

Analytik und Problematik bei der Untersuchung von Arzneistoffen

Hansruedi Altorfer*

Problems Connected with the Analytical Investigation of Drug Substances

Abstract: Many substances are described as monographs in Pharmacopoeias (Pharm. Eur, USP, Pharm Jap., Pharm. Int.). The most important step during the elaboration of a monograph represents the choice of the analytical procedure (method) for identification, purity testing and the assay of a drug substance. Special attention must be paid to impurities that are known to possess or are suspected to have toxic properties.

Keywords: Analytic · Drug substances · Impurities · Pharmacopoeia

Die Wirkung und auch die Nebenwirkungen eines Arzneimittels müssen bekannt, normiert und jederzeit gewährleistet sein, zum Wohl des Patienten in Therapie und Diagnose. Da es eine absolute Reinheit nicht gibt, ist der Begriff der Zweckreinheit einzuführen. Auf Wirksubstanzen bezogen bedeutet dies: Rein ist ein Arzneistoff, wenn er die für seinen Verwendungszweck erforderliche Reinheit auf-

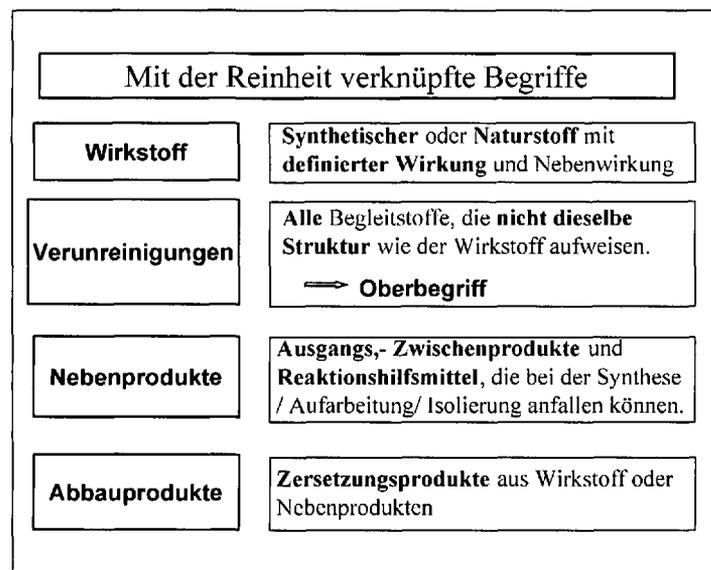


Fig. 1. Mit der Reinheit verknüpfte Begriffe.

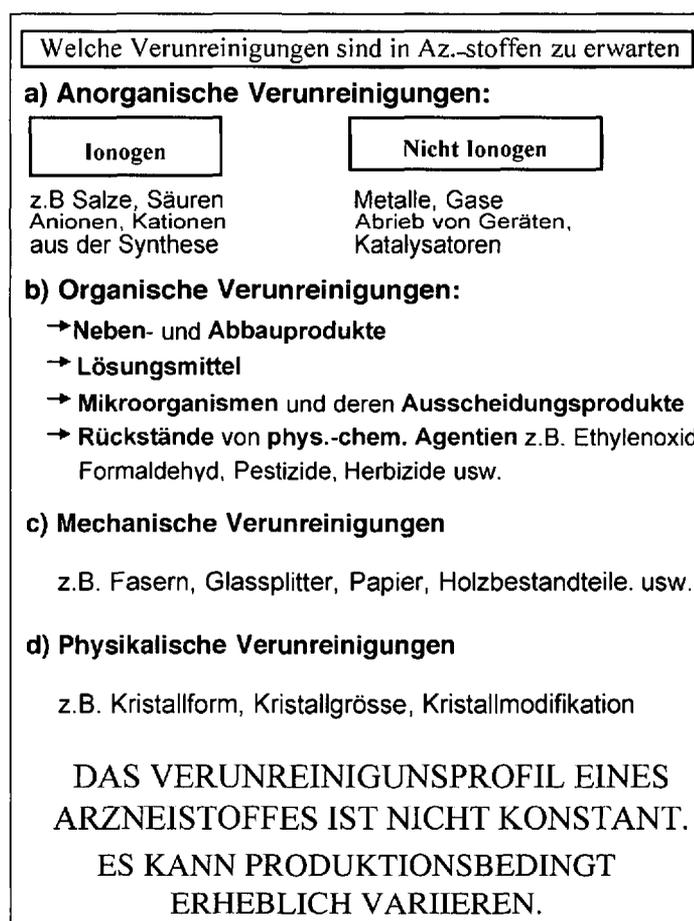


Fig. 2. Verunreinigungen in Arzneistoffen.

weist. Kriterien für die Limitierung von Verunreinigungen sind insbesondere: Toxizität, Gebrauchsdosis und Einnahmedauer eines Wirkstoffes. Ein nicht zu vernachlässigendes Kriterium ist der Einfluss von Verunreinigungen auf die Stabilität der Wirksubstanz. In Fig. 1 sind die wichtigsten mit der Reinheit ver-

knüpften Begriffe aufgeführt, Fig. 2 zeigt mit welchen Verunreinigungen in Wirksubstanzen gerechnet werden muss.

Aus diesem Grund sind an Arzneistoffe bezüglich Reinheit und Gehalt sehr hohe Anforderungen zu stellen: Eine analytische Herausforderung, denn die entsprechenden Prüfvorschriften müssen

*Korrespondenz: Prof. Dr. H.R. Altorfer
 Department of Applied Biosciences ETHZ
 Pharmaceutical Analytics
 Winterthurerstr. 190
 CH-8057 Zürich
 Tel.: +41 1 635 60 64
 Fax: +41 1 635 68 85
 E-Mail: altorfer@pharma.ethz.ch

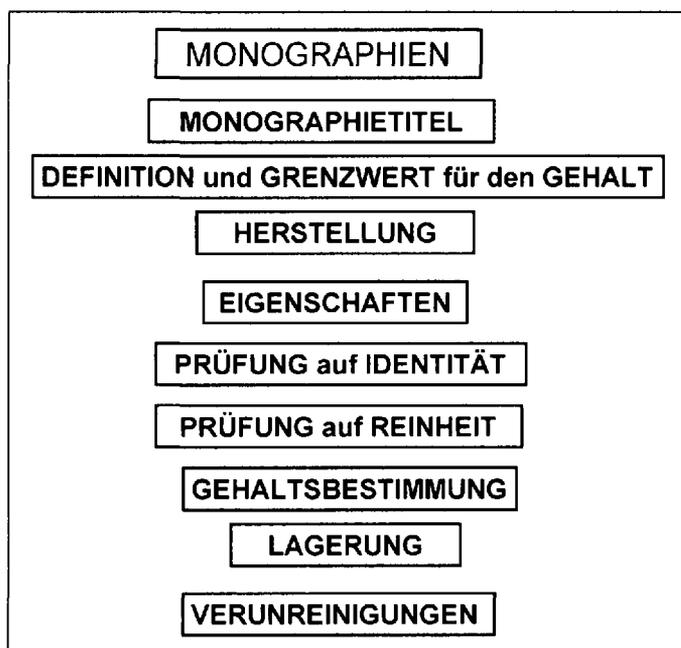


Fig. 3. Aufbau einer Arzneibuch-Monographie.

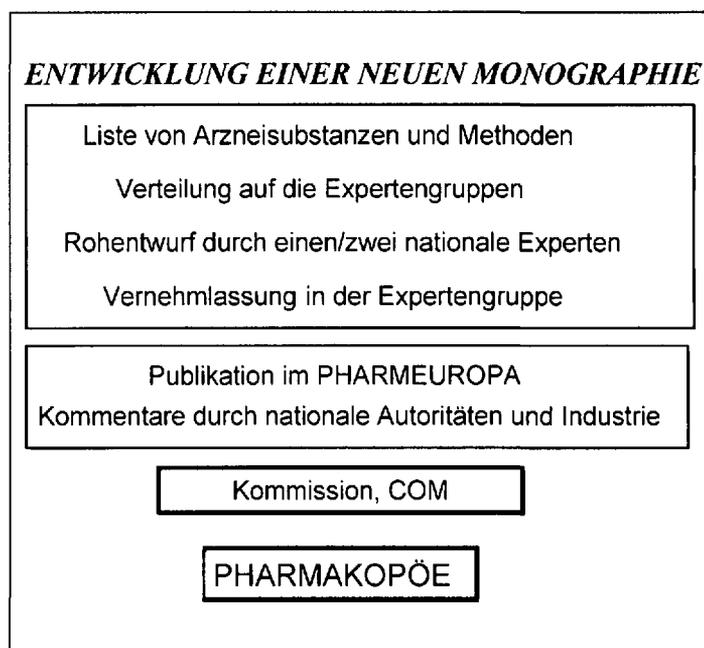


Fig. 4. Entwicklung einer Monographie.

zwingend, ohne Einschränkung, jederzeit in allen Laboratorien präzise, richtige und reproduzierbare Resultate ergeben.

Die rechtlichen Grundlagen für die Qualitätskriterien an Arzneistoffe sind in den internationalen und nationalen Arzneibüchern, den Pharmakopöen, vorgegeben. Es sind seit Jahren Bestrebungen im Gange, die in den diversen Pharmakopöen aufgeführten allgemeinen Vorschriften, analytischen Methoden und die Monographien zu vereinheitlichen. Die Harmonisierung auf europäischer Ebene ist geregelt im 'Übereinkommen zur Ausarbeitung einer Europäischen Pharmakopöe'. Die Schweiz ist als einer von acht Gründerstaaten seit 1964 Mitglied der Europäischen Pharmakopöekommission und mit vollem Stimmrecht in allen Gremien sehr prominent mit mehr als 30

Experten aus Industrie, Behörden und Hochschule vertreten.

Die Ausarbeitung einer Arzneistoff-Monographie (= gesetzliche Definition, Analysenvorschriften inkl. Festlegung von Limiten und anderen Angaben) ist ein äusserst komplexer Vorgang (Fig. 3 und 4). Die folgenden Fakten sind bei der Generierung einer Monographie zu berücksichtigen:

- Wirkstoffe werden in der Regel von mehreren Firmen mittels verschiedener Verfahren hergestellt. Dies hat unterschiedliche Verunreinigungsprofile, divergierende Gehalte und oft verschiedenes Stabilitätsverhalten zur Folge.
- Die analytischen Methoden der Produzenten sind verschieden. Dies

bedeutet unterschiedliche Selektivität, Nachweis und Bestimmungsgrenzen für Verunreinigungen, meist verbunden mit divergierenden Gehaltslimiten.

- Es sind Wirkstoffe mit unbekannter Herkunft, oder bewusst verfälschte im Handel. Dieser Umstand erhöht das Risiko, dass nicht voraussehbare Verunreinigungen auftreten. Wirkung und Nebenwirkungen sind nicht mehr unter Kontrolle.

Es ist die primäre Aufgabe einer Monographie in einem Arzneibuch, möglichst alle obigen Punkte zu berücksichtigen und analytisch machbar und korrekt abzudecken, dies zum Wohle des Patienten.

Eingegangen am 9. Januar 2001