

Pharmazeutische Analytik



Qualitätskontrolle von Pharmazeutika



Metrohm...

- ist der Weltmarktführer im Bereich Titration
- bietet neben sämtlichen Methoden der Ionenanalytik – Titration, Voltammetrie und Ionenchromatographie – ein komplettes Portfolio für die NIR- und Raman-Analytik
- ist ein Schweizer Unternehmen und produziert ausschliesslich in der Schweiz
- gewährt 3 Jahre Garantie auf Geräte und 10 Jahre auf chemische Suppressoren für die Anionenchromatographie
- unterstützt Sie bei Fragen mit einzigartigem Applikations-Know-how
- stellt Ihnen kostenlos über 1800 Applikationen zur Verfügung
- unterstützt Sie weltweit mit zuverlässigem Vor-Ort-Service
- ist nicht an der Börse notiert, sondern im Besitz einer gemeinnützigen Stiftung
- gibt einer nachhaltigen, den Interessen von Kunden und Mitarbeitern verpflichteten Unternehmensführung Vorrang vor einer Maximierung der Rendite

Metrohm – massgeschneiderte Analytik für die Pharmaindustrie

Hohe Anforderungen der Zulassungsbehörden

Bezüglich der Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln stellen Behörden weltweit sehr hohe Anforderungen an die Pharmaindustrie. Diese sind in Form amtlicher Sammlungen anerkannter pharmazeutischer Regeln in Arzneibüchern dokumentiert. Als rechtliche Mittel des Verbraucherschutzes gewährleisten sie die sichere Anwendung der Arzneimittel. Erst die im Rahmen der Arzneimittelprüfung eingesetzten Mess- und Prüfverfahren identifizieren ein Arzneimittel und entscheiden über seine Freigabe.

Um diese hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards zu gewährleisten, sind zuverlässige Geräte und Methoden gefragt.

Auf unsere Unterstützung können Sie zählen

Als führender Hersteller von Geräten für die chemische Analytik sind wir uns dieser Herausforderungen bewusst. Metrohm bietet Ihnen deshalb nicht nur modernste Geräte, sondern komplettete Lösungen für konkrete analytische Fragestellungen. Ihre Ansprechpartner bei uns sind kompetente Spezialisten, die massgeschneiderte Applikationen für Sie entwickeln und Sie kompetent rund um das Thema Regulatory Compliance unterstützen.

Entdecken Sie auf den folgenden Seiten, welche Lösungen Metrohm der Pharmabranche und speziell Ihnen zur Gewährleistung der Qualität und Sicherheit Ihrer Produkte bietet.



Chemisch-Pharmazeutische Analytik

04

Geschichte der Pharmazie

Die Suche nach Heilmitteln ist fast so alt wie die Menschheit selbst. Schon für die ersten Hochkulturen (China, Indien, Mesopotamien, Ägypten) ist der Einsatz pflanzlicher, mineralischer und tierischer Wirkstoffe zu Heilzwecken belegt. Systematische Beschreibungen von Heilmitteln sind uns überliefert aus der griechischen Antike (Hippokrates, Theophrastos) und aus dem römischen Reich (Dioskurides, Galen). Diese Erkenntnisse wurden von arabischen Gelehrten (z. B. Avicenna) übernommen und weiterentwickelt. Sie dienten lange Zeit als wichtige Grundlage der Heilmittelkunde. Erst im 16 Jahrhundert begann sich diese von den antiken Vorbildern zu lösen. Als typischer Vertreter der neuen Richtung sei hier Paracelsus genannt, der 1537 den berühmten Ausspruch prägte: «Allein die Dosis bestimmt, ob etwas ein Gift ist (dosis sola facit venenum).»

Der Weg zu organisch-synthetischen Arzneistoffen

Das Aufkommen der organischen Chemie zu Beginn des 19. Jahrhunderts brachte Fortschritte, deren Bedeutung kaum zu überschätzen ist. Beschränkte sich die Arzneimitteltherapie bis dahin weitgehend auf Naturstoffe und anorganische Chemikalien, so begann man nun mit der gezielten Herstellung von organisch-synthetischen Arzneistoffen, und zwar auf Grundlage von Arzneipflanzenextrakten. Ein beispielloser Siegeszug der Pharmasynthese führte in kürzester Zeit zu einer unüberschaubaren Zahl von synthetisierten Wirkstoffen. Dadurch gelang es den Forschern, die Wirkung der Arzneistoffe mit ihrer chemischen Struktur in Zusammenhang zu bringen.

Bestimmung von Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Verunreinigungen

Die pharmazeutische Analytik liefert Informationen zu Identität, Reinheit, Gehalt und Stabilität von Ausgangs-, Hilfs- (excipients) und Wirkstoffen (Active Pharmaceutical Ingredients, API). Man unterscheidet die Analytik des zur Heilung, Linderung, Verhütung oder Erkennung von Krankheiten eingesetzten reinen Arznei- oder Wirkstoffes (Arzneistoffanalytik) und die des Arzneimittels (Arzneimittelanalytik). Letzteres kann in verschiedenen Zubereitungsformen (Salben, Tinkturen, Pillen, Lotionen, Suppositorien, Infusionen, Tropfen etc.) existieren und besteht aus dem pharmazeutisch wirksamen Arzneistoff und mindestens einem pharmazeutischen Hilfsstoff. Verunreinigungen stammen meist aus der Synthese des Arzneistoffes; ihre Kontrolle erfolgt hauptsächlich nach den Richtlinien der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) sowie nach den Arzneibüchern (Pharmakopöen).

Arzneibücher und Arzneimittelsicherheit

Spezifikationen und Prüfmethoden der gebräuchlichen Wirk- und Hilfsstoffe sind nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in mehr als 38 Staaten in nationalen Arzneibüchern detailliert monographiert. Dazu gehören die United States Pharmacopeia (USP), die aus der Harmonisierung vieler einzelstaatlicher Vorschriften hervorgegangene European Pharmacopoeia (Ph.Eur) sowie das Japanische Arzneibuch (JP), um nur einige wenige zu nennen. Die Arzneibücher sind amtliche Kompendien und enthalten die gesetzlichen Anforderungen an Identität, Gehalt, Qualität, Reinheit, Verpackung, Lagerung und Bezeichnung für Arzneistoffe und andere therapeutisch eingesetzte Produkte. Sie sind unabdingbar für jeden, der Arzneimittel herstellen, überprüfen oder vertreiben will.





Prüfverfahren, Tests und USP-NF-Monographien

Applikationen gemäss Arzneibüchervorgaben

Metrohm ist der kompetente Ansprechpartner für alle Fragestellungen im Rahmen der chemisch-pharmazeutischen Analytik und der Validierung von Analysenmethoden. Neben der Einhaltung behördlicher Richtlinien stehen Metrohm-Geräte und -Applikationen im Einklang mit vielen in den Arzneibüchern zitierten Prüfverfahren zur Qualitätskontrolle und Produktfreigabe.

Harmonisierungsbestrebungen

In Anlehnung an die Harmonisierungsbestrebungen der Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) bezieht sich diese Broschüre, stellvertretend für die an dieser Stelle nicht erwähnten Arzneibücher, vorwiegend auf ausgewählte Prüfverfahren und Monographien der USP. Das National Formulary (NF) ist das amtliche Kompendium der Anforderungen an Hilfsstoffe und pflanzliche Drogen.

Aufbau der USP-NF

Vier Kapitel bilden das Rückgrat der USP-NF. Ein Kapitel liefert das analytische Rüstzeug des Arzneibuches, indem es eine detaillierte Beschreibung der Prüfverfahren und Tests liefert. Dabei sind die Prüfverfahren mit den Nummern <1> bis <1000> verbindlich; diejenigen mit Nummern über <1000> sind als Empfehlung zu verstehen.

Das umfangreichste Kapitel der USP-NF enthält die alphabetisch nach Wirkstoff geordneten USP-Monographien, in denen zu verwendende Prüfverfahren und Tests sowie Anforderungs- und Lagerbedingungen genau beschrieben sind. Um eine Größenordnung kleiner ist der Umfang der NF-Monographien, die ebenfalls ein separates Kapitel bilden. Ein weiteres Kapitel definiert die zu verwendenden Reagenzien, Indikatoren und Lösungen.

In USP-NF-Monographien referenzierte Prüfverfahren

Applikation/Parameter	USP-Monographie	Häufigkeit der Verwendung	Prüfverfahren	Seite
pH-Wert	USP<791>	In ca. 1400 USP-Monographien In ca. 250 NF-Monographien	pH-Wert-Messung	6
Leitfähigkeit	USP<645>	Reinstwasser (Pharma)	Leitfähigkeitsmessung	6
Diverse Wirkstoffe Diverse Hilfsstoffe	USP<541>	In ca. 250 USP-Monographien In ca. 130 NF-Monographien	Titration	7–11
Wassergehalt	USP<921> Method I	In ca. 630 USP-Monographien In ca. 110 NF-Monographien	Karl-Fischer-Titration	12–13
Diverse Wirkstoffe Diverse Hilfsstoffe Aminosäuren	USP<621> USP<1065> USP<1052>, Method I	In ca. 58 USP- und 13 NF-Monographien In 3 NF-Monographien In 5 USP-Monographien	Ionenchromatographie	18–21
Diverse Wirkstoffe Thiomersal Schwermetalle	USP<801> USP<341> USP<232>, <233>	In 8 USP-Monographien diverse Antimikrobiotikabestimmungen ca. 780 USP- und 230 NF-Monographien	Polarographie	22–23 23
Diverse Parameter	USP<1119>	Diverse	Nahinfrarotspektroskopie	26–28
Diverse Prozessparameter	prozessabhängig	Diverse	Prozessanalytik	29–33

Neben der oben beschriebenen Methoden enthält diese Broschüre Kapitel zur automatischen Probenvorbereitung (Seiten 14–15), zur Bestimmung der Oxidationsstabilität von Salben und Cremes (Seiten 16–17) und von elektro-

aktiven Pharmazeutika mittels Elektrochemie (Seite 24). Das Kapitel zu den umfangreichen Dienstleistungen des Metrohm Quality Services auf den Seiten 34 bis 35 beschliesst den Prospekt.

06



Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch (water for injection)

pH-Wert

Für die Messung des pH-Wertes nach USP<791> bietet das 867 pH Module alles Nötige: Es erfüllt die Anforderungen von FDA 21 CFR Part 11, und zwar dank 900 Touch Control oder der Software **tiamo** full. In Verbindung mit **tiamo** oder 900 Touch Control kann ein Elektrodentest durchgeführt werden. Die Messung der Leitfähigkeit und des pH-Wertes kann durch Kombination des 856 Conductivity Module mit dem 867 pH Module im gleichen Gefäß erfolgen.

Leitfähigkeit

Besonders strenge Vorschriften gelten für die Messung der Leitfähigkeit von Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch (water for injection) nach USP<645>. Neben höchster Präzision müssen auch alle Vorgaben der US-FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 eingehalten werden. Dies garantiert das 856 Conductivity Module in Verbindung mit dem 900 Touch Control oder **tiamo** full.

Leitfähigkeitsmesszelle (Edelstahl) mit Pt1000

Diese Messzelle wurde speziell für die Messung in Wässern mit sehr geringer Leitfähigkeit entwickelt. Die robuste Edelstahlkonstruktion ist leicht zu reinigen und eignet sich ideal für Leitfähigkeiten < 300 µS/cm, somit speziell auch für die Messung von Wässern für den pharmazeutischen Gebrauch.



Applikations-Know-how von Experten

07

Wegen der einfachen Durchführbarkeit und Genauigkeit wird der Grossteil der in den Monographien beschriebenen Gehaltsbestimmungen mittels Titrationsverfahren, zum Beispiel gemäss USP<541>, durchgeführt. Metrohm hat unter Berücksichtigung der neuesten methodischen Erkenntnisse in Anlehnung an die U.S. Pharmacopeia (USP) und European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) hunderte von Titrationsmethoden mit Metrosensoren entwickelt.

Einige ältere USP-Methoden basieren noch auf hohen Probeneinwaagen, die einen Titriermittelverbrauch von bis zu 50 mL bedingen. In Anlehnung an die Ph. Eur. hat Metrohm die Probeneinwaagen erheblich reduziert und so den Titriermittelverbrauch auf maximal 10 mL gesenkt.

Alle Methoden sind so ausgearbeitet, dass Sie diese als sogenannte SOPs (Standard Operating Procedures) in Ihr Titrierlabor übernehmen können.

Wässrige Säure-Base-Titrationen

Titrationen mit Basen oder Säuren
Indirekte Titrationen (Rücktitrationen)
Bestimmung der Enzymaktivität (Lipase, Trypsin etc.)

Alkalische Titriermittel

In Ethanol unter Zusatz von HCl
In Dimethylformamid (DMF)
In Aceton
In Pyridin
In Ethanol oder Methanol
In speziellen Lösungsmitteln

Saure Titriermittel

In Eisessig, mit HClO_4
In Eisessig/Essigsäureanhydrid, mit HClO_4
In Eisessig plus Quecksilberacetat, mit HClO_4
In Eisessig/Methylethylketon, mit HClO_4
In Ameisensäure/Eisessig oder Essigsäureanhydrid, mit HClO_4
In anderen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen

Iod/Thiosulfat (Iodometrie)
Iod/Arsenit (Iodometrie)
Diazotierung mit NaNO_2
Cer(IV) (Cerimetrie)
 KBrO_3 (Bromatometrie)
 KMnO_4 (Permanganometrie)
 KIO_3
Reduzierende Zucker

Nichtwässrige Säure-Base-Titrationen

Redoxtitrationen

Ag NO_3 (Argentometrie)
Tensidtitrationen
Photometrische EDTA-Titrationen
(Chelatometrie/Komplexometrie)

Fällungstitrationen

Säurezahl und freie Fettsäuren (FFA)
Hydroxylzahl
Iodzahl
Peroxidzahl
Verseifungszahl

Photometrische Titrationen

Fett- und Öl kennzahlen

Der Titrando – der intelligente Titrator ohne Sicherheitslücken

Dank seines modularen Konzepts lässt sich das Titrando-System optimal an jede Applikation anpassen. Es erfüllt die Anforderungen der FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11, sowohl als Stand-alone-Titrator als auch in Kombination mit 900 Touch Control oder **tiamo**.

Zertifizierte Dosierelemente mit Köpfchen

Die Metrohm-Dosierelemente setzen in puncto Betriebssicherheit neue Standards. Ein unscheinbarer Datenchip enthält alle Daten, die der Titrando für die fehlerfreie Durchführung der Titration braucht, das heisst Serien- und Zylindernummer, Art des Reagenzes, Titer, letzte Titrationbestimmung, Haltbarkeitsdaten und vieles mehr. Doch damit nicht genug: Der Titrando vergleicht die bestimmten Daten mit denen der gewählten Methode. Stimmen diese nicht überein, erfolgt eine Fehlermeldung.

Die iTroden – Elektroden mit Verstand

Die Elektrode ist der wichtigste Bestandteil eines jeden Titriersystems. Der Titrando mit dem iConnect und den iTroden garantiert die vollständige Rückführbarkeit des Analysenresultats auf jede an der Analyse beteiligte Komponente. Der in den Elektrodenkopf integrierte Chip ermöglicht die Speicherung wichtiger Sensordaten wie Artikel- und Seriennummer, Kalibrierdaten, Kalibrierhistorie und Kalibrierintervall. Alle Sensordaten werden beim Anschluss an den Titrando automatisch eingelesen. Das bietet zusätzliche Sicherheit; denn stimmt der Elektrodentyp nicht mit dem in der Methode definierten überein, wird der Anwender informiert.

STAT-Titration mit Tandemdosieren

Die Bestimmung der Enzymaktivität (Lipase, Trypsin etc.) und der Arzneistofffreisetzung von Antazida-Tabletten erfordert einen Titrator, der schnell einen vorgegebenen pH-Wert einstellt und diesen über einen langen Zeitraum hinweg konstant hält. Das Tandemdosieren verhindert, dass es beim Wiederbefüllen der Büretten während der Titration zu einer Unterbrechung der Dosierung kommt – eine zweite Bürette übernimmt sofort das Dosieren. Somit können schnelle und verbrauchsintensive Reaktionen in Echtzeit verfolgt werden.



Flexibilität – vom Einzelgerät bis zum vollautomatischen System

Zunehmendes Probenaufkommen, zeitaufwändige Probenvorbereitung und unbeaufsichtigter Betrieb über Nacht machen den Einsatz von Probenwechslern erforderlich. Zusammen mit dem 814 USB Sample Processor, 815 Robotic USB Sample Processor XL und dem 898 XYZ Sample Changer bietet der Titrando bei niedrigen Investitionskosten einen hohen Automationsgrad. Der 855 Robotic Sample Processor vereint bei minimalem Platzbedarf einen Robotic Sample Processor der Spitzenklasse mit einem Titrando.

Probenvorbereitung auf Knopfdruck

Die Metrohm-Geräte übernehmen nicht nur die Analytik, sondern meistern auch, wie das Beispiel des 815 Robotic SoliPrep auf den Seiten 14 und 15 zeigt, die häufigsten Probenvorbereitungsschritte.

• Homogenisieren

Der Polytron® PT 1300 D der Firma Kinematica stellt die reproduzierbare Zerkleinerung und Homogenisierung aller Proben sicher.

• Filtern

Handelsübliche Spritzenfilter mit Standard-Luer-Anschluss lassen sich direkt mit dem Robotic SoliPrep verwenden.

• Liquid Handling

Von Verdünnungsreihen bis hin zum Abfüllen der Probe in ein bereits verschlossenes Gefäß sind dem Liquid Handling mit Metrohm keine Grenzen gesetzt.



tiamo – titration and more

tiamo ist die führende Steuer- und Datenbanksoftware für Titriergeräte und Dosierer sowie für die komplette Laborautomation bis hin zum Client-Server-System. Der Name **tiamo** steht für «titration and more» – **tiamo** kann mehr als nur titrieren. **tiamo** ist ein Titrationsnetzwerk (NTDS = Networked Titration Data System).

- **tiamo bürgt für Datensicherheit**

Ob GMP- oder GLP-Verordnung, Vorschriften zur Sicherung elektronischer Daten oder die Pflicht zur Rückführbarkeit von Resultaten nach dem Regelwerk der 21 CFR Part 11 der FDA – **tiamo** ist von Grund auf für diese Anforderungen entwickelt worden und setzt neue Massstäbe.

- **Unterschriften**

Bestimmungen können Sie mit digitalen Unterschriften versehen. **tiamo** bietet zwei Stufen von Unterschriften. Sobald die Bestimmung mit der Unterschrift der Stufe 2 versehen ist, sind die Daten vor weiteren Veränderungen geschützt.

- **Benutzerverwaltung**

Gestalten Sie die Zugriffsrechte jedes Anwenders gemäss der firmeninternen Sicherheitspolitik. **tiamo** setzt keine Grenzen, sondern überzeugt durch seine einmalige Flexibilität.

- **Lückenloser «Audit trail»**

Sämtliche Aktionen der Anwender werden automatisch im «Audit trail» gespeichert. Auf Knopfdruck stellen Sie die Daten für ein Audit bereit.

- **Rückführbarkeit**

Gehen Sie auf Nummer sicher und vertrauen Sie in der Titration nur der Rückführbarkeit von Metrohm-Soft- und -Hardware. Jeder Datensatz enthält sämtliche für die Rückführbarkeit erforderlichen Rohdaten.

- **Datenexport**

tiamo bietet Ihnen unterschiedlichste Export-Formate, unter anderem das XML-Format. Ihre Daten stehen

allen erdenklichen Office-Anwendungen, Datenbanken und Langzeitarchivierungs-Programmen zur Verfügung.

- **Bestimmung nachbearbeiten**

Falsches Probeneinmass? Kein Problem. Mit der Nachbearbeitungsfunktion brauchen Sie sich um Ihre Dokumentation nicht zu kümmern. **tiamo** führt über alle Änderungen Buch und gibt so einen umfassenden Überblick.

- **Reportgenerator**

Mit dem Reportgenerator haben Sie die Gestaltung Ihrer Analysenreports selbst in der Hand. Passen Sie eine der vielen Reportvorlagen an Ihre Bedürfnisse an und versenden Sie den Report bequem per E-Mail.

- **Datensicherheit**

tiamo unterstützt Sie bei der Datensicherung. Aktivieren Sie die automatische Backup-Funktion. **tiamo** erstellt dann selbsttätig vollständige Kopien aller Bestimmungen und Konfigurationen.

- **Client-Server-Funktionalität**

Im einfachsten Fall installieren Sie die Datenbanken auf dem lokalen Messrechner. **tiamo** wächst mit Ihren Anforderungen. Sobald Datensicherheit und zentrale Datenverwaltung dies erfordern, konfigurieren Sie **tiamo** als Client/Server.

- **Plug and play**

Unsere modernen USB-Geräte sorgen dafür, dass sämtliche angeschlossenen Geräte im Geräte-Fenster erscheinen. Überwachungsoptionen schliessen die Verwendung von falschen oder abgelaufenen Systemkomponenten aus.

- **Paralleltitration**

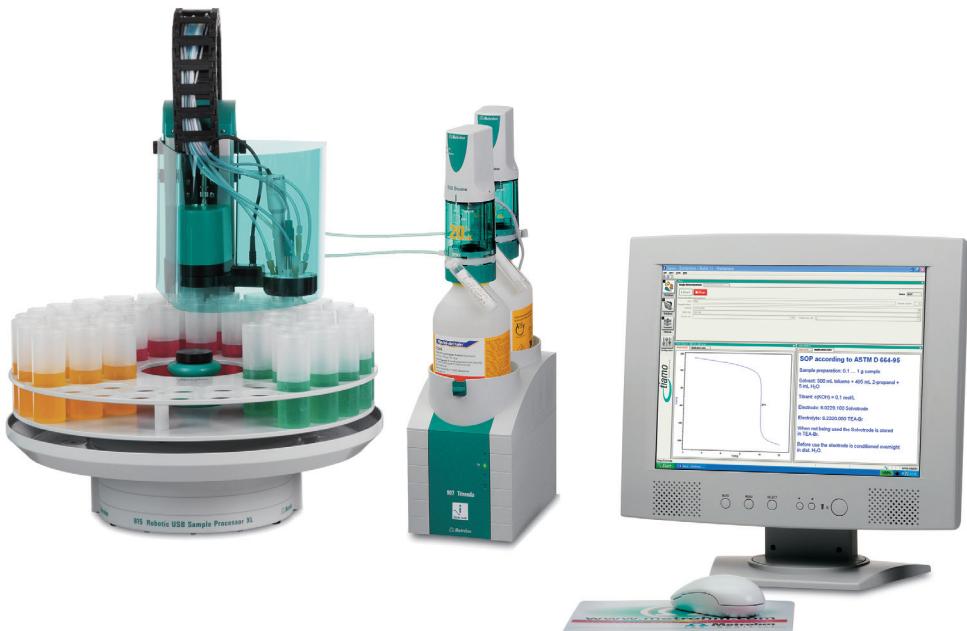
tiamo und der Titrando bilden ein leistungsstarkes Team. Parallel ablaufende Titrationen, falls nötig von verschiedenen Anwendern, erhöhen die Effizienz.

Automatische nichtwässrige Titration mit dem MATi 03

10

Eine enorme Zeitsparnis sowie präzisere und genauere Ergebnisse: Das sind die entscheidenden Vorteile der Automation. Das MATi 03 (Metrohm Automated Titration) ist speziell für nichtwässrige Titrationen in der pharmazeutischen Industrie ausgelegt – sowohl potentiome-

trisch als auch photometrisch. Serien von bis zu 59 Proben haben auf dem 815 Robotic USB Sample Processor XL Platz. Die komplette Steuerung erfolgt durch **tiamo**. Hervorzuheben ist die besondere Beständigkeit gegenüber organischen Lösungsmitteln.



Das MATi 03 mit 815 Robotic USB Sample Processor XL (links) und 907 Titrando (Mitte)





Photometrische Titrationen mit der Optrode

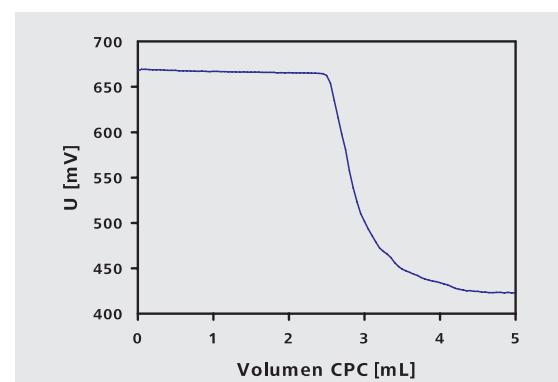
Höchste Präzision

Titrationen unter Verwendung eines Farbindikators sind in den Pharmakopöen noch weit verbreitet (Chelatometrie/Komplexometrie), allerdings ist das Resultat bei manueller Durchführung – im wahrsten Sinn des Wortes – vom Auge des Betrachters abhängig. Mit der neuen Optrode bietet sich die Möglichkeit, diese subjektive Äquivalenzpunktsfindung durch ein objektives, vom menschlichen Auge gänzlich unabhängiges Verfahren zu ersetzen. Mit

ihren 8 Wellenlängen von 470 bis 660 nm wird ein breites Spektrum an Farbindikatoren abgedeckt. Der grosse Vorteil besteht darin, dass die Chemie unverändert bleibt, d. h. die Arbeitsvorschrift muss in der Regel nicht angepasst werden. Neben der weiter unten beschriebenen Bestimmung von Chondroitinsulfat (T-083) lassen sich Bismutnitrat (T-088) sowie Mangan- (T-089) und Zinksulfat (T-090) gemäss Ph. Eur. und USP bestimmen.



Die Optrode – höchste Messpräzision in der photometrischen Titration



Nach Ph. Eur. und USP: die photometrische Bestimmung von Chondroitinsulfat mit 1-Hexadecylpyridiniumchlorid (auch Cetylpyridiniumchlorid, CPC, genannt) als Titriermittel und der Optrode (660 nm)

Weitere Infos und mehr als 1800 weitere Applikationen zum gratis Herunterladen gibt es unter:
www.metrohm.com/applications/

Wasserbestimmung nach Karl Fischer

Die Qualität, Wirksamkeit und Haltbarkeit von pharmazeutischen Produkten hängt stark von deren Wassergehalt ab. Daher kommt der Wasserbestimmung in der pharmazeutischen Analytik eine grosse Bedeutung zu. Die Karl-Fischer-Titration (KFT) gehört dank der ihr zugrunde liegenden spezifischen und selektiven Reaktion mit Wasser zu den genauesten und reproduzierbarsten Wasserbestimmungsmethoden. Seit vielen Jahren wird sie daher als Standardmethode in zahlreichen Arzneibüchern zur schnellen und automatisierbaren Wasserbestimmung vorgeschrieben.

Falls die zu untersuchende Substanz vollständig im Karl-Fischer-Reagenz löslich ist und keine Nebenreaktionen mit dem Lösungsmittel eingeht, kann die Probe direkt in die Titrierzelle gegeben und der Wassergehalt volumetrisch oder coulometrisch bestimmt werden.

Nicht alle Substanzen lösen sich vollständig in Methanol. Dies ist aber eine wichtige Voraussetzung, um den Wassergehalt der Probe korrekt zu ermitteln. Im Folgenden werden einige Techniken aufgeführt, mit denen sich die Löslichkeit der Proben verbessern lässt. Diese Techniken können auch miteinander kombiniert werden.

Lösungsvermittler

Abhängig von der zu untersuchenden Substanz können Lösungsvermittler zugegeben werden. Bei fett- oder ölhaltigen Proben wie Salben oder Cremes wird das KF-Reagenz mit Chloroform versetzt, um sicherzustellen, dass die Probe sich vollständig löst.

Hochfrequenz-Homogenisierer

Tabletten müssen vor der Titration zerkleinert werden. Dies kann entweder manuell mittels eines Mörsers erfolgen, oder komfortabler und vor allem reproduzierbarer mit Hilfe eines Hochfrequenz-Homogenisierers direkt in der geschlossenen Titrierzelle. Auf diese Weise verhindert man, dass sich der Wassergehalt der Probe während der Vorbereitung ändert. Zudem kann in einigen Fällen auf die Verwendung von toxischen Lösungsvermittlern verzichtet werden.

Temperaturerhöhung in der Titrierzelle

Eine weitere Möglichkeit ist die Titration des Wassers bei erhöhter Temperatur (zum Beispiel bei 50 °C).



901 Titrando mit 900 Touch Control



Der 852 Titrando für die volumetrische und coulometrische Wasserbestimmung



860 KF Thermoprep mit 901 Titrando, 803 Ti Stand und 900 Touch Control



Thermostatisierbare Titrierzelle



Karl-Fischer-Ofenmethode

Viele Substanzen geben ihr Wasser nur sehr langsam oder erst bei hohen Temperaturen ab. Einige reagieren mit KF-Reagenzien unter Wasserbildung oder Iodverbrauch, wodurch der bestimmte Wassergehalt verfälscht wird. Solche Proben sind für die direkte Karl-Fischer-Titration ungeeignet. Sowohl die U.S. Pharmacopeia als auch die European Pharmacopoeia schreiben für derartige Substanzen die Ermittlung des Trocknungsverlustes im Trockenschrank oder Exsikkator vor. Diese Methode hat allerdings den Nachteil, dass nicht nur der Wassergehalt bestimmt wird, sondern auch andere flüchtige Bestandteile der Probe.

In der KF-Ofenmethode erhitzt man die zu untersuchende Substanz in einem dicht verschlossenen Gefäß in einem Ofen. Das aus der Probe ausgetriebene Wasser wird mit Hilfe eines trockenen Trägergasstroms in die Titrierzelle überführt und dort bestimmt, und zwar in der Regel mittels coulometrischer Karl-Fischer-Titration. Da die Probe selbst im Gefäß verbleibt und nur das Wasser in die Titrierzelle gelangt, können Nebenreaktionen und Matrixeffekte ausgeschlossen werden.



Der 874 Oven Sample Processor mit 852 Titrando



MATi 11 – vollautomatische Karl-Fischer-Titration inklusive Probenvorbereitung

Probenvorbereitung

Das ganze Spektrum der automatischen Probenvorbereitung aus einer Hand

Zur Bestimmung von flüssigen Zubereitungsformen von Arzneimitteln (Tinkturen, Infusionen, Tropfen etc.) genügt in der Regel das genaue Pipettieren und Verdünnen der Probe. Metrohm bietet Ihnen eine breite Palette von Produkten, mit denen sich die Vorbereitung von flüssigen Proben präzise und zeitsparend automatisieren lässt.

Handelt es sich hingegen um feste oder halbfeste Proben, wie beispielsweise Tabletten, Suppositorien und Salben, stellt die Probenvorbereitung höhere Anforderungen. Als Spezialist im Bereich Laborautomation bieten wir Ihnen auch für die Vorbereitung von festen Proben ein breites Lösungsangebot – auf Wunsch massgeschneidert.

Automation: Zeitersparnis und genauere Ergebnisse

In der Arzneibuchanalytik wird neben der direkten Titration vor allem auf chromatographische Methoden wie IC, HPLC und GC gesetzt. Diese Techniken setzen voraus, dass die Probe in flüssiger und filtrierter Form vorliegt, bevor sie auf die Säule gegeben wird. Die vorangehenden, oftmals noch manuell durchgeführten Schritte der Probenvorbereitung wie

- Zerkleinern und Homogenisieren
- Filtern
- Pipettieren und Verdünnen

sind mühsam und zeitaufwändig. Zudem birgt eine manuelle Probenvorbereitung das Risiko fehlerhafter Ergebnisse. Insbesondere bei hohem Probenaufkommen und wenn mehrere Personen die Proben bearbeiten, lässt sich eine gleich bleibende Qualität der Probenvorbereitung kaum gewährleisten.



Vollautomatische Probenvorbereitung und Analyse von Tabletten:
Nach der Lösungsmittelzugabe zerkleinert der Hochfrequenz-Homogenisierer Polytron die Tabletten direkt im Probenbecher.
Jede Probe wird gleich behandelt.



Der 815 Robotic Filtration Soliprep



Vollautomatische Filtration: Der 815 Robotic Filtration Soliprep filtriert zurückbleibende Feststoffe aus der homogenisierten Probe heraus. Zurück bleibt ein klares Filtrat, das wahlweise direkt ins Analysengerät injiziert oder weiter verdünnt werden kann.

Robotic Soliprep – automatische Probenvorbereitung nach Mass

Mit den Geräten der Robotic-Soliprep-Familie sind weder Ergebnisabweichungen noch zeitaufwändige manuelle Routinen ein Thema. Die feste Substanz wird lediglich eingewogen und ins Probenrack gestellt – alles Weitere erfolgt vollautomatisch. Je nach Variante lassen sich verschiedene Schritte kombinieren – bis hin zum direkten Anschluss an einen Chromatographen oder zur Durchführung der Titration in der homogenisierten Probe.

	Robotic Titration Soliprep	Robotic Filtration Soliprep	Robotic Flexible Soliprep	Robotic Soliprep for LC
Homogenisieren	+	+	+	+
Titrieren	+			
Filtrieren		+	+	+
Abfüllen in HPLC/GC-Vials			+	
Anbindung an ein LC-Gerät				+



Oxidationsstabilität

16

Salben, Lotionen, Kosmetika

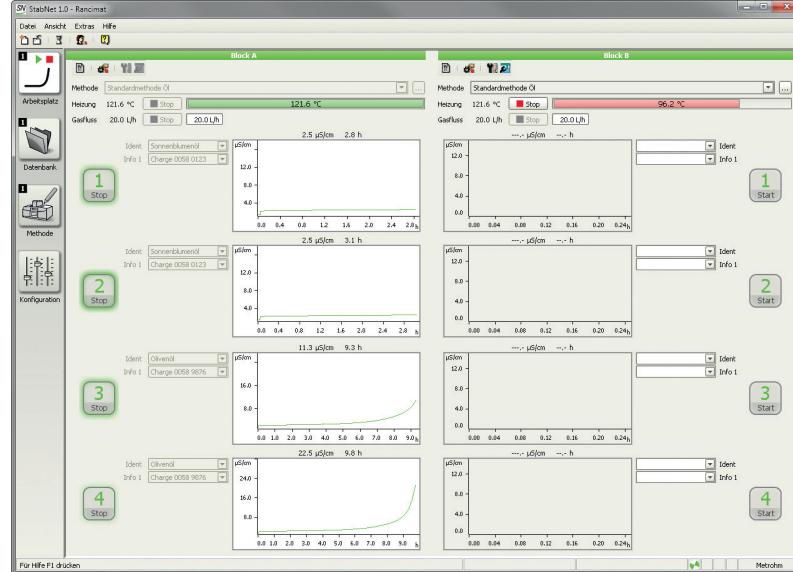
Natürliche Fette und Öle sind nur eingeschränkt lagerstabil, da sie vom Luftsauerstoff langsam oxidiert werden. Die Oxidationsstabilität von Fetten und Ölen ist seit vielen Jahren ein Standardparameter in der Qualitätsicherung. Zur Bestimmung der Oxidationsstabilität mit der Rancimatmethode wird die zu untersuchende Probe bei erhöhter Temperatur mit Luft durchströmt und so künstlich gealtert. Bei diesem Prozess werden die Fett-säuren durch Sauerstoff oxidiert, wobei sich neben anderen Verbindungen leichtflüchtige organische Substanzen bilden. Diese werden durch den Luftstrom ausgetrieben, in Wasser absorbiert und dort mittels Leitfähigkeitsmessung detektiert. Die Zeit bis zur Bildung dieser Abbauprodukte wird als Induktionszeit bezeichnet und charakterisiert die Widerstandsfähigkeit der Probe gegenüber oxidativen Alterungsprozessen, also die Oxidationsstabilität.

Die Methode wird zur Kontrolle von natürlichen Fetten oder Ölen eingesetzt, die bei der Herstellung fetthaltiger Pharmazeutika, zum Beispiel Salben, Cremes oder Lotio nen verwendet werden. In vielen Fällen ist es aber auch möglich, die Oxidationsstabilität der fertigen Formulierungen zu untersuchen. Voraussetzung ist, dass der Fettanteil der Probe deutlich höher als der Wasseranteil ist.

892 Professional Rancimat und StabNet-Software

Der 892 Professional Rancimat ermöglicht die einfache und zuverlässige Bestimmung der Oxidationsstabilität von natürlichen Fetten und Ölen in bis zu acht Proben. Das Gerät wird vom PC gesteuert; die PC-Software StabNet zeichnet die Messkurven auf, wertet sie automatisch aus und berechnet das Resultat.





Rancimatsteuerung mit der StabNet-Software: Bis zu acht Proben können gleichzeitig auf ihre Oxidationsstabilität untersucht werden – all dies gemäss der FDA- und GLP-Anforderungen.

Ionenchromatographie

18

Mit Hilfe der Ionenchromatographie (IC) können Wirkstoffe, Hilfsstoffe sowie Spuren von Verunreinigungen und Metaboliten in Form von organischen und anorganischen Ionen oder polaren Substanzen in einer Vielzahl von Pharmazeutika, pharmazeutischen Lösungen oder auch Körperflüssigkeiten bestimmt werden. Die Ionenchromatographie kann chemisch ähnliche Substanzen innerhalb kürzester Zeit in einer einzigen Analyse bestimmen. Der Konzentrationsbereich der Analyten kann sich dabei vom ng/L bis in den Prozentbereich erstrecken. Ein weiterer Vorteil ist die grosse Auswahl an Trennsäulen und Elutionssystemen. Störende Matrixeffekte werden durch den Einsatz eines geeigneten Inline-Probenvorbereitungsverfahrens oder durch die Wahl der Detektionsmethode umgangen:

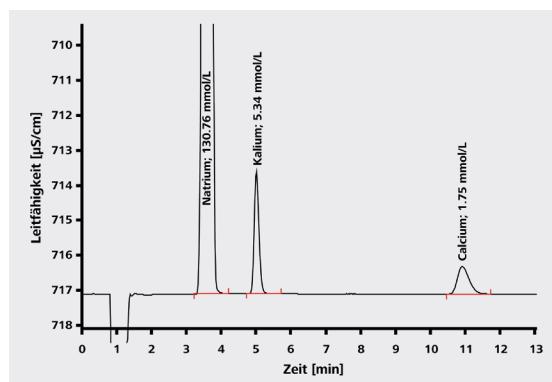
- Leitfähigkeitsdetektion mit oder ohne Suppression
- Amperometrische Detektion
- Spektrophotometrische Detektion – direkt oder mit Nachsäulenderivatisierung (UV/VIS)
- Kopplungs-Detektionsverfahren wie IC-MS und IC-ICP/MS

Die Steuerung der intelligenten Ionenchromatographen sowie deren Automations- und Peripheriegeräte erfolgt durch die bedienungsfreundliche Software MagIC Net. Eine lückenlose Dokumentation zum Zustand der Analysengeräte und der Benutzeraktivitäten erlaubt eine vollständige Rückführbarkeit der Analysenergebnisse. MagIC Net unterstützt die FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 und bietet eine Vielzahl von Werkzeugen für die Einhaltung der GLP-Richtlinien.

Metrohm Ionenchromatographen können auch mit der Software Empower™ von Waters betrieben werden. Gerade in einer zertifizierten Umgebung verringert eine einheitliche Software den Schulungsbedarf und minimiert den Aufwand zur Einhaltung der GLP-Richtlinien.

Pharmazeutische Lösungen

Unter pharmazeutischen Lösungen versteht man isotonische Lösungen, Hämodialyse- oder Infusionslösungen. Sie enthalten Anionen, Kationen, Kohlenhydrate und organische Säuren, deren Konzentrationen sich häufig um mehrere Zehnerpotenzen voneinander unterscheiden. Im Rahmen der Produktionsüberwachung und der abschliessenden Qualitätskontrolle müssen diese Inhaltsstoffe einfach, schnell und mit hoher Präzision bestimmt werden. Dies erledigt die Ionenchromatographie mit ihrer intelligenten Analysentechnik und der automatischen Inline-Probenvorbereitung.



Kationenanalyse einer Ringer-Lactat-Lösung; Säule: Metrosep C 4 - 100/4.0; Eluent: 1.7 mmol/L HNO₃, 0.7 mmol/L Dipicolinsäure, 0.9 mL/min; Probenvolumen: 10 µL; 1:20 (v/v) Inline-Verdünnung

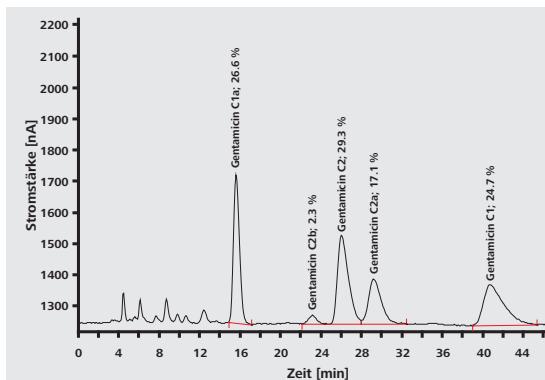


940 Professional IC Vario mit 941 Eluent Production Module und 858 Professional Sample Processor: ein intelligentes Ionenchromatographiesystem zur parallelen Bestimmung von Anionen und Kationen in pharmazeutischen Produkten



Pharmazeutische Wirkstoffe

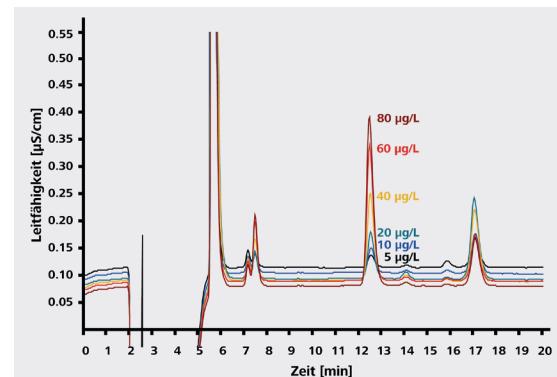
Pharmazeutische Wirkstoffe in Tabletten, wie zum Beispiel Gentamicin, Neomycin, Cefadroxil oder Bethanecholchlorid, lassen sich gemäss den Vorschriften der U.S. Pharmacopeia und European Pharmacopoeia mittels Ionenchromatographie bestimmen. Die Anforderungen an Präzision, Trennung und Wiederfindung der Analyten sind in den Arzneibüchern detailliert beschrieben.



IC-Bestimmung des Antibiotikums Gentamicin mittels gepulster amperometrischer Detektion; Säule: Polymer Laboratories RP-S; Eluent: 60 g/L Na₂SO₄, 1.75 g/L Natriumoctansulfonat, 1.34 g/L NaH₂PO₄, 8 mL/L THF (pH=3, H₃PO₄), 1.0 mL/min; Säulen-temperatur: 55 °C; Probenvolumen: 20 µL; Nachsäulenaddition: 300 mmol/L NaOH (0.4 mL/min)

Verunreinigungen in Pharmazeutika

Neben der Wirkstoffanalyse können auch Verunreinigungen in pharmazeutischen Produkten mittels Ionenchromatographie bestimmt werden. Bereits geringe Konzentrationen einer Verunreinigung können starke Nebenwirkungen hervorrufen. Das bei der Synthese des blutdrucksenkenden Irbesartans eingesetzte Azid ist in Spuren als Verunreinigung im Produkt nachweisbar. Die U.S. Pharmacopeia empfiehlt die ionenchromatographische Azidbestimmung nach Direktinjektion gemäss USP<621>. Selektiver, empfindlicher und vor allem schneller verläuft die Azid-Bestimmung unter Verwendung der Inline-Matrixeliminierung, bei der die störende pharmazeutische Matrix schon in der Probenvorbereitung von den zu bestimmenden Analyten getrennt wird.



Mit 5–80 µg/L Azid aufgestockte Irbesartanprobe; Säule: Metrosep A Supp 10 - 250/4.0; Eluent: 5 mmol/L Na₂CO₃, 5 mol/L NaHCO₃, 1.0 mL/min; Säulentemperatur: 60 °C; Probenvolumen: 1000 µL; Inline-Matrixeliminierung mit 70:30 (v/v) Methanol/Wasser

Präzision und Wiederfindung des Azids

	Peakfläche		
	Mittelwert [µS/cm]	RSD [%]	Wiederfindung [%]
5 µg/L Aufstockung	0.4223	1.96	101.71
30 µg/L Aufstockung	2.5754	0.14	103.38

n = 3 Messungen

Radio IC

20

Radiopharmaka in der Nuklearmedizin

Radiopharmaka sind radioaktive Substanzen, welche vor allem in diagnostischen Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt werden. Sie bestehen aus einem inerten oder biologisch aktiven Molekül und einem daran gebundenen radioaktiven Isotop, das sogenannte Radionuklid. Im Organismus nehmen Radiopharmaka an Stoffwechselvorgängen teil, weshalb sie für das Verständnis biochemischer und physiologischer Prozesse in der Onkologie, Kardiologie und Neurologie äußerst wichtig sind.

Nützliche Vernichtungsstrahlung

Die PET beruht darauf, dass bei jedem Zerfall des Nuklids ein Positron emittiert wird, das mit seinem Antiteilchen, dem Elektron, reagiert. Dabei wird die Masse der beiden Elementarteilchen direkt in Energie umgewandelt, indem zwei Gammaquanten in einem Winkel von 180 Grad emittiert werden. Diese sogenannte Vernichtungsstrahlung lässt sich mit ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren mit hoher Empfindlichkeit erfassen.

Positronen-Emissions-Tomographie

Computer berechnen aus den PET-Daten den Ursprungsort der Gammaquanten und damit auch den Ort, an dem das Radiopharmakon zerfiel. Verschiedene zur Auswahl stehende Radiopharmaka sowie ausgeklügelte Detektor-

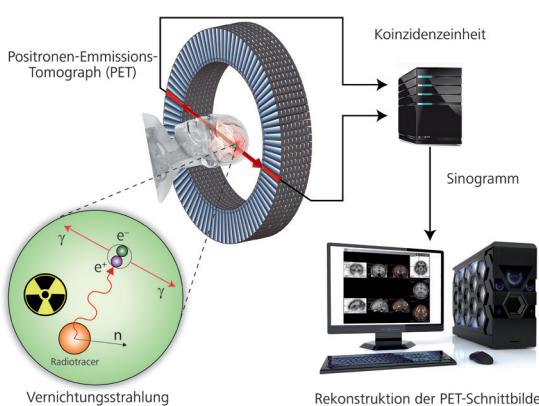
systeme erlauben es, dreidimensionale Bilder verschiedenster Gewebearten zu erstellen. Dies ermöglicht eine einzigartige Darstellung der im Körper ablaufenden physiologischen, biochemischen und pharmakologischen Vorgänge – dies sogar auf molekularer Ebene.

[¹⁸F]Fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG)

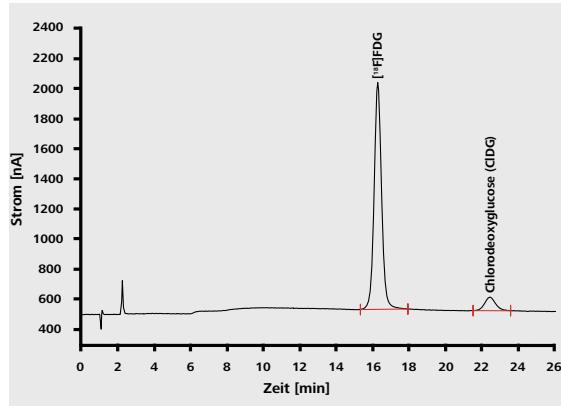
[¹⁸F]Fluorodeoxyglucose ist ein Glucoseanalogon, bei dem die Hydroxylgruppe in der 2'-Position durch das ¹⁸F-Nuklid ersetzt wurde. FDG ist das am meisten eingesetzte Radiopharmakon; es ermöglicht, den regionalen Glucoseverbrauch zu bestimmen.

Anspruchsvolle Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle der Radiopharmaka ist anspruchsvoll, nicht zuletzt infolge der strengen Zeitvorgaben, der Sicherheitsanforderungen und der Konzentrationen im Nanomolbereich. Ionenchromatographen von Metrohm erfüllen diese Anforderungen sowie auch die Vorschriften vieler Arzneibücher. Ein einziger Mehrkanal-Radio-Ionenchromatograph ist in der Lage, die Qualitätskontrolle unterschiedlicher Produktionslinien zu übernehmen. Neben höchster Analysenqualität bietet die Ionenchromatographie dem Anwender Sicherheit, niedrige Wartungskosten und eine extreme Robustheit.



Das Prinzip der Positronenemissionstomographie (PET): Beim Zerfall des Radionuklids werden zwei Photonen emittiert, die mit Hilfe der Koinzidenzdetection registriert werden. Leistungsstarke Rechner rekonstruieren den Ort des Zerfalls und liefern die PET-Schnittbilder.



Säule: Metrosep Carb 2 - 150/4.0; Eluent: 0.1 mol/L NaOH, 1 mL/min; Säulentemperatur: 30 °C; Probenvolumen: 20 µL; gepulste amperometrische Detektion

Zahlreiche weitere Applikationen

Die Ionenchromatographie von Metrohm hat noch viel mehr zu bieten. In der folgenden Tabelle finden Sie eine Auswahl weiterer wichtiger Bestimmungen, die in der

pharmazeutischen Qualitätskontrolle eine Rolle spielen. Sollten Sie Ihre Applikation nicht finden, wenden Sie sich bitte an Ihre Metrohm-Vertretung.

Arznei- bzw. Hilfsstoff	Analyt	Arznei- bzw. Hilfsstoff	Analyt
Acamprosat Calcium	Acetat	Glycincarbonat, Natriumsalz	Carbonat
Acifluorfen Natrium	Acetat	Glimepirid	Trans-4-Methylcyclohexylamin
Adrenalin	Adrenalin	Guaifenesin	Epichlorhydrin
Amisulpride	Dimethyl- und Diethylsulfat	Heparin Natrium	Glucos- und Galactosamin
Anticoagulationslösung	Phosphat, Citrat	Ibandronsäure Natriumsalz	Ibandronat, Phosphit, Phosphat
Arsentrioxid	Arsenat, Arsenit	Indinavir Sulfat	Ethylsulfat
Atovaquon	Acetat	Indometacin Natrium	2-Ethylhexansäure
Atorvastatin Calciumsalz	Cyanid, Tetrabutylammonium	Irbesartan	Cyanid, Azid
Sulfobutylether- β -Cyclodextrin	β-Cyclodextrin	Ibuprofen	Ibuprofen, Valerophenon
Bethanecholchlorid	Bethanechol, Natrium, Calcium, Abbauprodukt (HPTA)	Lamotrigin	Cyanid
Bromidsalz	Chlorid	Lanthancarbonat	Nitrat
Busulfan	Methansulfonsäure	Levetiracetam	Tetrabutylammonium
Calciumgluconat	Oxalat	Levofloxacin	Fluorid
Calciumsalz	Borat	Linezolid	Morpholin
Camphersulfonsäure	Camphersulfonsäure	Losartan Kalium	Azid
Carbamazepin	Chlorid, Bromid	Meropenem	EDTA, Dimethylamin
Carbidopa	EDTA, Hydrazin, Natriumdisulfit	Metformin Hydrochlorid	Dimethylamin
Cefadroxil	Cefadroxil	(Mono-)Sulfiram (Temosol)	Cyanid
Cefdinir	Eisen, EDTA	Montelukast Natrium	Methansulfonsäure, Acetat
Cefepime Hydrochlorid	N-Methylpyrrolidin	Multivitamintabletten	Kationen, Vitamin C
Ceftazidim Natrium	Natrium	Mycophenolat-Mofetil	Morpholin
Clopidogrel-Besilat	Anionen, Carbonat, Kationen	Nebivolol Hydrochlorid	Monomethylamin
Colesevelam	Quartäre Alkylamine	Neomycin Sulfat	Neomycin
Copovidone EP	Acetat, Formiat	Oxaliplatin	Chlorid
Dasatinib	Ethylenediamin	Pioglitazon Hydrochlorid	Piperidin
Dextromethorphan HBr	Ameisensäure	Piperacillin	Chlorid
(2,3-Dichlorophenyl)oxoacetonitril	Cyanid, Tetrabutylammonium	RA-Thermoseal-Zahnpasta	Piperazin, N-Methylpiperazin
Diclofenac Natrium	Natrium, Kalium	Ribit	Kalium, Zink
Dicyclopropymethylamin	Dicyclopropymethylamin	S-Adenosylmethionin	Ribit (Adonitol)
Doxazosin Methansulfonsäure	Bromid	Sevelamer	Sulfat
Drospirenone	Propargylalkohol	Suxamethonium Chlorid	Bindungskapazität Phosphat
Enoxaparin Natrium	Sulfat	Tadalafil	Cholinchlorid
Esomeprazol Magnesium	Tartrat	Terbinafin Hydrochlorid	Methanolisches Methylamin
Febuxostat	Hydroxylamin	Topiramat	Monomethylamin, Tetrabutylammonium
Felodipin	Silikat, Natrium	Triclosan	Kohlenhydrate, Sulfat, Sulfamat
Fenofibrat	Natriumlaurylsulfat (NLS)	Timolol Maleat	Kalium
Ferumoxoid (Kontrastmittel)	Citrat	Vareniclin Tartratsalz	Chlorit
Fluorouracil (auch Fluoruracil)	Fluorid	Voriconazol	Trifluormethansulfonsäure
Gabapentin	Chlorid	Zingisol	Camphersulfonsäure,
Gadopentetat-Dimegлюmin	Gadolinium	Zoledronsäure	Kalium und Zink
Gentamicinsulfat (siehe Seite 17)	Gentamicin		Phosphit, Phosphat

Dektionstechnik: Leitfähigkeitsdetektion mit Suppression; direkte Leitfähigkeitsdetektion; Leitfähigkeitsdetektion mit und ohne Suppression, amperometrische Detektion; spektrophotometrische Detektion

Voltammetrie

22

Die voltammetrische Spurenanalytik bestimmt elektrochemisch aktive Substanzen. In vielen Fällen sind dies Spuren von Schwermetallen. Die Voltammetrie wird häufig zur Ergänzung und Validierung spektroskopischer Methoden eingesetzt und zeichnet sich durch geringen apparativen Aufwand, vergleichsweise geringe Investitions- und Betriebskosten, einfache Probenvorbereitung, kurze Analysenzeiten sowie hohe Genauigkeit und Emp-

findlichkeit aus. Darüber hinaus kann die Voltammetrie – im Gegensatz zu den spektroskopischen Methoden – zwischen verschiedenen Oxidationsstufen von Metallionen oder zwischen freien und gebundenen Metallionen unterscheiden. Dies bezeichnet man als Speziationssanalyse. Voltammetrische Ergebnisse erlauben wichtige Aussagen zur Bioverfügbarkeit und Toxizität von Schwermetallen.

Nachweisgrenzen (1 ppt = 1 ng/kg)

Element	Nachweisgrenze [ppt]
Antimon	Sb ^{III} /Sb ^V
Arsen	As ^{III} /As ^V
Bismut	Bi
Blei	Pb
Cadmium	Cd
Chrom	Cr ^{III} /Cr ^{VI}
Cobalt	Co
Eisen	Fe ^{II} /Fe ^{III}
Kupfer	Cu
Molybdän	Mo
Nickel	Ni
Platin	Pt
Rhodium	Rh
Quecksilber	Hg
Selen	Se ^{IV} /Se ^{VI}
Thallium	Tl
Uran	U
Wolfram	W
Zink	Zn

Die Voltammetrie erlaubt es auch, organische Verbindungen mit hoher Empfindlichkeit zu bestimmen. Dies ermöglicht die Analyse vieler pharmazeutischer Wirkstoffe gemäss USP<801>.

Die Voltammetrie eignet sich insbesondere für Labors, in denen bei mittlerem Probendurchsatz nur einige wenige Parameter überwacht werden müssen. Sie wird häufig für spezielle Applikationen eingesetzt, die mit anderen Techniken nicht oder nur mit grossem Aufwand durchführbar sind.

884 Professional VA

Das 884 Professional VA ist ein flexibles Messgerät für genaue und empfindliche polarographische und voltammetrische Analysen. Die dazugehörige viva-Software erlaubt die individuelle Optimierung der Methoden, wie zum Beispiel, die automatische Ergebnisberechnung nach speziellen Formeln, die die USP vorschreibt..





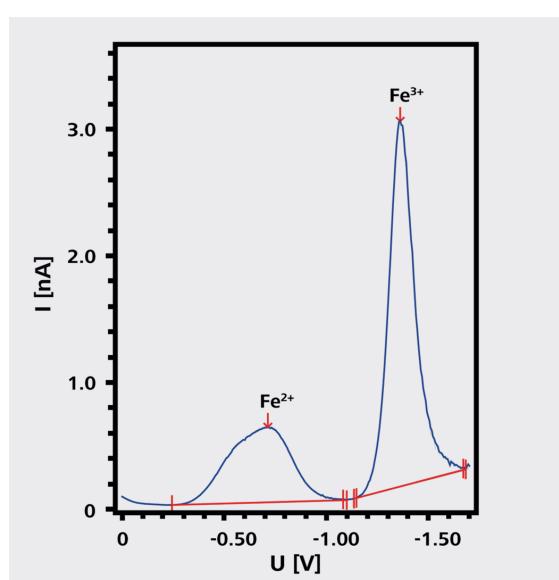
Anwendungsbeispiele

Fe(II) in Eisen-Saccharose-Injektionslösung nach USP-NF

Die Polarographie ermöglicht es, direkt und selektiv den Eisen(II)-Anteil der Gesamteisenkonzentration im Präparat zu bestimmen. Dies kann ohne vorhergehende Probenvorbereitung und ohne chemische Auftrennung der Eisenspezies erfolgen. Bei der Bestimmung werden die getrennten Signale des Eisen(II)- und des Eisen(III)-Komplexes vermessen. Aus dem Verhältnis der Signale ergibt sich der Eisen(II)-Gehalt.

Thiomersal nach USP-NF

Das quecksilberhaltige Thiomersal (oder Thimerosal) wird als Konservierungsmittel für Pharmazeutika und Kosmetika eingesetzt, um diese vor mikrobiellem Befall zu schützen. Beispiele für die Anwendung von Thiomersal sind: Reinigungs- und Aufbewahrungslösungen für Kontaktlinsen, Augen-, Nasen- und Ohrentropfen sowie Tätowierungsfarben. Auch Injektionsarzneimittel können mit Thiomersal konserviert werden, so zum Beispiel Immunglobuline oder viele Impfstoffe (Grippe, Hepatitis B etc.). Die Bestimmung in der fertigen Zubereitung kann in vielen Fällen direkt durchgeführt werden.



Polarographische Bestimmung des Eisen(II)-Gehaltes

Schwermetallverunreinigungen

Seit mehr als einem Jahrhundert lassen internationale Arzneibücher den Schwermetallgehalt in pharmazeutischen Produkten semiquantitativ über eine Sulfidfällung bestimmen. Ab 2018 ist dies vorbei: Die USP-Vorschriften USP<232> und USP<233> verlangen statt des Summenparameters dann Einzelbestimmungen ausgewählter Schwermetalle. Dabei überlässt die USP dem Anwender die Auswahl der Analytik, sofern eine Validierung vorliegt. Besonders geeignet ist die Stripping-Voltammetrie. Als Probenvorbereitung genügt ein Probenaufschluss.

Weitere gemäss USP-NF mittels Polarographie bestimmmbare Wirkstoffe

Elektrochemisch aktive pharmazeutische Wirkstoffe, zum Beispiel Azathioprin, Cefamandol, Cystein Hydrochlorid, Diclofenamide, Iod oder Procarbazin können direkt mit der Polarographie gemäss USP<801> bestimmt werden.

Elektrochemie für elektroaktive Pharmazeutika

24

Elektrochemie in der Pharmazie

Viele pharmazeutische Wirkstoffe sind elektroaktiv, weshalb sie sich leicht mit elektrochemischen Methoden bestimmen lassen. Die Elektrochemie ist hochempfindlich, selektiv, hat einen ausgezeichneten Dynamikbereich und sehr kurze Ansprechzeiten. Des Weiteren gibt es zahlreiche Möglichkeiten, Signale zu erfassen. Dazu zählen potentiometrische, amperometrische, impedimetrische und elektrogravimetrische Analysen.

Blutzuckerüberwachung in Echtzeit

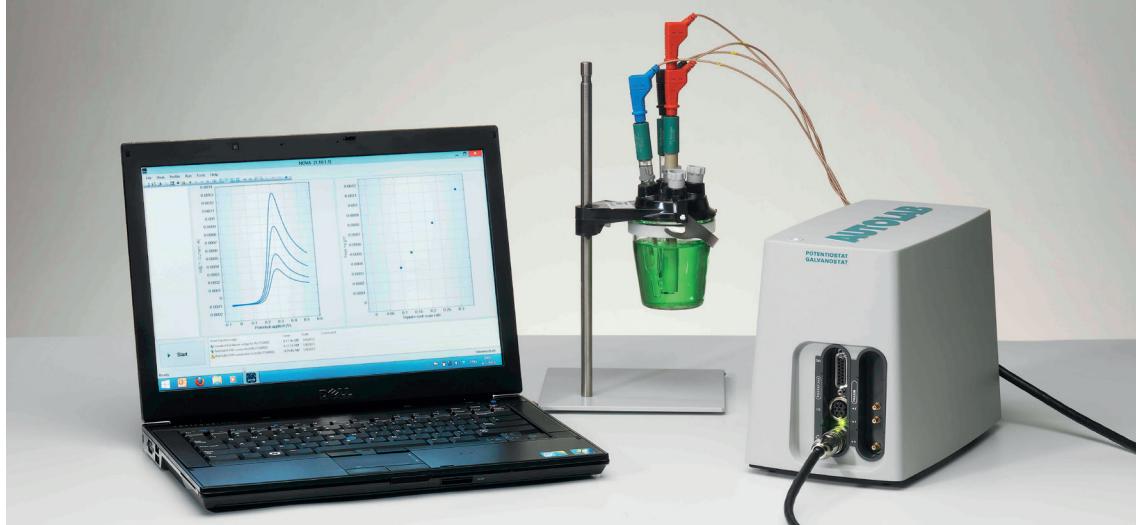
Mit der Entwicklung des amperometrischen Glukosesensors – dem Herzstück von Blutzuckermessgeräten – hat die Elektrochemie die Lebensqualität von Diabetespatienten stark verbessert. Die Grundlagenforschung arbeitet ständig an der Verbesserung solcher Sensoren; das Ziel ist ein implantierbarer Sensor für Echtzeitüberwachung.

Forschung und Entwicklung

Elektrochemische Methoden helfen, neue Materialien für die Biosensorik oder Elektroanalytik zu entwickeln und zu charakterisieren. In Kombination mit erprobten elektroanalytischen Methoden verbessern die neuen, speziell gestalteten Verbundmaterialien – meist auf Basis von Metallnanopartikeln, Kohlenstoffnanoröhrchen oder Graphen – Empfindlichkeit, Spezifität und Nachweigrenzen der Messungen.

High-End-Geräte von Metrohm Autolab

Metrohm Autolab bietet High-End-Geräte für die elektrochemische Forschung. Ein breites Spektrum an Modulen ermöglicht das individuelle Anpassen der Instrumente an jede gewünschte Applikation: Mit dem FRA32M sind elektrochemische Impedanzspektroskopiemessungen möglich; mit dem EQCM erschliessen sich elektrochemische Quarzmikrowaagenmessungen.



Für empfindliche elektrochemische Impedanzmessungen in der Pharmazie: der Autolab PGSTAT204 mit dem Modul FRA32M

 **Metrohm**
Autolab b.v.

www.metrohm-autolab.com



*«Warum habe ich Metrohm gewählt?
Ich arbeite seit 25 Jahren mit Metrohm
zusammen. Als hier in Montpellier unser
Labor eingerichtet wurde, lag die
Entscheidung für Metrohm nahe.»*

Sandrine Caristan, Sanofi-aventis



Sandrine Caristan und ihr Team betreuen die Analytik in der R&D-Abteilung bei Sanofi-aventis in Montpellier, Frankreich. Die Karl-Fischer-Titration für die Bestimmung des Wassergehalts ist eine der häufigsten Analysen. Bei hohem Probenaufkommen und wenn verlässliche Werte gefragt sind, ist der USB Oven Sample Processor die Methode der Wahl. Dank der Client-Server-Version der Software **tiamo** kann Sandrine die vielen, von verschiedenen Arbeitsplätzen stammenden Daten bequem von ihrem Büro aus managen.

Metrohm. People you can trust.

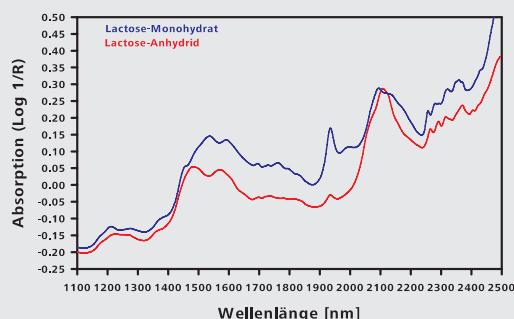
testimonials.metrohm.com

 **Metrohm**

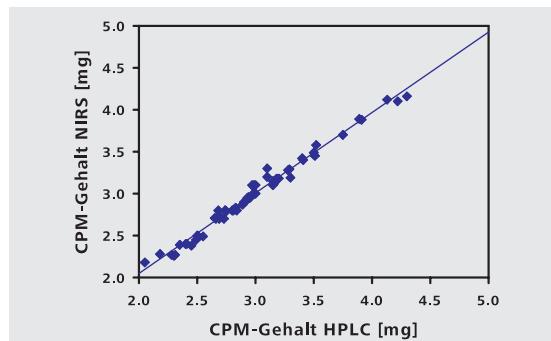
Nahinfrarotspektroskopie

NIRS – Wechselwirkung von Licht und Materie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) basiert auf der Absorption von Strahlung durch Materie. Dabei werden Molekülschwingungen im Nahinfrarotbereich des elektromagnetischen Spektrums (800–2500 nm) – also vom Ende des sichtbaren bis hin zum mittelinfraroten (MIR) Spektralbereich – angeregt. Die Hauptabsorptionsbanden der funktionalen Gruppen von chemischen Stoffen sind sehr ausgeprägt und befinden sich im MIR-Bereich. Dagegen liegen die Absorptionsbanden der Oberschwingungen und die Kombinationen der molekularen Grundschwingungen im NIR-Spektralbereich. Sie sind deutlich schwächer und erlauben eine direkte Messung ohne Probenvorbereitung – und sie ermöglichen tiefere Einblicke in die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Probe. Die stärksten Obertonabsorptionen im NIR-Bereich zeigen OH-, CH-, NH- und SH-Bindungen. Da ein NIR-Spektrum das Ergebnis von zahlreichen sich überlagernden Absorptionsbanden darstellt, ist eine Auswertung mittels multivariater chemometrischer Methoden nötig.



NIR-Spektren von Lactose-Monohydrat und Lactose-Anhydrid zur Identifizierung von Hilfsstoffen



Kalibriermodell zur quantitativen Bestimmung des Wirkstoffgehalts in Tabletten, hier Chlorpheniramin Maleat (CPM). Die NIR-Analytik stellt einen Zusammenhang her zwischen der zu bestimmenden Zielgröße – hier der CPM-Gehalt – und den Messdaten im Spektrum.

Mehrere Parameter in einer Analyse

NIRS bietet zahlreiche Vorteile gegenüber vielen nasschemischen Analysenmethoden. Verschiedenste Parameter lassen sich simultan mit nur einer Analyse bestimmen. NIRS ist wirtschaftlich und schnell, ermöglicht qualitative und quantitative sowie nichtinvasive und zerstörungsfreie Analysen.

Für die Pharmaanalytik ist NIRS eine unverzichtbare Analysentechnik, die entlang der ganzen Produktionskette eingesetzt wird: von der Wareneingangs- über die Prozess- bis hin zur Qualitätskontrolle der fertigen Produkte. Dabei erfüllt NIRS die Vorgaben zahlreicher internationaler Arzneibücher wie zum Beispiel USP, Ph. Eur. und JP.

Wie

Atline/Offline

- Lager
- QC-Labor



Inline/Online

- Produktion



Atline/Offline

- Prozesskontrolle (IPC)-Labor



Atline/Offline

- IPC-Labor
- QC-Labor



Offline

- QA/QC-Labor



NIRS – die schnelle Lösung für alle Probenmatrices

Die Nahinfrarotspektroskopie kommt ohne Probenvorbereitung aus und bewältigt jede Probenmatrix, egal ob:

- Pulver oder Granulat
- Tabletten oder Kapseln
- Cremes oder Gels
- Lösungen oder Suspensionen
- Polymerfilme
- gefriergetrocknete Proben

NIRS – «Röntgenblick» für verpackte Materialien

Liegen transparente Produktverpackungen wie Glas und Folie vor, kann NIRS den Inhalt sogar durch die Verpackung bestimmen. Dies ist speziell für Wareneingangskontrollen und verpackte Endprodukte interessant. Die Handhabung ist kinderleicht, so leicht, dass NIRS auch direkt in Apotheken oder beim Zoll eingesetzt werden kann.

Wo**Wareneingang****Was****Wareneingangskontrolle der Rohstoffe ab dem ersten Schritt**

- Identitätstests direkt im Lager für Arznei- und Hilfsstoffe sowie Verpackungen
- Qualitätskontrolle (Reinheit, chemische und physikalische Eigenschaften)

Trocknen**Echtzeitüberwachung, Optimieren des Trockenprozesses**

- Inline-Bestimmung von Wasser und Lösungsmitteln in Pulvern und Granulaten (Seite 33)
- Bestimmen des Endpunkts von Trockenprozessen
- Bestimmen des Restwassergehalts in gefriergetrockneten Produkten

Mischen und Granulieren**Überwachen von Mischprozessen**

- Bestimmen der Homogenität von Mischungen
- Einstellen der erforderlichen Granulierzeit durch Verfolgen der Mischgüte

Verpressen zu Tabletten und Abfüllen von Kapseln**Schnellere Analysenergebnisse und Minimierung von Fehlprodukten**

- Einheitlicher Wirkstoffgehalt in festen Darreichungsformen (Tabletten, Kapseln)
- Bestimmen der Tabletteneigenschaften (Härte, Festigkeit etc.)
- Identifizieren von Tabletten und Produkten bevor sie verpackt werden

letzte Produktkontrolle und Verpacken**Geringerer Arbeitsaufwand gegenüber Referenzmethoden (z. B. HPLC)**

- Gehaltsbestimmung in Fertigprodukten (Cremes, Gels, Lösungen, Tabletten, Kapseln)
- Endkontrolle von Tabletten und Produkten



Unverzichtbare Analysentechnik

In der Pharmaindustrie gehört NIRS zu den wichtigsten und vielseitigsten Analysetechniken und dies nicht erst, seit PAT und QbD in der Pharmaindustrie in aller Munde sind. Was an NIRS überzeugt, ist die sekundenschnelle und zuverlässige Analytik, die komplett ohne Probenvorbereitung und ganz ohne Reagenzien auskommt.

PAT und QbD – mit NIRS auf der Suche nach der besten aller Methoden

Die Produktion von Pharmaka befindet sich im Umbruch. Erklärtes Ziel der FDA ist es, die Entwicklungszeiten für neue Pharmaka bei verbesserter Qualität deutlich zu reduzieren. Zu erfüllen ist diese Vorgabe nur mit Analysentechniken, die den ganzen Prozess «durchleuchten» – von der Wareneingangs- bis zur Ausgangskontrolle. Dafür benötigt man eine perfekte PAT-Sensorik, die es ermöglicht, den Herstellungsprozess «live» zu verfolgen. Mit NIRS hat man diese Technik gefunden. Ein Inline-Sensor überwacht die Produktqualität in Echtzeit (siehe auch die Seiten 32 und 33). Dies verhindert Fehlchargen und senkt die Kosten.

Im Einklang mit internationalen Pharmakopöen

Als sekundäres Prüfverfahren wird NIRS in allen wichtigen Arzneibüchern empfohlen – vom Europäischen (Ph. Eur. 2.2.40) über das Japanische bis hin zum Amerikanischen (USP<1119>) Arzneibuch. Alle Geräte von Metrohm NIRSystems erfüllen die Vorgaben in Sachen Wellenlängenpräzision, Reproduzierbarkeit und photometrisches Rauschen. Zahlreiche Referenzstandards und eine einfach zu bedienende Software erleichtern das Überprüfen der in den Arzneibüchern festgelegten Gerätanforderungen. Die pharmazeutische Version der Software Vision ist voll validiert und erfüllt die Anforderungen von 21 CFR Part 11.

Metrohm NIRSystems bietet auch die komplette IQ/OQ-Dokumentation und die IPC-Kontrolle (Instrument Performance Certification) an. Anhand dokumentierter Parameter garantiert diese den richtigen Betrieb der Geräte.

Atline-, Online- und Inline-Analysensysteme von Metrohm Process Analytics

Atline-, Online- und Inline-Analysensysteme von Metrohm Process Analytics werden in den unterschiedlichsten Branchen für die Prozesskontrolle eingesetzt. Verlässliche Analysenergebnisse werden direkt im Prozess mit modernsten Methoden der Ionenanalytik und der Spektroskopie ermittelt: Messung von pH-Wert, Leitfähigkeit und Redoxpotential sowie Titration, Karl-Fischer-Titration, Photometrie, Messung mit ionenselektiven Elektroden (dynamische Standardaddition), Ionenchromatographie, Voltammetrie und Nahinfrarotspektroskopie.

Metrohm Process Analytics ist Spezialist für die Inline-, Online- und Atline-Analytik und verfügt auf diesem

Gebiet über 40 Jahre Erfahrung. Wir bieten ein breites Programm von Prozessanalysatoren und Probenvorbereitungssysteme für verschiedenste Anwendungen in unterschiedlichsten Branchen.

Metrohm Process Analytics – weltweit vertreten

Metrohm Process Analytics ist ein Unternehmen der Metrohm Gruppe und unterstützt Sie weltweit in 45 Ländern mit eigenen Niederlassungen. Unsere Spezialisten beraten Sie bei der Planung, projektierten Ihr massgeschneidertes Analysensystem, setzen es in Betrieb und unterstützen Sie im Routinebetrieb mit professionellen Wartungs- und Serviceleistungen.

4 Offline-Analyse

- Manuelle Probennahme im Betrieb
- Transport der Probe ins Labor
- Registrierung und Analyse im Labor

3 Atline-Analyse

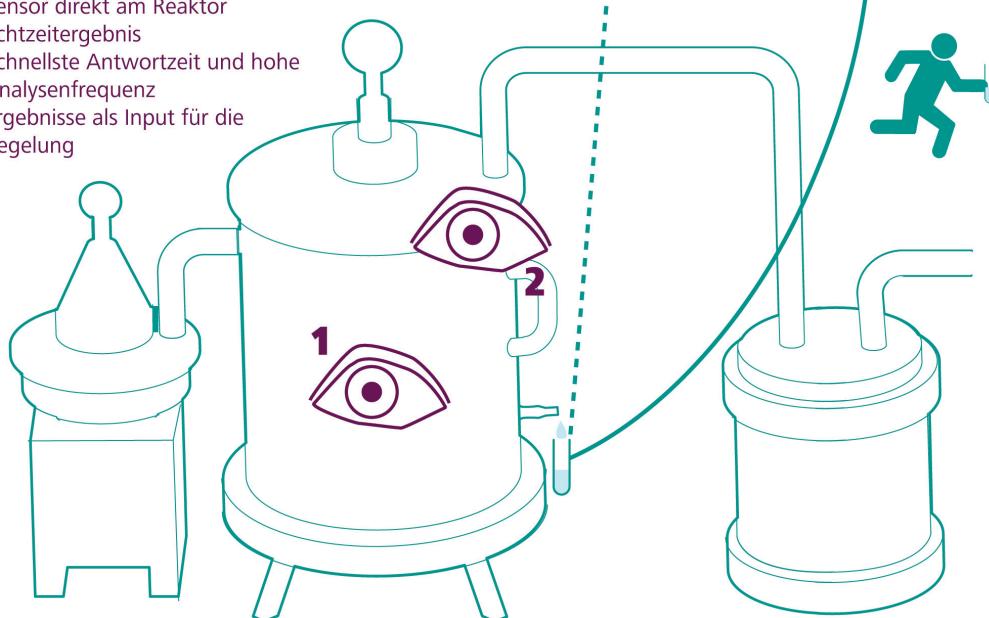
- Manuelle Probennahme im Betrieb
- Automatische Analyse direkt am Prozess
- Bestimmung eines oder mehrerer Parameter
- Mehrere Messstellen
- Niedrige bis mittlere Analysenfrequenz
- Schnelle Analysenergebnisse vor Ort

2 Online-Analyse

- Probennahme über Bypass-Leitung
- Automatisierte Probenvorbereitung
- Vollautomatische Analyse
- Schnellste Antwortzeit und hohe Analysenfrequenz
- Ergebnisse als Input für die Regelung

1 Inline-Analyse

- keine Probennahme erforderlich
- Sensor direkt am Reaktor
- Echtzeitergebnis
- Schnellste Antwortzeit und hohe Analysenfrequenz
- Ergebnisse als Input für die Regelung



Atline-Prozessanalytik

30

Effizientere Produktion durch PAT und QbD

Arzneimittel werden nach sehr strengen Richtlinien hergestellt und müssen in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit höchsten Ansprüchen genügen. Bei der Herstellung der verschiedenen Wirk- und Hilfsstoffe wird jeder Prozessschritt genauestens überwacht. Hinzu kommen umfangreiche Freigabeanalysen am Ende des Herstellungsprozesses, die dazu führen, dass Pharmaproduzenten häufig mehr Zeit für die Endkontrolle als für die Produktion aufwenden. Des Weiteren erschweren strenge regulatorische Anforderungen eine Optimierung der pharmazeutischen Herstellungsprozesse. Mit den Initiativen PAT (Process Analytical Technology) und QbD (Quality-by-Design) strebt die FDA eine Effizienzsteigerung in der Pharamproduktion an. Diese beinhaltet eine Entwicklung weg von der Endkontrolle und hin zur Echtzeitprozessanalyse und -kontrolle.

Schnelle Prozessüberwachung

Metrohm Process Analytics bietet dazu ein robustes und einfach zu bedienendes Analysensystem, das direkt am Prozess aufgestellt wird. Die Probe wird zum ProcessLab gebracht und die Analyse mit einem einzigen Knopfdruck gestartet. ProcessLab basiert auf dem bewährten Titrando-System, das in Kombination mit der **tiamo**-Software die Anforderungen der FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 erfüllt.

ProcessLab ist konsequent modular konzipiert, wird entsprechend den analytischen Anforderungen konfiguriert und lässt sich durch Ein- und Ausgänge (typisch 4–20 mA) ideal in die Prozesskommunikation integrieren. Durch den Einsatz eines Barcodelesers lässt sich die Probenidentifikation weiter vereinfachen. Bereits wenige Minuten nach der Probennahme stehen die relevanten Prozessinformationen einem LIMS oder der Leitwarte zur Verfügung.

Der Atline-Analysator ADI 2045PL ProcessLab

Der Atline-Analysator ADI 2045PL ProcessLab eignet sich ideal zur schnellen und unabhängigen Prozessüberwachung im betrieblichen Umfeld. Ein ProcessLab-Analysensystem besteht aus einer TFT-Bedieneinheit mit Touch Screen und aus einem auf die jeweilige Applikation zugeschnittenen Analysenmodul. Dank spritzwassergeschütztem Gehäuse (Gehäuseschutzart IP66/NEMA 4) eignet sich ProcessLab bestens für den Einsatz im rauen Produktionsumfeld. In der Pharmaindustrie gelten strenge Hygienestandards, weshalb dort meist Edelstahlgehäuse verwendet werden.



ADI 2045PL ProcessLab: Jedes System wird nach Kundenwunsch aus den entsprechenden Modulen konfiguriert.



Analyse von sauren und basischen Komponenten

Zahlreiche pharmazeutische Zwischen- und Endprodukte enthalten saure oder basische Komponenten. Diese werden durch eine entsprechende Säure-Base-Titration bestimmt. Je nach Probenmatrix führt man dafür entweder wässrige oder nichtwässrige Titrationen durch. Letztere erfolgen mit einem für die jeweilige Applikation geeigneten Titranten und Lösungsmittel, zum Beispiel mit Perchlorsäure in Eisessig oder mit Tetrabutylammoniumhydroxid (TBAH) in 2-Propanol oder Aceton.

Bestimmung von redoxsensitiven Komponenten

Oxidierbare und reduzierbare Komponenten und Wirkstoffe werden mit Redoxtitrationen bestimmt. Häufig angewendete Methoden umfassen die Iodometrie, die Cerimetrie, die Bromatometrie oder auch die Permanganometrie. Die Modularität von ProcessLab erlaubt eine einfache Anpassung an die spezifischen Anforderungen der Applikation. Aufgrund der Nähe zum Prozess liegen die entsprechenden Analysenwerte bereits innerhalb weniger Minuten vor.

Online- und Inline-Prozessanalytik

32

Massgeschneiderte Online-Prozesskontrolle

Produktionsprozesse in der Pharmaindustrie müssen kontinuierlich überwacht werden. Online- und Inline-Analysatoren von Metrohm Process Analytics erfüllen diese Anforderung optimal. Konstruiert für den Dauerbetrieb, ermöglichen die Geräte die vollautomatische Kontrolle von Produktionsprozessen – sieben Tage die Woche, rund um die Uhr. Dabei spielt es keine Rolle, ob Sie in einem Probenstrom einen einzelnen Parameter bestimmen oder in komplexen Mehrfachprobenströmen verschiedene Parameter gleichzeitig erfassen möchten – Metrohm Process Analytics bietet Ihnen in jedem Fall den geeigneten Analysator.

Bewährte nasschemische Verfahren

Die Online-Analysatoren von Metrohm Process Analytics basieren auf nasschemischen Verfahren wie Titration, Kolorimetrie und Messungen mit ionenselektiven Elektroden; zur Inline-Überwachung wird die Nahinfrarotspektroskopie eingesetzt. Probenahme und Probenvorbereitung sind dabei mindestens ebenso wichtig wie die Analyse selbst. Metrohm Process Analytics verfügt auf diesem Gebiet über grosse Fachkompetenz und konfiguriert ein auf Ihre Applikation zugeschnittenes Probennahmesystem, beispielsweise für das Filtern, die Entnahme von Proben aus Druckgefassen oder das Entgasen.

Einfache Netzwerkeinbindung

Sämtliche Online- und Inline-Analysatoren von Metrohm Process Analytics sind mit digitalen sowie analogen Datenausgängen ausgestattet. Ergebnisse können beispielsweise via analoge 4–20-mA-Signale übertragen und Alarne per digitale Ausgänge ausgelöst werden. Umgekehrt lassen sich digitale Eingänge für Remote-Start/Stop-Befehle verwenden.

Robustes Design in rostfreiem Edelstahl

Analysatoren von Metrohm Process Analytics sind für die Anforderungen im rauen Produktionsumfeld konstruiert. Die Gehäuse entsprechen den Anforderungen von NEMA 4 und der Schutzklasse IP66. Wo hinsichtlich Hygiene und Widerstandsfähigkeit maximale Anforderungen gelten, bietet Metrohm Process Analytics die ADI 2045TI und ADI 201Y Process Analyzer mit rostfreiem Edelstahlgehäuse an.

Inline-Prozessanalytik mit NIRS

Ziel des PAT/Qbd-Ansatzes der FDA ist eine Prozessoptimierung durch verbesserte Prozesskontrolle. Statt zeitaufwändigen Endkontrollen fordert PAT, die Produktqualität in Echtzeit zu überwachen. Dabei ist die Nahinfrarotspektroskopie eine grosse Hilfe: NIR hat den Prozess immer im Blick, ist nicht-destructiv, kommt ohne Probenvorbereitung aus und liefert innerhalb von Sekunden präzise Ergebnisse. Aus den umfangreichen NIR-Daten extrahiert die Software mittels multivariater Datenauswertung genau die Daten, die für die entsprechende Analytik erforderlich sind. Auch können physikalische Parameter wie Dichte und Partikelgrössenverteilung oder auch der Wasser- oder Lösungsmittelgehalt bequem bestimmt werden.

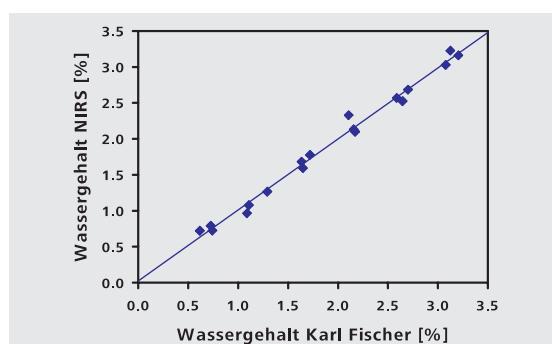


Der robuste NIRS Analyzer PRO für die Inline-Analytik mit Schnittstellen für die Reflexions- oder Transmissionstechnologie.

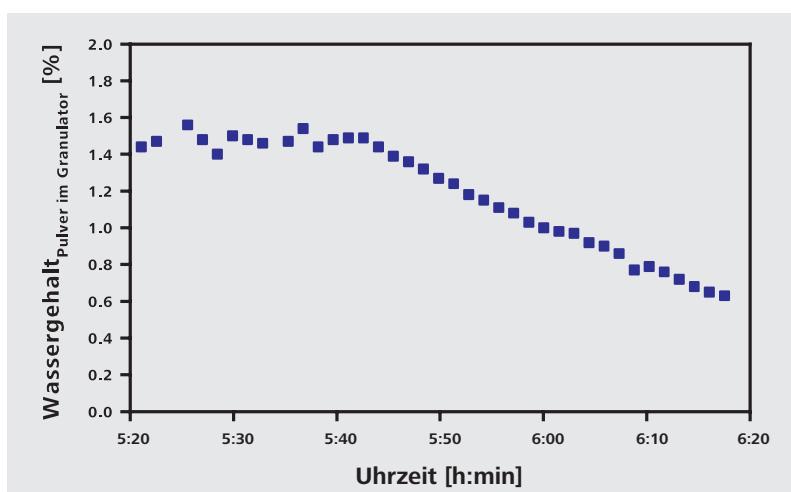


Den Prozess im Blick: Granulieren und Trocknen

Ein wichtiger Fertigungsprozess in der Pharma industrie ist der Granulations- und Trockenprozess von Pulvern, der der Tablettenherstellung vorausgeht und die Verpressbarkeit zu Tabletten erst ermöglicht. Für die Bestimmung des Reaktionsendpunkts, an dem die Verpressbarkeit ihr Optimum erreicht, ist NIRS die Methode der Wahl. Sonden im Trockner oder Granulator erlauben es, den Prozess live zu verfolgen. Dies ermöglicht eine präzisere Bestimmung des Reaktionsendpunkts. Dadurch reduziert sich die Prozessdauer und somit auch die Trocken- und Granulierkapazität der Anlage. Gleichzeitig verringert sich die Streuung um die geforderten Sollwerte.



Kalibriermodell zur quantitativen Bestimmung des Wassergehalts in Pulvern, die anschliessend zu Tabletten verpresst werden. Referenzmethode zur Bestimmung des Wassergehalts ist die Karl-Fischer-Titration.



Abnahme des Wassergehalts in einem pharmazeutischen Pulver über die Zeit. Die schnelle und zerstörungsfreie NIR-Analytik erlaubt es, den optimalen Zeitpunkt für die Weiterverarbeitung in Echtzeit zu bestimmen. Der Sensor ist direkt im Granulator installiert.



Metrohm Quality Service – Service, auf den Sie sich verlassen können

Sichere Messergebnisse – ein Geräteleben lang

Gerade in der Pharmaindustrie können Messfehler schwerwiegende Folgen haben und müssen deshalb unbedingt vermieden werden. Metrohm steht weltweit für hochwertige Laboranalysengeräte in der Ionenanalytik, die dafür konzipiert sind, äußerst präzise Ergebnisse zu liefern. Führende internationale Pharmafirmen schätzen Metrohm für ihre umfassenden Dienstleistungen. Diese stellen sicher, dass die Laborverantwortlichen sich während der gesamten Lebenszeit der Geräte zu 100 % auf ihre Analysenergebnisse verlassen können.

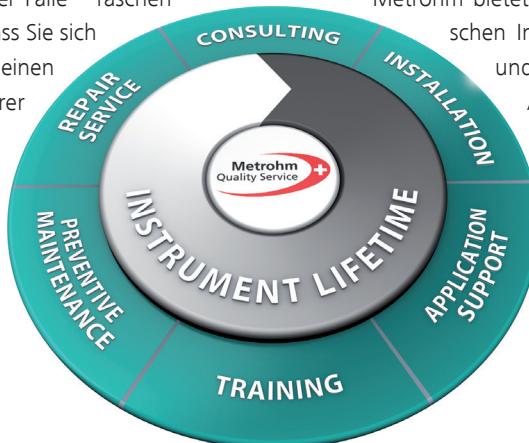
Mit dem Leistungsangebot des Metrohm Quality Service sind Sie von Anfang an auf der sicheren Seite. Von der Installation über die Inbetriebnahme bis zur regelmäßigen Wartung und – im Fall der Fälle – raschen Reparatur stellen wir sicher, dass Sie sich auf Ihr Gerät verlassen und einen maximalen Nutzen aus Ihrer Investition ziehen können.

Metrohm Compliance Service

Vertrauen Sie dem Metrohm Compliance Service, wenn es um die professionelle Qualifizierung Ihrer Analysengeräte geht. Die Vielzahl an verschiedenen Labor- und Analysengeräten erfordert einen hohen Aufwand, um mit den gesetzlichen Bestimmungen in Pharmaunternehmen Schritt zu halten. Metrohm als erfahrener und zuverlässiger Partner stellt ihren Kunden ihr Fachwissen in Sachen Geräte und Applikationen sowie ihr regulatorisches Know-how zur Verfügung.

Analysengeräte im Laboreinsatz müssen den aktuellen Anforderungen von FDA-Vorschriften, GLP/GMP-Normen und den GAMP-Richtlinien entsprechen. Dies wird durch Gerätqualifizierung und Systemvalidierung realisiert.

Metrohm bietet Ihnen Dokumente zur analytischen Instrumentenqualifizierung (AIQ) und Dienstleistungen, die den Anforderungen der FDA und anderer Regulierungsbehörden entsprechen.



Metrohm Quality Service

Der weltweite Metrohm Quality Service, insbesondere die planmässige und vorbeugende Wartung, verlängert die störungsfreie Lebens- und Betriebsdauer Ihrer Analysesysteme. Qualifizierte Servicetechniker mit Ausbildungsnachweis führen die Wartungsarbeiten durch. Sie

können zwischen verschiedenen Servicevertragstypen auswählen. Ein Total Care Contract beispielsweise bietet Ihnen optimale Sicherheit für ein sorgenfreies Arbeiten bei voller Kostenkontrolle und vollständig konformer Nachweisdokumentation.

Metrohm Quality Service	Kundennutzen
Metrohm Care Contracts	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Ausfallzeiten durch vorbeugende Wartung • Budgetkontrolle und Einsparungen durch kostenlose oder kostenreduzierte Ersatz- und Verbrauchsmaterialien • Garantierte Reaktionszeiten und rasche Problembehebung vor Ort • Dokumentierte Gerätezertifizierung als ideale Vorbereitung auf Audits
Metrohm Software Care	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Datensicherheit und maximale Systemperformance durch regelmässige und professionelle Softwarewartung
Metrohm Compliance Service	<ul style="list-style-type: none"> • Massgeschneiderte Dienstleistungen und Dokumentation zur analytischen Instrumentenqualifizierung (AIQ) • Professionelle Inbetriebnahme (IQ/OQ oder Certified Installation) sowie Requalifizierung bzw. Rezertifizierung durch speziell geschulte Mitarbeiter
Metrohm Remote Support	<ul style="list-style-type: none"> • Schnelle Lösung von Software- und Applikationsfragen direkt am Arbeitsplatz • Kalibrieren von Büretten (z. B. Dosier- und Wechsleinheiten) mit Zertifikat erstellung
Metrohm Dosing Test	<ul style="list-style-type: none"> • Genaue Messergebnisse • Nachweisdokumentation zur Einhaltung von Vorschriften und für problemlose Audits
Metrohm Repair Service	<ul style="list-style-type: none"> • Schnelle Wiederverfügbarkeit der Geräte dank dezentraler, weltweiter Reparaturwerkstätten und einer Zentralwerkstatt beim Hersteller • Nachhaltiger Reparaturerfolg durch hochqualifizierte Servicetechniker • Schnelle Problemlösung und Minimierung von Stillstandzeiten durch Notfaldienste und Expressreparaturen vor Ort
Metrohm Spare Parts	<ul style="list-style-type: none"> • Weltweit verfügbare, von Metrohm in der Schweiz produzierte Originalersatzteile • Kurze Lieferzeiten durch Lagerhaltung in lokalen Vertretungen • Investitionssicherheit durch zehnjährige Ersatzteilgarantie nach Produktionsende • Kostenloser Zugriff auf den Metrohm Application Finder (www.metrohm.com/applications/) mit mehr als 1800 Applikationen (Application Bulletins, Application Notes, Monographien, technische Poster und Fachartikel)
Metrohm Application Support	<ul style="list-style-type: none"> • Schnelle und professionelle Lösung aller anfallenden Anwendungsfragen durch persönliche Beratung unserer Spezialisten per E-Mail, Telefon oder Remote Support • Unterstützung bei der Lösung komplexer Analysenprobleme sowie Methodenoptimierung vor Ort oder in unseren Applikationslabor • Basis- und Expertenschulungen, in den lokalen Vertretungen, in der Metrohm Academy oder aber direkt vor Ort • Effiziente und sichere Anwendung aller Analysenmethoden sowie Ergebnissicherheit durch kompetent geschulte Anwender • Schulungsnachweise und Zertifikate für problemlose Audits
Metrohm Training Programs	



Bestellinformationen

36

pH-Wert- und Leitfähigkeitsmessung

pH-Wert-Messung

- | | |
|------------|--------------------------------------|
| 2.867.0110 | 867 pH Module mit Touch Control |
| 2.867.0210 | 867 pH Module mit tiamo light |

Leitfähigkeitsmessung

- | | |
|------------|---|
| 2.856.0120 | 856 Conductivity Module mit Touch Control und Edelstahlmesszelle |
| 2.856.0220 | 856 Conductivity Module mit tiamo light und Edelstahlmesszelle |
| 6.0916.040 | Leitfähigkeitsmesszelle aus Edelstahl, $c = 0.1 \text{ cm}^{-1}$, mit Pt1000 |

Titration

- | | |
|------------|-----------------------|
| 2.907.1020 | Pharm Titrando |
| 2.902.0010 | 902 Stat Titrando |
| 6.6056.2X2 | tiamo 2.X full |

Wasserbestimmung nach Karl Fischer

Coulometrische KF-Titration

- | | |
|-------------|---|
| 2.756.0010* | 756 KF Coulometer mit Generatorelektrode mit Diaphragma |
| 2.756.0110 | 756 KF Coulometer mit Generatorelektrode ohne Diaphragma |
| 2.831.0010* | 831 KF Coulometer mit Generatorelektrode mit Diaphragma |
| 2.831.0110 | 831 KF Coulometer mit Generatorelektrode ohne Diaphragma |
| 2.851.0010 | 851 Titrando mit Generatorelektrode mit Diaphragma |
| 2.851.0110* | 851 Titrando mit Generatorelektrode ohne Diaphragma |
| 2.852.0050 | 852 Titrando mit Generatorelektrode mit Diaphragma und volumetrischer Titrierzelle |
| 2.852.0150* | 852 Titrando mit Generatorelektrode ohne Diaphragma und volumetrischer Titrierzelle |

*Magnetrührer muss extra bestellt werden.

Volumetrische KF-Titration

- | | |
|------------|--|
| 2.890.0110 | 890 Titrando mit Touch Control |
| 2.890.0210 | 890 Titrando mit tiamo light |
| 2.901.0010 | 901 Titrando inklusive Titrierzelle |
| MATi 11 | Automatische volumetrische Karl-Fischer-Titration inklusive Probenvorbereitung |

KF Ofen

- | | |
|------------|---------------------------|
| 2.860.0010 | 860 KF Thermoprep |
| 2.874.0010 | 874 Oven Sample Processor |

Automation

- | | |
|------------|--|
| MATi 03 | Automatisches Titriersystem für nichtwässrige Titrationen in der pharmazeutischen Industrie in Serien bis zu 59 Proben |
| 2.815.1110 | 815 Robotic Titration Soliprep |
| 2.815.2110 | 815 Robotic Flexible Soliprep |
| 2.815.3110 | 815 Robotic Filtration Soliprep |
| 2.815.4110 | 815 Robotic Soliprep for LC |

Oxidationsstabilität

- | | |
|------------|---|
| 2.892.0010 | 892 Professional Rancimat inklusive Zubehör ohne Software StabNet |
| 6.6068.102 | StabNet 1.0 Full |
| 6.6068.103 | StabNet 1.0 Multi |



Ionenchromatographie

2.940.2500	940 Professional IC Vario TWO/SeS/PP für Anionen- und Kationenbestimmung
2.940.1520	940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/Prep2
2.850.9010	IC Conductivity Detector
2.850.9110	IC Amperometric Detector
2.858.0020	858 Professional Sample Processor für die Automation der Bestimmungen
6.5337.010	IC Equipment Wall-Jet-Zelle für Kohlenhydratbestimmung
6.1090.420	Metrosep Carb 2 - 150/4.0 für die Kohlenhydratbestimmung
6.1050.410	Metrosep C 4 - 100/4.0 für die Kationenbestimmung
6.1020.030	Metrosep A Supp 10 - 250/4.0 für die Anionenbestimmung

Voltammetrie

2.884.0110	884 Professional VA manual für die Multi-Mode-Elektrode
2.884.1110	884 Professional VA semiautomated für die Multi-Mode-Elektrode. Bestehend aus 884 Professional VA, Messkopf für MME und zwei 800 Dosinos.
MVA-22	Vollautomatisiertes Professional-VA-System. Bestehend aus 884 Professional VA, Messkopf für MME, 919 IC Autosampler plus für VA und zwei 800 Dosinos zur automatischen Zugabe von Hilfslösungen. Ermöglicht die automatische Bearbeitung von bis zu 28 Proben. Dieses System ist die optimale Lösung für die automatische Analyse kleiner Probenserien.
	Notwendiges Zubehör
6.5339.030	VA-Elektrodenkit mit Multi-Mode-Elektrode
6.6065.202	viva 2.0 Full

Nahinfrarotspektroskopie – Labor, atline

2.922.0010	NIRS DS2500 Analyzer
2.921.1110	NIRS XDS RapidContent Analyzer
2.921.1120	NIRS XDS RapidContent Analyzer – Solids
2.921.1210	NIRS XDS MultiVial Analyzer
2.921.1310	NIRS XDS MasterLab Analyzer
2.921.1410	NIRS XDS RapidLiquid Analyzer
2.921.1510	NIRS XDS Interactance Optiprobe Analyzer
2.921.1520	NIRS XDS Transmission Optiprobe Analyzer
2.291.1530	NIRS XDS Transmission Optiprobe Analyzer – Heated Vials
2.291.1610	NIRS XDS SmartProbe Analyzer – 2 m Fiber
2.291.1620	NIRS XDS Smartprobe Analyzer – 3 m Fiber

Prozessanalytik

Wir bieten Ihnen Online und Atline Analyzer für Einzel- und Multiparameterbestimmungen, die alle Ansprüche in der Prozessanalytik erfüllen. Jeder Prozessanalysator ist einzigartig, da er an die Erfordernisse des jeweiligen Prozesses angepasst ist.

Nasschemie

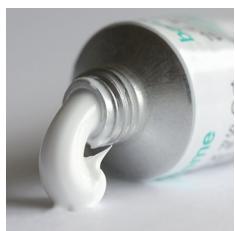
ADI 2045PL	ProcessLab für die Atline-Analytik verschiedener Parameter mit Titration, Kolorimetrie und ISE
ADI 201Y Series	Single method Process Analyzers mit Titration, Kolorimetrie oder ISE
ADI 204Y Series	Multifunctional Process Analyzers mit Titration, Kolorimetrie, ISE oder Voltammetrie
2035 Series	Analyzer in 3 Konfigurationen verfügbar, für potentiometrische, photometrische and thermometrische Titrationen

Zudem bieten wir noch die Plug and Analyze Series – ICON und Alert für die Bestimmung von Einzelparametern in Wasser.

Nahinfrarotspektroskopie

2.928.0210	NIRS XDS Process Analyzer – SingleFiber SinglePoint
2.928.0220	NIRS XDS Process Analyzer – SingleFiber 4 Channels
2.928.0230	NIRS XDS Process Analyzer – SingleFiber 9 Channels
2.928.0110	NIRS XDS Process Analyzer – Microbundle SinglePoint
2.928.0120	NIRS XDS Process Analyzer – Microbundle 4 Channels
2.928.0130	NIRS XDS Process Analyzer – Microbundle 9 Channels
2.928.0310	NIRS XDS Process Analyzer – DirectLight/NonContact
2.928.1110	NIRS Analyzer PRO – ContactReflection
2.928.1120	NIRS Analyzer PRO – FiberSystem
2.928.1130	NIRS Analyzer PRO – DirectLight/NonContact

Ihre Metrohm-Vertretung gibt Ihnen kompetente Auskunft auf Ihre Fragen. Besuchen Sie uns unter
www.metrohm.com



pharma.metrohm.com

