

Chimia 52 (1998) 127–129
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
 ISSN 0009–4293

Analytische Chemie in einem Pharmabetrieb Nicaraguas

Heinz Liechti*

Analytical Chemistry in a Nicaraguan Pharmaceutical Company

Abstract. The Swiss chemist and pharmacologist *Heinz Liechti* is working in Nicaragua for many years. He briefly describes the pharmaceutical industry of this country and the efforts the company *SOLKA Laboratories* is doing for development. Despite the conditions of scarcity in this third-world country, two analytical methods for drugs are described. The first assay is a quantitative photometric one for clotrimazol in an antimycotic cream, making use of its formation of a cobalt(II) complex, the second one is an application of UV/VIS Higher Order Derivative Spectroscopy (second order HODS) of the quantitative assay for atenolol in an antihypertensive tablet.

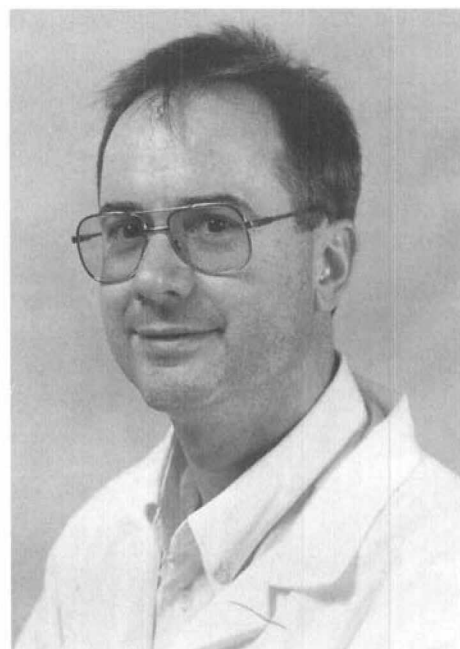


Fig. 1. H. Liechti

Einleitung

Nicaragua ist ein Land, welches niemand mit Chemie assoziiert. Seit 13 Jahren ist der Autor (Fig. 1) des Artikels dort im grössten und modernsten Pharmabetrieb, *Laboratorios SOLKA S.A.*, als Verantwortlicher für Forschung und Entwicklung tätig, als einziger (!) im ganzen Land. Dazu benötigt er sowohl das sehr solide Rüstzeug, erworben an der Universität Zürich bei Prof. A. Dreiding, wie auch viel Improvisationsgabe, da in Nicaragua wirklich alles sehr verschieden ist von dem Gewohnten in der Schweiz.

Nicaraguas Pharmaindustrie

Nicaragua besitzt als sehr armes Dritte-Welt-Land mit 4.4 Mio. Einwohnern nur wenige Ressourcen in Chemie. Alle chemischen Rohstoffe müssen importiert werden, und Substanzen werden, mit Ausnahme an der Universität, keine synthetisiert. Als einziges praktisches Tätigkeitsgebiet bietet sich die analytische Chemie an, vorwiegend im Bereich der Mineralogie, im Agrosektor, in der Lebensmittelkontrolle sowie im Pharma- und Medizinwesen.

Der Medikamentenmarkt in Nicaragua ist ebenfalls klein; ca. 70 Mio. CHF werden pro Jahr für Medikamente ausgegeben (etwa der gleiche Wert wie in der Schweiz alleine für *Augmentin*[®] und *Ciproxin*[®]). Davon werden ca. 75% importiert, 25% im Lande produziert und ca. 19 Mio. CHF vom Gesundheitsministerium für den öffentlichen Sektor verwendet. Von den zwölf nationalen Medikamentenbetrieben (es gibt keine produktive, ausländische Niederlassungen) sind vier von Bedeutung und zwei erfüllen annähernd GMP-Bedingungen.

Einzig *SOLKA* wurde 1997 von Spezialisten aus Holland (CBI) als den technisch-wissenschaftlichen Normen genügend erklärt. *SOLKA* setzt jährlich ca. 7.5 Mio. CHF um, d.h. 11% des Marktes, was für einen einzelnen Betrieb in Konkurrenz mit 11 nationalen und 178 ausländischen Anbietern einer grossen Beteiligung entspricht.

SOLKA produziert 138 Medikamente, in allen Verabreichungsformen (fest, flüssig, Salben, Zäpfchen, Ampullen), vorwiegend Antibiotika, Antiparasitaria, Schmerz- und Fiebermittel, Antihistaminika usw., aber auch Spezialitäten wie Vaginalzäpfchen, blutdrucksenkende Medikamente oder Psychopharmaka. Es ist darauf hinzuweisen, dass in ganz Zentralamerika keine pharmazeutischen Rohstoffe synthetisiert werden und mit Ausnahme ausländischer Niederlassungen nationale Pharmabetriebe auch keine Patentmedikamente herstellen. Es handelt sich also um Drug formulation von Wirkstoffen, welche normalerweise in der United States XXIII oder British Pharma-

copeia aufgeführt sind, deren Ausgaben von 1995 bzw. 1993 normalerweise die Richtlinien der Qualitätsnormen diktieren. Ca. 70% der Rohstoffe ('Actives and Ingredients') bezieht *SOLKA* aus Westeuropa. Sowohl Rohstoffe, Zwischen- und Endprodukte werden nach GMP-Normen, Pharmacopeias und internen Kriterien kontrolliert.

Analytische Chemie: Zwei Beispiele

Der Aufgabenbereich der Abteilung Forschung und Entwicklung ist weiter gefasst als üblich und geht von der Medikamentenformulierung, den Haltbarkeits-tests, der Bestimmung der Ablaufsdaten, der Entwicklung einer laborfertigen Analysenmethode für jedes Medikament, bis zum Lösen von galenisch-technischen Problemen in der Produktion.

Von Interesse scheint nun der analytische Aufgabenbereich zu sein, wo angesichts des Fehlens (bis vor kurzem) eines HPLC-Gerätes mit viel Innovationsgeist eher die klassische Chemiekunst zum Zuge kommen musste, so z.B. sehr ausgiebig die Dünnschichtchromatographie (v.a. für Reinheitsprüfungen und Haltbarkeits-tests). Eine erste Gehaltsbestimmung der/des Aktivstoffe(s) wird am Halbfabrikat vorgenommen, weshalb die Analysezeit sehr kurz bemessen sein sollte, um die Produktion nicht zu verzögern. Es ist deshalb wichtig, rasch zuverlässige Resultate zu erhalten. Zwei konkrete, innovative Beispiele sollen erläutern, wie unter Bedingungen des Mangels trotzdem Lösungen möglich sind. Beide Vorschläge sind

*Korrespondenz: Dr. H. Liechti
 Chemiker & Pharmakologe; Mitglied der NSCS und ACS
 Correo Centro Comercial, AP C-53
 Managua, Nicaragua
 Fax: +505 279 9653
 E-Mail: heinz-liechti@scientist.com
 Web: <http://www.ibw.com.ni/~solka>

nach unserer Kenntnis für diese Medikamente in der Literatur nicht erwähnt.

Clotrimazol-Cobalt-Komplex

Die Gehaltsbestimmung des lipophilen Imidazol-Derivates Clotrimazol in einer antimykotischen Creme ist normalerweise sehr aufwendig, selbst bei der üblichen Anwendung von HPLC. Bei einer gut humektierenden Creme ist die Freisetzung des Aktivstoffes, 1% Clotrimazol, aufgrund der Emulgatoren bei jedem Analysenverfahren eine Herausforderung. Die

USP XXI sieht ein klassisches Titrierverfahren vor, unter Anwendung von Natriumlaurylsulfat. Hier ist anzumerken, dass der Umschlagspunkt nur vom geübten Auge exakt erkennbar ist und das gesamte Verfahren zudem zeitaufwendig ist.

Unsere, bis jetzt mit Erfolg praktizierte Lösung basiert auf folgendem: Clotrimazol wird mit Co^{II} komplexiert und photometrisch quantifiziert. Das Verfahren beansprucht ca. 30 min. Nach einer Chloroform-Extraktion wird ein Aliquot mit einer Lösung aus Ethanol/Propylengly-

col/Aceton 1:1:1, welche 3% $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ enthält, versetzt. Unter diesen Bedingungen bildet Clotrimazol mit Co^{II} einen violetten tetraedrischen High-Spin-Komplex, dessen Elektronenübergang bei 577.2 nm sehr gut zur quantitativen photometrischen Bestimmung von Clotrimazol benützt werden kann und gut unterscheidbar ist vom rosaroten oktaedrischen Cobalt-Hexaaqua-Komplex mit einem Elektronenübergang bei 530 nm. Die beste Reproduzierbarkeit der Absorptionswerte im Spektrum erhält man zwischen 10–15 min nach Zugabe der Cobalt-Lösung.

Derivativspektroskopie höherer Ordnung

Beim zweiten Beispiel handelt es sich um ein Verfahren, für welches der Autor in Nicaragua Patentrecht (Reg. 5034, No. 1017) besitzt, überdies das erste und einzige analytisch-chemische Patent Nicaraguas. Es handelt sich um die Anwendung der Derivativspektroskopie höherer Ordnung bei UV-VIS Spektren, konkret um die 2. Ableitung. Beim Fehlen von HPLC erweist sich dieses Verfahren in einem Dritte-Welt-Land als ideal: rasch, billig, zuverlässig und ohne Aktivstoffe separieren zu müssen. *SOLKATENZ*[®], ein zur Blutdrucksenkung verwendetes Medikament, enthält in der Tablette 50 mg des β -Blockers Atenolol und 25 mg des Diuretikums Hydrochlorthiazid, welche gemäss USP auch Einheitsgehaltsanforderungen erfüllen müssen. Die photometrische Bestimmung von Hydrochlorthiazid bei 317.4 nm in einer 0.1N salzsauren, alkoholischen Lösung (bei einer Konzentration von 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Abs. = 0.750) ist, da ohne Interferenzen, einfach. Die Bestimmung von Atenolol ist hingegen schon aufwendiger. Von derselben Lösung, viermal verdünnter (17.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), wird das Absorptionsspektrum zwischen 240–400 nm aufgenommen (*Hitachi 150-20*) und die 2. Ableitung des Spektrums aufgezeichnet (*Fig. 2*). Die Amplitude der 2. Ableitung zwischen dem Minimum bei 282 nm und dem Maximum bei 285 nm ist direkt proportional zur Konzentration von Atenolol. Unter fixer Beibehaltung einiger apparativer Parameter (Slit, Scan speed, Filter) kann diese Amplitude geeicht und zur Bestimmung von Atenolol verwendet werden. Das ganze, sehr billige Analysenverfahren dauert keine 15 min, nach denen die Tablettierung vorgenommen werden kann.

Der Spektrograph *Hitachi 150-20* hat den Vorteil eines guten Plotters mit möglichen Amplitudenlängen bis zu 15 cm. Dies ermöglicht eine ausgezeichnete graphische Auflösung mit praktischem Wert für die Laborantinnen und Laboranten, da

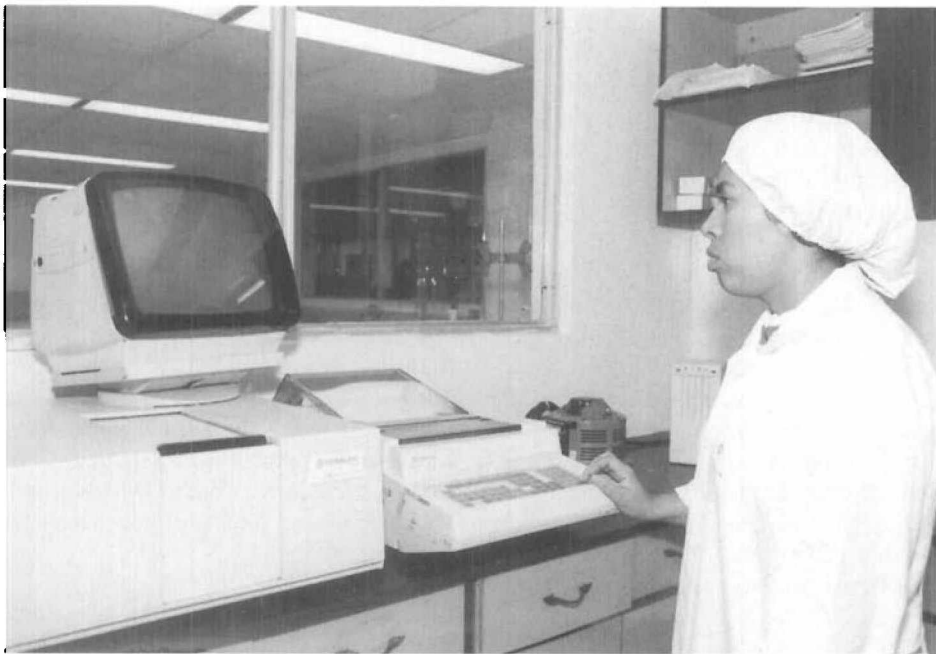


Fig. 2. Hitachi Spektrophotometer in der Abteilung für Qualitätskontrolle (2. Ableitung)

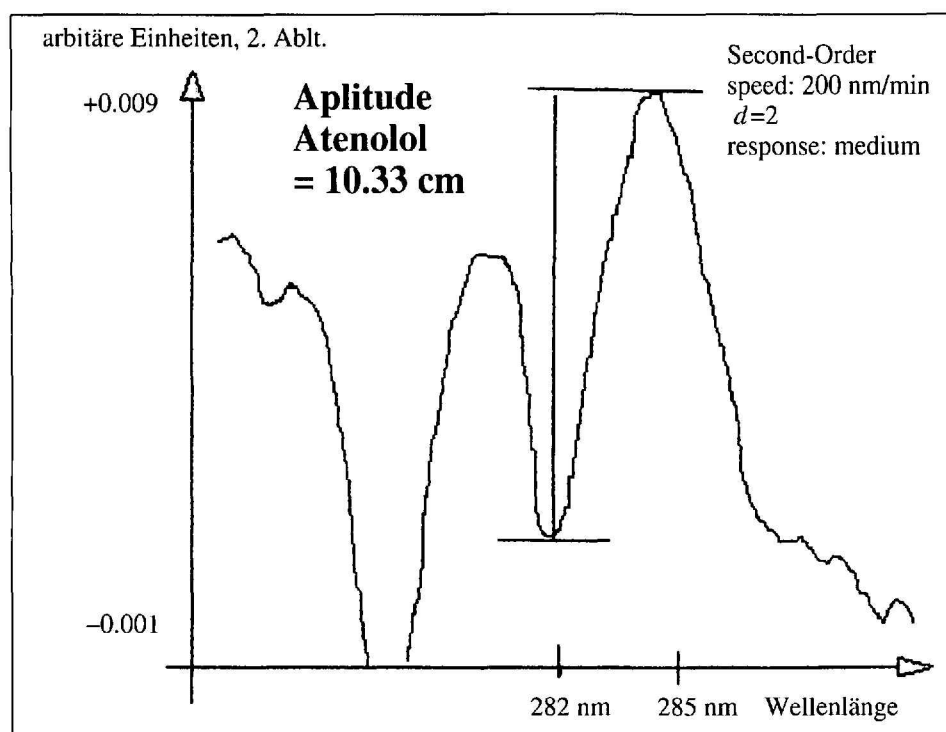


Fig. 3. 2. Ableitungsspektrum. Atenolol-Konzentration: 17.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (in Anwesenheit von Hydrochlorthiazid).

der graphisch verursachte Ablesefehler unter 0.5% liegt (Fig. 3).

Die BP 1993 verlangt für Atenolol-Tabletten einen Gehalt zwischen 92.5–107.5%. Die USP XXIII fordert beim Einheitsgehalt keinen Wert ausserhalb des Bereichs von 85–115% (dieselben Kriterien gelten für Hydrochlorthiazid). Aus Sicherheit garantiert die Eichkurve (Fig. 4) eine Linearität der graphischen Werte zwischen 70–130%.

Standardlösungen (Atenolol variabel), welche alle Tablettenkomponenten (inklusive Hydrochlorthiazid; fix) enthalten, wurden für die Erstellung der Eichkurve verwendet. Auch der Einfluss grösserer Konzentrationsschwankungen von Hydrochlorthiazid auf die Atenolol-Amplitude wurde untersucht; diese sind vernachlässigbar, solange der Gehalt an Hydrochlorthiazid innerhalb des erforderlichen Bereichs liegt.

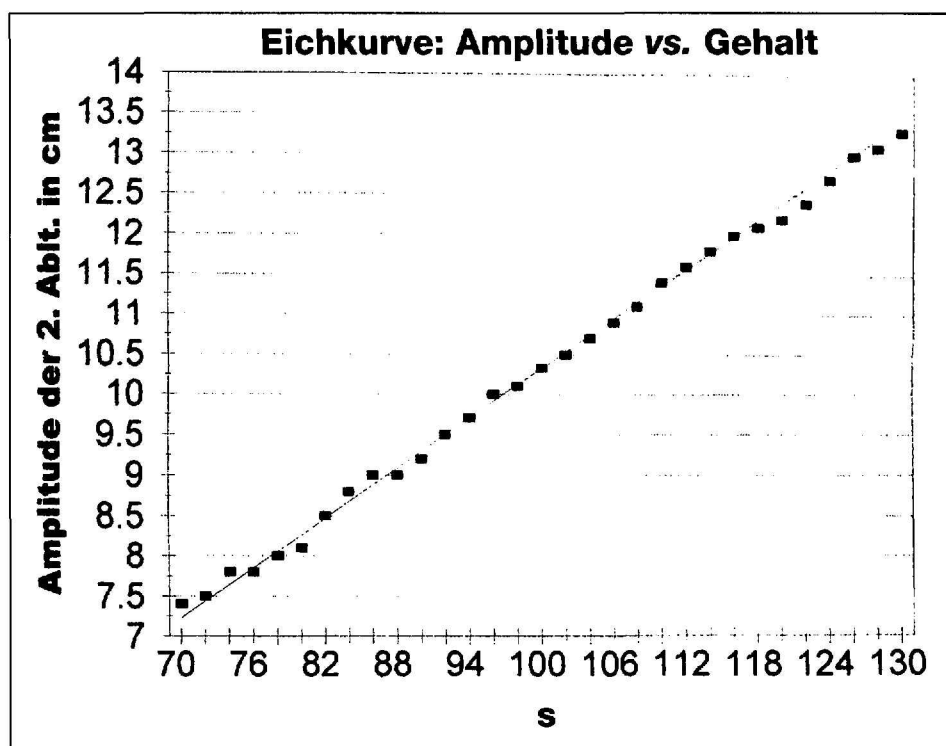


Fig. 4. Eichkurve

Abschliessende Bemerkungen

In zwei verschiedenen Verabreichungsformen bzw. drei Produkten wird in unserem Betrieb Clotrimazol mit diesem komplexometrischen Verfahren bestimmt.

In den Laboratorios SOLKA S.A. sind inzwischen mehr als 23 Verfahren der Derivativspektroskopie standardisiert. Neben der einfachen Simultanbestimmung von Aktivstoffen in Multipharmaka eignet sich dieses Verfahren auch um Interferenzen von Hilfsstoffen oder unspezifische Störungen im Absorptionsspektrum auszuschliessen. Es besteht immer noch das Projekt, vielleicht einzelne Verfahren mit Hilfe von Prof. G. Talsky der Technischen Universität München publizieren zu können.

Selbst bei so altbewährten Methoden wie der Iodometrie können noch Optimierungen erzielt werden. 18% des Verkaufsvolumens von Laboratorios SOLKA S.A. sind β -Lactam-Antibiotika. Die iodometrische Gehaltsbestimmung (mit durchaus gleichwertigen Resultaten wie das mikrobiologische Verfahren!) bleibt Rückgrat unserer Qualitätskontrolle (Fig. 5). Einen umfassenden theoretisch-praktischen Überblick zu dieser Methode, mit konkreten analytischen Prozessoptimierungsvorschlägen, publizierten wir im Universitätsverlag anfangs 1997. Ein Exemplar dieses ersten Analytikbüchleins Nicaraguas befindet sich in der ETHZ-Bibliothek (H. Liechti, C. González, 'Aplicaciones de Iodo e Iodimetrías en Análisis de Medicamentos', UNAN-León, Nicaragua, 1996).

Eingegangen am 14. Oktober 1997



Fig. 5. Dissolution-Tester in der Abteilung für Qualitätskontrolle. Bestimmung der Auflösungskinetik in Tabletten und Kapseln von β -Lactam-Antibiotika.