und Analysemethoden wurden auch die Qualitätsstandards verbessert und die Niederschriften überarbeitet und angepasst. Auch das Österreichische Arzneibuch (ÖAB) wird seit 2008 einer permanenten Revision unterzogen mit dem Ziel, den Qualitätsstandards des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) zu entsprechen. Das ÖAB enthält über 260 Monographien, die im Sinne einer Vereinheitlichung weitgehend an das Ph. Eur. angepasst werden sollten. Dazu werden veraltete Monographien revidiert, obsoleete Monographien gestrichen und neue Monographien erarbeitet. Monographien die im Ph. Eur. enthalten sind, werden ersatzlos aus dem ÖAB gestrichen. Das ÖAB stellt jedoch eine wichtige Ergänzung zum Ph. Eur. dar, da es sehr viele traditionelle Drogen und Zubereitungen beinhaltet, die keine Erwähnung im Europäischen Arzneibuch finden.

In dieser Arbeit werden 5 ausgewählte Monographien, die Gemische mehrerer Einzelsubstanzen repräsentieren, hinsichtlich ihrer Reinheits- und Identitätsnachweise einer qualitativen und praktischen Überprüfung unterzogen. Die alten Reagentien des ÖAB werden durch die Reagentien des Ph. Eur. ersetzt, veraltete Prüfmethode werden gestrichen und neue qualitativ aussagekräftigere Prüfmethode werden entwickelt. Bei der qualitativen Überprüfung der Monographien stand an erster Stelle das Recherchieren der geltenden Arzneibücher und jeglicher Leitlinien bezüglich Qualitätsstandards. Da die 5 Monographien Mischungen aus mehreren Einzelkomponenten darstellen von welchen jede einzelne Komponente im Ph. Eur. monographiert ist, kann es hinsichtlich der Identitäts- und Reinheitsprüfungen zu individuellen Neuerungen führen, deren allgemeiner Ausführung jedoch immer eine validierte Methode des Ph. Eur. zugrunde liegt.

Die Methoden der praktischen Überarbeitung waren hauptsächlich die Methoden des Europäischen Arzneibuches und des Qualitätsmanagementsystems entsprechend ISO 17025, um qualitativ einwandfreie Ergebnisse zu erzielen.

Abstract

Since the development of medicines and pharmacopoeias, the aim has always been to meet the qualitative standards of the respective time. By permanent further development of manufacturing, separation and analysis methods also the quality standards have been improved and the transcripts had to be constantly adapted. The Austrian Pharmacopoeia (ÖAB) has also been subject to a permanent revision since 2008 with the aim of meeting the quality standards of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). The ÖAB contains more than 260 monographs, which should be adjusted to the Ph. Eur. in the interests of qualitative unification. To this end, old monographs are revised, obsolete monographs are deleted and new monographs are developed. Monographs described in the Ph. Eur. will be deleted from the Austrian Pharmacopoeia without substitutes. However, the Austrian Pharmacopoeia is an important addition to the Ph. Eur. since it contains many traditional drugs and preparations which are not mentioned in the Ph. Eur.

In this thesis, five selected monographs which represent mixtures of several compounds are revised qualitatively and practically with regard to their purity and identity testing methods. The old reagents of the ÖAB are replaced by the reagents of Ph. Eur., outdated test methods are deleted and new qualitatively more meaningful test methods are developed.

The qualitative examination of the monographs focused on the research of the existing pharmacopoeias and on any guidelines on quality standards. Since the 5 monographs represent mixtures of several individual components of which each individual component is monographed in Ph. Eur., it can lead to individual innovations with regard to the identity and purity tests. The general execution of all methods, however, is always a validated method of the Ph. Eur.

The methods of practical revision were mainly the methods of the European Pharmacopoeia and the valid Qualitymanagementsystem ISO 17025, in order to achieve qualitatively perfect results.

Literaturverzeichnis

- (1) Nunn: Ancient Egyptian Medicine, 1996,
- (2) Mona Nasser, Aida Tibi, Emilie Savage-Smith: Ibn Sina's Canon of Medicine: 11th century rules for assessing the effects of drugs. In: Journal of the Royal Society of Medicine, 2009, Heft 2
- (3) Schumacher: Das Luminare majus von Joannes Jacobus Manliusde Bosco. Johannes Crespinus, Lyon 1536. Übersetzt und mit Anmerkungen versehen. Hrsg. von der Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie, Arthur Neymayer, Mittenwald/Bayern (1938))
- (4) Kurze Geschichte zum Deutschen und Europäischen Arzneibuch. Laboratorium Dr. Liebich)
- (5) Bartels: Die Würzburger „Pharmakopöen“. In: Würzburger medizinhistorische Mitteilungen 25, 2006
- (6) Pharmakopöen. Stadt Wien
- (7) EDQM Council of Europe. European Pharmacopoeia. Background & Mission. [https:// www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html](https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html).
- (8) Bundesministerium für Gesundheit. 2016. Österreichisches Arzneibuch. Verlag Österreich GmbH, Wien.
- (9) Europäisches Arzneibuch, 5. Nachtrag, S. 7119 – 7130
- (10) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, S. 383
- (11) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, S. 3940
- (12) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 2. Nachtrag, Farbvergleich, S. 5625
- (13) Österreichisches Arzneibuch, 2016, Bestimmung der chem. Kennzahlen, S. 56
- (14) USP, Vol. 39, Volumetric solutions, p. 2183
- (15) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Reagenzien, S 8065
- (16) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, S. 46
- (17) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, S. 176
- (18) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, S. 42
- (19) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, Säurezahl, S. 56
- (20) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 6. Nachtrag, S. 7357
- (21) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, S. 213

- (22) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 7. Nachtrag, S. 8143
- (23) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk, S. 213
- (24) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 7. Nachtrag, S. 8143
- (25) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 7. Nachtrag, S. 8146
- (26) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 6. Nachtrag, Peroxidzahl, S. 7357
- (27) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, Monographie Glycerinzäpfchen, S. 305-306
- (28) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 7. Nachtrag, S. 8049
- (29) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, Seite 168
- (30) USP, Vol. 39, Official Monographs; Glycine, p. 4135
- (31) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, Indikatoren zur Prüfung von Arzneimitteln, S. 99
- (32) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 7. Nachtrag, S. 8061
- (33) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, Reagentien und Lösungsmittel zur Prüfung von Arzneimittel, Natriumnitruressigsäurelösung (R), S.87
- (34) Meier, Nadja et al., Illustrations referring to Identification C (by HPTLC), Lime flower, Zurich University of Applied Science, Wädenswil (Switzerland), Nov. 2016
- (35) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 5. Nachtrag, Ethanolgehalt, S. 7091-7092
- (36) Europäischen Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, Kamillendluidextrakt, S. 1935
- (37) Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, Bitterwert, S. 383-384
- (38) Österreichisches Arzneibuch, Ausgabe 2016, S. 49