

4 Andere Arzneibücher

Das deutsche Arzneibuch ist inzwischen im Wesentlichen in der Ph. Eur. aufgegangen. Es gibt aber noch ein DAB. Was es enthält, wird in diesem Kapitel geschildert, und der mit dem Schrumpfen des DAB wichtiger gewordene DAC vorgestellt, der so ein bisschen die Rolle eines Arzneibuches für die öffentliche Apotheke übernimmt.

Außerdem lernen wir zwei Pharmakopöen kennen, die als typisch britisch bezeichnet werden können, sowie schließlich ganz kurz ein nicht unbedeutendes Arzneibuch, das ebenfalls aus einem Inselreich stammt, wo man links fährt und pharmazeutisch manches anders macht als Kontinentalbewohner.

4.1 Deutsches Arzneibuch

Der Weg zum DAB und vom DAB zur Ph. Eur. wurde im Kapitel über das Europäische Arzneibuch (► Kap. 2) schon geschildert. Aufbau und Inhalt des verbliebenen DAB ähneln dem Europäischen Arzneibuch sehr. Die Gliederungen der allgemeinen Teile sind nahezu identisch. Was im entsprechenden Kapitel über den Aufbau der Ph. Eur. gesagt wurde, hat demnach auch für das DAB Gültigkeit. Die Bekanntmachung und damit die Inkraftsetzung des DAB erfolgt ebenfalls durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Diese Bekanntmachung im Bundesanzeiger beschränkt sich lediglich auf die Nennung der Überschriften der geänderten Texte und Monographien. Die Texte werden von der Deutschen Arzneibuch-Kommission bzw. deren Ausschüssen und Arbeitsgruppen erstellt. Die Kommission hat ihren Sitz beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn. Der Umfang des DAB hat sich 2004 (DAB 2004) im Zuge der Integration in die Ph. Eur. drastisch auf einen halb gefüllten Ordner verringert. Bei den Monographien – 2011 noch etwa 100 an der Zahl – handelt es sich überwiegend um Drogen und Drogenzubereitungen (z. B. Baldriantinktur, Mistelkraut, Thymianfluidextrakt); denn in Europa sind es seit jeher die Germanen, die der heilenden Kraft heißer wässriger oder gern auch eiskalter alkoholischer Pflanzenaufgüsse für ihr Wohlsein vertrauen. (In anderen europäischen Ländern werden Phytopharmaka sehr viel weniger verwendet; in England beispielsweise sucht man in einem Supermarkt lange nach Kräutertees, die oft sicherheitshalber die Aufschrift „caffeine-free“ tragen, damit der Brite sie nicht mit seinem eigentlichen „tea“ verwechselt.) Chemisch definierte Arzneistoffe sind fast vollkommen aus dem DAB verschwunden. Der methodische Teil hat sich dadurch automatisch ebenfalls stark reduziert. Am Anfang eines Kapitels wird jeweils auf die Gültigkeit der Ph.-Eur.-Vorschriften verwiesen. Anschließend werden einige Sondervorschriften vorgestellt. Meist sind tatsächlich nur ein oder zwei zusätzliche Methoden genannt. Das Kapitel „Methoden der Pharmakognosie“ enthält etliche zusätzliche Prüfungen im Vergleich zur Ph. Eur.

Insgesamt hat das eigentliche DAB als Normenwerk an Bedeutung verloren. Alle wichtigen Teile sind der Ph. Eur. übertragen worden. Vor dem Hintergrund dieser Entwicklung stellt sich die Frage, ob es ein eigenständiges DAB noch lange in dieser Form geben

wird. Viele Monographien und Methoden von nationaler Bedeutung sind im DAC zu finden (► Kap. 4.2).

4.2 Deutscher Arzneimittel-Codex

Der Deutsche Arzneimittel-Codex⁴⁵ (DAC) versteht sich als Ergänzungsbuch zum Arzneibuch für die Prüfung von Stoffen, die im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) oder im Deutschen Arzneibuch (DAB) nicht beschrieben sind.

4.2.1 Geschichtliches

Ergänzungsbände zum amtlichen Arzneibuch gibt es schon lange. Ein erster Ergänzungsband war von der Pharmacopoe-Kommission des Deutschen Apothekervereins bearbeitet und 1891 unter dem Titel „Arzneimittel, welche in dem Arzneibuch für das Deutsche Reich, 3. Ausgabe Pharmacopoea germanica III, nicht enthalten sind“ veröffentlicht worden. Mit der fünften Ausgabe 1926 hieß er „Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch“. Vor dem Zweiten Weltkrieg wurden die analytischen Arbeiten für die Ergänzungsbücher hauptsächlich vom wissenschaftlichen Laboratorium der Großhandlung Hageda vorgenommen. Der letzte Vorgänger des DAC war das 1941 erschienene sechste Ergänzungsbuch.⁴⁶ Nach dem Krieg plante die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände – ABDA – eine siebte Ausgabe. Das neue Ergänzungsbuch sollte dem Standard moderner Arzneibücher entsprechen. Aber erst 1967 beschloss die ABDA definitiv die Herausgabe eines Ergänzungsbuches als Hilfe für die Apothekenpraxis, das dann als Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) in erster Ausgabe 1972 erschien.

4.2.2 Der DAC heute und das Neue Rezept-Formularium⁴⁷

Die Monographien werden von der Kommission Deutscher Arzneimittel-Codex, einem Gremium von Wissenschaftlern aus allen Bereichen der Pharmazie, in enger Kooperation mit einem eigenen Laboratorium erarbeitet. Leiter des wissenschaftlichen Sekretariats ist Prof. Dr. Gerhard Scriba, Jena. Der Ordnungsgeber hat die Funktion des DAC als Ergänzungsbuch zum Arzneibuch anerkannt und schreibt den Codex in § 5 der Apothekenbetriebsordnung als Pflichtliteratur für jede Apotheke vor.

Im Jahre 2011 enthielt der DAC 278 Monographien für Arzneistoffe, Hilfsstoffe, pflanzliche Drogen und Zubereitungen. Die Vorschriften sind nach den Vorgaben des amtlichen Arzneibuches aufgebaut und verwenden soweit möglich die analytischen Methoden und Reagenzien des Europäischen Arzneibuchs. Es wird darauf geachtet, dass zumindest der Identitätsnachweis in jedem normal ausgerüsteten Apothekenlaboratorium durchgeführt werden kann. Seit dem Jahr 2007 enthält der DAC in einem dritten Band Alternativverfahren zur Identifizierung von etwa 900 Ausgangsstoffen. Damit soll die Eingangsprüfung in der Apotheke vereinfacht werden, ohne dabei die Qualität der Überprüfung zu mindern.

■ **MERKE** Der DAC ist inzwischen zu einem Standardwerk geworden, dessen Monographien vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auch für die Zulassung von Fertigarzneimitteln herangezogen werden.

Der DAC wird zusammen mit dem **Neuen Rezeptur-Formularium (NRF)** herausgebracht. Seit 2008 gibt es beide auch als elektronische Fassung auf CD-ROM. Wie Fertigarzneimittel müssen auch die in der Apotheke rezepturmäßig hergestellten Arzneimittel die erforderliche pharmazeutische Qualität haben sowie wirksam und unbedenklich sein. 1983 gab die ABDA die Stammlieferung des NRF heraus. Die Loseblattsammlung ist seither im Jahresabstand aktualisiert und ergänzt worden. Seit 1986 werden die Rezepturvorschriften in einer eigens hiermit betrauten Arbeitsgruppe experimentell und redaktionell erarbeitet. Neben wenigen Zubereitungen aus den in weiten Teilen obsoleten Deutschen Rezeptformeln (DRF; erschienen 1950) sind für das NRF zahlreiche Vorschriften der in der DDR amtlichen Formelsammlung, den Standardrezepturen 1990 (SR), adaptiert worden. Heute enthält das NRF etwa 250 Monographien für Rezepturen in den unterschiedlichsten Arzneiformen und für ein breites Spektrum von Anwendungsgebieten. Vorrang haben Zubereitungen, für die ein berechtigter Bedarf belegt ist, die aber nicht als Fertigarzneimittel erhältlich sind. Zudem werden detaillierte Empfehlungen gegeben, die bei der Qualitätssicherung der Arzneimittelherstellung in der Apotheke beachtet werden sollen. Solche Angaben sind in dem Maße wichtiger geworden, wie konkrete Informationen zur Herstellung von Rezepturarzneimitteln in den aktuellen Ausgaben der Arzneibücher nicht mehr zu finden sind.

4.3 Britisches Arzneibuch

Im Unterschied zu Deutschland erscheinen im United Kingdom (UK) das nationale und das europäische Arzneibuch nicht separat, sondern die Texte der Ph. Eur. sind in die British Pharmacopoeia⁴⁸ (BP) integriert und mit zusätzlichen Angaben ergänzt, die der British Pharmacopoeia Commission für den Gebrauch im UK nötig schienen – ein Weg, der in Deutschland mit dem DAB 1997 aufgegeben wurde. Erfreulicherweise lassen sich die Briten auch beim Arzneibuch nicht völlig in die europäische Vereinheitlichungs- und Normierungszwangsjacke stecken. In Einzelfällen wurde als Titel nicht der INN – wie in der Ph. Eur. –, sondern der British Approved Name (BAN) gewählt, z. B. Suprarenin statt Adrenalin. Weitere Besonderheiten der BP sind:

- Tierarzneimittel sind in einem eigenen Band zusammengefasst, der „British Pharmacopoeia (Veterinary)“.
- Auch Zubereitungen (Formulated Preparations) sind monographiert.
- IR-Referenzspektren werden in einem Anhang abgebildet.
- Berühmtes Beispiel für eine nationale Monographie der BP: Diamorphin-HCl (Diacetylmorphin-HCl = Heroin-HCl), das im UK sehr selten statt Morphin-HCl als sehr starkes Analgetikum eingesetzt wird.

Die BP erscheint jährlich gedruckt und als CD und es gibt einen Online-Zugang.

4.4 Dame Agatha's Poisonous Pharmacopoeia

England ist bekanntlich das Land der interessanteren Kriminalfälle und -romane. Gift spielt in dieser Branche gern eine über das verträgliche Maß hinausgehende Rolle. Agatha Christie hat in 41 ihrer über 80 Krimis Gift einsetzen lassen. Als Krankenschwester war sie mit Pharmaka und anderen Giften wohl vertraut. Gleich in ihrem ersten Krimi – *The Mysterious Affair at Styles* (1920; dt.: *Das fehlende Glied in der Kette*) – wurde Strychnin verabreicht, und zwar auf eine sehr raffinierte Weise, die ein gutes chemisches und galenisches Wissen voraussetzt oder erzeugt; mehr sei hier nicht verraten. Verschiedene Pharmazeuten haben sich die Mühe gemacht, alle ihre Krimis zu lesen und die verwendeten Gifte aufzulisten.⁴⁹ Eine dieser Listen wurde unter dem Titel *Dame Agatha's Poisonous Pharmacopoeia* veröffentlicht und kann im Einklang mit dem englischen Humor als Ergänzungsbuch zur BP angesehen werden. Erbschaftswässerchen (Arsenik) kommt darin oft vor, auch erfundene und exotische Gifte (• Abb. 4.1). Das sächsische Apothekenmuseum Leipzig zeigte 2003 eine Ausstellung mit dem Titel „Arzneimittel in todsicherer Dosis. Die Pharmazeutin Agatha Christie“, wozu es ein instruktives Heftchen gab.⁵⁰ In diesem Zusammenhang sei auch auf den sehr spannenden Stereochemie-Krimi *The Documents in the Case* (1930; dt.: *Die Akte Harrison*) von Dorothy Sayers hingewiesen, einer ungleich begabteren Autorin als Agatha Christie. Der genannte Krimi basiert völlig auf der Stereochemie von Muscarin; mehr wird auch dazu nicht verraten, nur dass die Lösung leider von der Stereochemie her doch nicht ganz richtig ist.

4.5 Japanisches Arzneibuch

Die *Pharmacopoea Japonica* (*Japanese Pharmacopoeia*, JP) erscheint alle fünf Jahre – oder öfter, wenn fachlich nötig – in revidierter Ausgabe auf Japanisch und Englisch. Seit 2011 ist die 16. Auflage in Kraft. Sie wird auf Japanisch und Englisch herausgebracht und ist als pdf-Datei verfügbar.⁵¹ Die JP wird vom Ministry of Health, Labour and Welfare bekanntgemacht, von der dem Ministerium unterstellten Zulassungsbehörde *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) herausgegeben und von deren JP-Sekretariat durch eine ähnliche Prozedur erstellt, wie es für die Ph. Eur. geschildert wurde. Im allgemeinen Aufbau ähnelt sie der Ph. Eur. und der USP. Die drei großen Pharmakopöen – Ph. Eur., USP und JP – streben eine Harmonisierung ihrer Texte und Anforderungen an, sind aber damit bisher nicht weit gekommen. Als Unterschied zur Ph. Eur. sei noch genannt, dass die JP IR- und UV/Vis-Referenzspektren in Anhängen abbildet. Die JP 17 soll 2016 erscheinen; bis dahin soll es zwei Supplemente der JP 16 (2012, 2014) geben.

4.6 Internationale Pharmakopöe und die WHO Selection of Essential Drugs

Die Internationale Pharmakopöe (*International Pharmacopoeia*, PhI) wird von der World Health Organization (WHO) in Zusammenarbeit mit Spezialisten aus der Industrie und anderen Einrichtungen herausgegeben. Die erste Edition erschien in zwei Bänden 1951 und 1955, gefolgt von einem Nachtrag 1959 in englischer, französischer und spanischer

Dame Agatha's poisonous pharmacopoeia

By PETER R. GWILT, PhD, and JOHN R. GWILT, PhD

A chronological list of Agatha Christie stories which involved poison

Title	Poison	Route of administration
The mysterious affair at Styles	Strychnine	Oral
The secret adversary	Chloral hydrate	Oral
Murder on the links	Morphine ¹	Intravenous
Poirot investigates		
The chocolate box ³	Trinitrin ²	Oral
The murder of Roger Ackroyd	Barbitone ²	Oral
The big four	Prussic acid	Inhaled
	Cholera infection	
	Gelsemium	Intravenous
The seven dials mystery	Chloral hydrate	Oral
	Morphine hydrochloride	Oral
Partners in crime		
The house of lurking deaths ³	Ricin	Oral
The mysterious Mr. Quin		
The coming of Mr. Quin ³	Strychnine	Oral
The face of Helen ³	Poisonous gas ⁵	Inhaled
Peril at End house	Cocaine ¹	Oral
The thirteen problems		
The Tuesday night club ³	Arsenic	Oral
The thumb mark of St. Peter ³	Atropine	Oral
The blue geranium ³	Potassium cyanide	Inhaled
The herb of death ³	Digitalin	Oral
Lord Edgware dies	Barbitone	Oral
The house of death		
The strange case of St. Arthur Carmichael ³	Prussic acid	Oral
Why didn't they ask Evans	Morphia ¹	Oral
Parker Pyne investigates		
Death on the Nile ³	Strychnine	Oral
Three act tragedy	Nicotine	Oral
Death in the clouds	Venom from Boomslang snake	Intravenous
	Prussic acid	Oral
Murder in Mesopotamia	Concentrated hydrochloric acid	Oral
	Coal gas ⁵	Inhaled
Cards on the table	Hexabarbitone	Intravenous
Dumb witness	Phosphorous	Oral
Murder in the news		
Triangle at Rhodes ³	Form of Strophanthin ⁵	Oral
Appointment with death	Digitoxin	Intravenous
Murder is easy	Arsenic	Oral
	Oxalic acid	Oral
	(Septicaemia)	
Ten little niggers	Potassium cyanide	Oral
	Chloral hydrate	Oral
	Chloral hydrate	Oral
	and Potassium cyanide	Intravenous
The regatta mystery and other stories		
How does your garden grow ³	Strychnine	Oral
Yellow Iris ³	Potassium cyanide	Oral
Problem at sea ³	Digitalin	Oral
Sad cypress	Morphine	Oral
One, two, buckle my shoe	Procaine and adrenaline	Intravenous
...	Sodium	Oral
...
...

○ **Abb. 4.1** Auszug aus der Liste der von Agatha Christie in ihren Kriminalromanen eingesetzten Gifte (aus Pharm J 221: 572–573, 1978)

Sprache. Eine deutsche und eine japanische Übersetzung wurden ebenfalls veröffentlicht. Die aktuelle Ausgabe der PhI ist die vierte Edition 2011, die aus zwei Bänden (2006) und zwei Supplementen besteht. Sie ist online frei zugänglich⁵² und beinhaltet allgemeine analytische Methoden, die zur Qualitätskontrolle von Arzneistoffen geeignet sind, dazu Auflistungen von Reagenzien, Test- und Maßlösungen, Monographien von Arzneistoffen, und zwar der Substanzen aus der WHO Model List of Essential Drugs (s. u.) Es gibt auch Monographien von Darreichungsformen und Hilfsstoffen mit Informationen zur Herstellung, Lagerung und Auszeichnung verschiedener Arzneiformen. Da sie die gebräuchlichste Applikationsform für die meisten Arzneistoffe sind, wurden ca. 20 Monographien oraler Arzneiformen aufgenommen. Monographiert sind gezielt Arzneistoffe gegen Malaria und andere Krankheiten von Entwicklungsländern. Oft sind diese Substanzen in anderen Pharmakopöen nicht enthalten, da z. B. Malaria in den Ursprungsländern der wichtigsten Arzneibücher (Ph. Eur., USP, JP) keine große Rolle spielt.

■ **MERKE** Arzneimitteln, die Bestandteil von WHO-Gesundheitsprogrammen sind, wird in der PhI besondere Aufmerksamkeit zuteil.

Das Internationale Arzneibuch ist in erster Linie für Entwicklungsländer entwickelt worden, um ihnen ein Arzneibuch an die Hand zu geben und eine Sicherung der Qualität von Arzneimitteln zu gewährleisten. Folglich war man bemüht, in den Monographien möglichst einfache Prüfungen zu etablieren, die weder teure Geräte noch speziell ausgebildetes Personal erfordern. In vielen Fällen sind die Vorschriften flexibel, d. h., sie lassen die Wahl zwischen einer klassischen und einer instrumentellen Analysenmethode, um so den internationalen Gebrauch der PhI zu erleichtern. Es ist allerdings nicht immer möglich, auf technisch aufwendige Verfahren wie z. B. HPLC zu verzichten, wenn man einen gewissen Qualitätsstandard erhalten will. Manchmal können Prüfungen von Arzneiformen auch entfallen, wenn durch Validierungsstudien und In-Prozess-Kontrollen während der Herstellung die geforderte Qualität bereits gewährleistet wird. Generell ist die Produktion von Arzneimitteln nach GMP-Richtlinien eine zwingende Voraussetzung für deren Qualität, deshalb ist eine regelmäßige Kontrolle der Produktionsanlagen durch die Regierung der Herstellungsländer unerlässlich. Im Gegensatz zu anderen Arzneibüchern hat die PhI keinen rechtsverbindlichen Charakter, ist aber ein Angebot an Staaten, die sich kein eigenes Arzneibuch leisten können oder wollen und auch nicht dem Geltungsgebiet von USP oder Ph. Eur. beitreten wollen. Die PhI ist rechtsverbindlich in Staaten, die sie offiziell als Standard anerkennen. Dabei besteht auch die Möglichkeit, nur Teile der Pharmakopöe als juristische Grundlage zu übernehmen. Internationale chemische Referenzsubstanzen (ICRS) und IR-Vergleichsspektren, die für einige Prüfungen in den Monographien notwendig sind, werden von der WHO erstellt und bereitgehalten und können über sie bezogen werden. Ähnlich wie das EDQM in Straßburg unterhält die WHO in Schweden dafür ein Labor.

Die WHO ist eine Sonderorganisation der UNO mit Sitz in Genf. Sie wurde 1947 in New York gegründet. Ihr gehören mehr als 150 Mitgliedsstaaten an. Die für Pharmazeuten wichtigsten Ziele der WHO umfassen die Förderung der internationalen Zusammenarbeit auf den Gebieten Gesundheitsschutz, Seuchen- und Suchtbekämpfung, Arzneimittelherstellung und -qualitätskontrolle und biologische Standardisierung. Die WHO hat

ursprünglich die Ausarbeitung der GMP-Richtlinien geleistet. Sie vergibt die Internationalen Freinamen (INN, International Nonproprietary Name).

■ **MERKE** Die WHO gibt als Hilfestellung bei der Sicherstellung der Grundversorgung der gesamten Weltbevölkerung mit den wichtigsten Arzneistoffen auch eine Modellliste „Selection of Essential Drugs“ heraus.

In ihr sind die für am wichtigsten gehaltenen Arzneistoffe aufgeführt. Die 17. Model List von Arzneistoffen für Erwachsene führt über 300 Stoffe auf, es gibt auch eine Model List von Arzneistoffen für Kinder.⁵³

4.7 Homöopathisches Arzneibuch

Das Homöopathische Arzneibuch (HAB) ist ein Teil des Arzneibuchs nach § 55 AMG. Es enthält nur Regeln, die im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) nicht enthalten sind, weil Regeln des Europäischen Arzneibuchs nationale Regeln ersetzen. Es enthält etwa 600 Monographien mit Analysenmethoden und Herstellungsverfahren, homöopathische und anthroposophische Herstellungsmethoden, Methoden der Spagyrik und die Herstellung von Organpräparaten. Die Analysenmethoden basieren auf denen des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) und denen des Deutschen Arzneibuchs (DAB).

Die Monographien sind einheitlich strukturiert; es werden soweit möglich aufgeführt:

- Herkunft,
- Beschreibung,
- Eigenschaften,
- Prüfung auf Identität,
- Prüfung auf Reinheit und
- Gehaltsbestimmung.

Die zugehörigen Darreichungsformen sind Bestandteil der Monographien und beschrieben mit:

- Herstellung,
- Eigenschaften,
- Prüfung auf Identität,
- Prüfung auf Reinheit,
- Gehaltsbestimmung und
- Lagerung.

7 Identitäts- und Gruppenreaktionen des Europäischen Arzneibuchs

Die schnelle Identifizierung von Arzneistoffen ist in folgenden Situationen erforderlich: Identitätsprüfung von Rezeptursubstanzen in der Apotheke; Wareneingangskontrolle in der pharmazeutischen Industrie; Prüfung unter einfachsten Bedingungen (Universitäts-Studentenlabor; Arzneimittelkontrolle in finanzschwachen Staaten; Drogenverkauf in der Straßenszene). Methodisch geeignet sind: Farbreaktionen, Dünnschichtchromatographie sowie Bestimmung einfacher physikalisch-chemischer Eigenschaften wie Schmelzpunkt und Löslichkeit.

Der German Pharma Health Fund e. V. (GPHF; www.gphf.org) ist eine Initiative der forschenden Arzneimittelhersteller in Deutschland. Als gemeinnütziger Verein fördert er Modellprojekte zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung in Entwicklungsländern. Seine Projekte konzentrieren sich auf die Qualitätskontrolle und -sicherung der Arzneimittelversorgung sowie auf eine Verbesserung der Basisgesundheitsversorgung. Dafür hat er u. a. ein Mini-Lab zusammengestellt, das es erlaubt, mittels einfacher Farbreaktionen und Dünnschichtchromatographie Arzneimittel zu prüfen. Informationen sind über die Webseite des GPHF zugänglich.

Die Ph. Eur. versucht, für die meisten Wirkstoffe auch einfach durchzuführende Farbreaktionen anzugeben. Es sind Gruppenreaktionen, die nicht auf einen einzelnen Stoff, sondern auf eine funktionelle Gruppe ansprechen.^{58, 59, 60, 61}

In diesem Kapitel sind einige wichtige einfache Identitäts-, Gruppen- und Grenzprüfungsreaktionen der Ph. Eur. aufgeführt und kurz erklärt. Prinzipiell müssen nasschemische Identitätsnachweise der Ph. Eur. weder sehr empfindlich noch sehr spezifisch sein, weil es sich in der Regel bei den zu untersuchenden Substanzen um Reinstoffe handelt und nicht um den Versuch, ein Teilchen in Spuren nachzuweisen. Nur bei Grenzprüfungen ist hohe Empfindlichkeit gefordert.



• **Abb. 7.1** Allgemeine Formel der Polymethinfarbstoffe

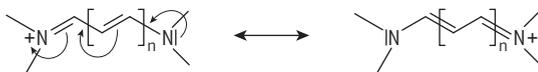
7.1 Farbstoffe

Einleitend sei die Konstitution wichtiger Farbstoff-Typen gezeigt, die in der pharmazeutischen Analytik zum Einsatz kommen oder entstehen.

7.1.1 Polymethinfarbstoffe

Die allgemeine Formel und drei verschiedene Typen sind in • Abb. 7.1 gezeigt.

Typ 1: X = Y = N: Cyanine mit vinylogem Amidinium-Ion und einer formalen Netto-Ladung von +1:



Typ 2: Mit X = Y = O: Oxonole mit vinylogem Carboxylat-Anion und einer formalen Netto-Ladung von -1:



oder vinyloge Acetacidium-Ionen mit einer formalen Ladung von +1:



Typ 3: X = O und Y = N: Merocyanine mit vinyloger Säureamid-Gruppe und einer formalen Netto-Ladung von 0:

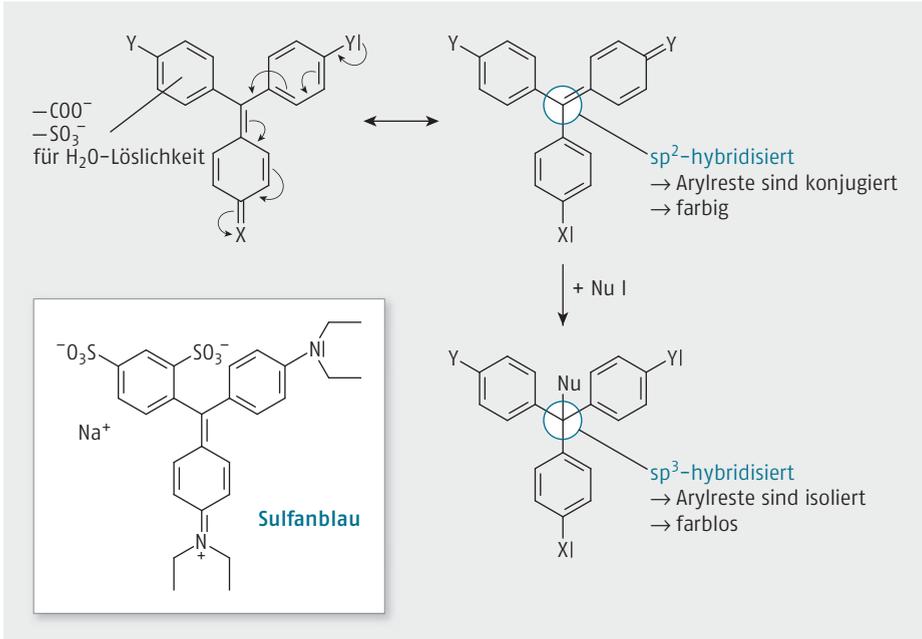


7.1.2 Triphenylmethanfarbstoffe

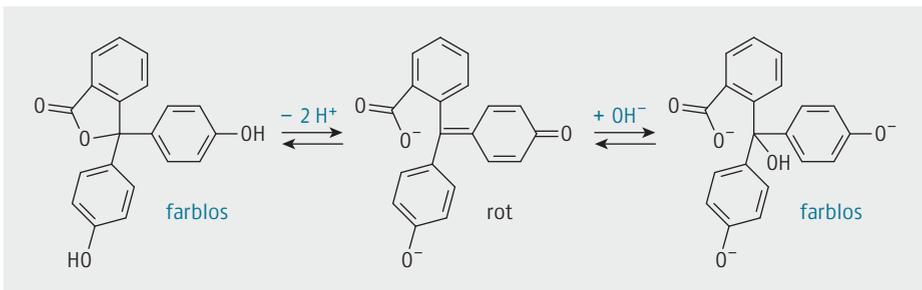
Die allgemeine Formel, Grenzformeln und der Zusammenhang von Mesomerie und Farbigkeit sind in • Abb. 7.2 gezeigt.

Beispiele

1. X = Y = N: **Cyanine**, z. B. Kristallviolett (= Gentianaviolett), Malachitgrün, Fuchsin, Sulfan(il)blau. Sie werden als Säure-Base-Indikatoren angewandt, in Füllfederhaltertinten (z. B. Wasserblau A), Gentianaviolett für die Gram-Färbung, als Antimykotikum sowie zum violetten Einfärben der Apothekenrezeptur (wer schon einmal eine Gentianaviolett-haltige Rezeptur hergestellt hat, weiß, was gemeint ist). Sulfanblau (Disulfanblau, • Abb. 7.2) ist Bestandteil des Indikators bei der Titration von Natriumdodecyl-



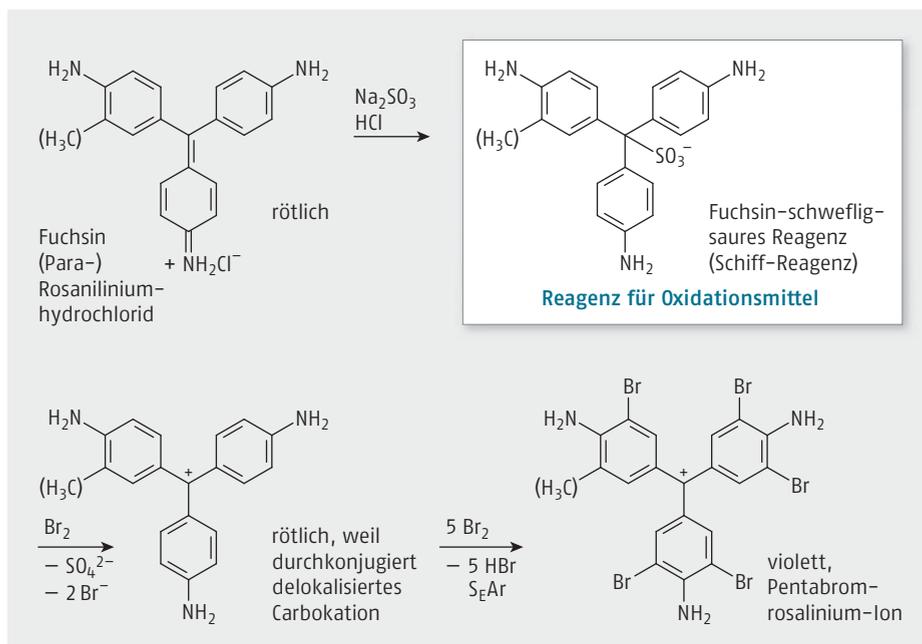
• **Abb. 7.2** Triphenylmethanfarbstoffe; Beispiel Sulfanblau, ein Cyanin



• **Abb. 7.3** Phenolphthalein, ein Oxonol

sulfat. Es wurde früher für Vitalfärbungen verwendet, um bei komplizierten Knochenbrüchen die nicht mehr vitalen Splitter finden und herausoperieren zu können. Die blaue Körperfärbung lässt im Verlauf weniger Tage nach, wobei ein ähnliches Farbspiel wie bei einem blauen Fleck durchlaufen wird, aber eben am ganzen Körper. Wegen eventueller Leberschädigung wird Sulfanblau nicht mehr in dieser Weise eingesetzt.

2. $\text{X} = \text{Y} = \text{O}$: **Oxonole**, z. B. Phenolphthalein (• Abb. 7.3). Mit SO_3^- statt COO^- kommt man von den Phthaleinen zu den Sulfophthaleinen. Das dem Phenolphthalein entsprechende Sulfophthalein heißt Phenolrot.



• **Abb. 7.4** Herstellung von Schiff-Reagenz und dessen Reaktion mit Brom

7.2 Identifizierung von Halogeniden

7.2.1 Bromid

Bromid kann durch Fällung im Salpetersauren als AgBr nachgewiesen werden; AgBr ist in 17 % NH_3 schwer löslich.

Das Arzneibuch lässt Bromid auch über Oxidation zu elementarem Brom nachweisen:



Das entstandene Br_2 ist leicht flüchtig und oxidiert fuchsin-schweflige Säure (Schiff-Reagenz), die auf einen Papierstreifen aufgezogen über die Lösung gehalten wird (• Abb. 7.4). Schiff-Reagenz entsteht durch nukleophile Addition des S-Atoms von Sulfit an das zentrale C-Atom von Fuchsin. Der Naturstoff Fuchsin ist eine Mischung aus Rosanilinium- und Pararosanilinium-HCl. Letzteres trägt eine Methylgruppe mehr. Farbverursachend ist die Abspaltung des Sulfit-Restes durch Oxidation zu Sulfat, weil dadurch das zentrale C-Atom wieder sp^2 -hybridisiert ist und die Arylreste in Konjugation bringt. Wenn genug Brom vorhanden ist, werden die aktivierten Positionen der Arylreste außerdem elektrophil bromiert, max. zum Pentabromrosaniliniumsalz.

Schiff-Reagenz reagiert also nicht spezifisch mit Brom, sondern allgemein mit Oxidationsmitteln. Jedes Molekül, das den Sulfit-Rest oxidativ abspaltet, verursacht die Farbbildung.

8 Gehaltsbestimmungsmethoden im Arzneibuch

In Übereinstimmung mit moderner nicht-pharmazeutischer Analytik sieht auch die Ph. Eur. die Gehaltsbestimmung⁹¹ nicht als zentralen Punkt einer analytischen Charakterisierung an, sondern als abschließendes „i-Tüpfelchen“ nach sorgfältiger Identitätsprüfung und ausführlichen Reinheitstests. In der Einleitung der Ph. Eur. wird das so formuliert: *„Spezifität von Gehaltsbestimmungen: Bei der Ausarbeitung von Monographien über chemisch aktive Substanzen gibt die Kommission bei der Prüfung auf Verunreinigungen ... einem gut ausgearbeiteten Kapitel ‚Prüfung auf Reinheit‘ mit stabilitätsindizierenden Methoden den Vorzug gegenüber einer Gehaltsbestimmung, die spezifisch für die Wirksubstanz ist. Deshalb kann nur die Gesamtheit der Anforderungen einer Monographie sicherstellen, dass ein Produkt während seiner Verwendungsdauer von geeigneter Qualität ist.“*

Also wird nicht versucht, besonders spezifische Gehaltsbestimmungsmethoden vorzugeben, sondern einfach durchzuführende.

8.1 Häufigkeit der Methoden

In der Ph. Eur. werden überwiegend Titrations vorgeschrieben, mit deutlichem Abstand gefolgt von Flüssigchromatographie. UV/Vis wird immer weniger eingesetzt. Titrations werden überwiegend in nicht-wässrigem Medium und mit potenziometrischer Endpunktanzeige eingesetzt.

8.2 Anwendbarkeit und Gehaltsgrenzen der Methoden

Als Student gewinnt man leicht den Eindruck, titrimetrische Verfahren seien nicht nur altmodisch, sondern auch sehr ungenau. Beides trifft nicht zu. Man kann es schon im Studentenpraktikum ausprobieren:

Praxisbeispiel: Genauigkeit von Titrations

Ibuprofen wurde in einem Studentenpraktikum in Münster (Arzneibuch-Praktikum, SS2000) von allen Teilnehmern zum einen nach Ph. Eur. bestimmt (acidimetrische Titration in Methanol mit Farbindikator), zum anderen per HPLC nach USP. Die Titration lieferte, über das Semester gemittelt, wesentlich bessere Richtigkeit und Präzision. Das liegt zum einen an der Methode selbst, zum anderen an der notwendigen Übung, die man bei der HPLC für die Arbeitsschritte vom Herstellen der Lösung bis zum Auswerten braucht. Ähnlich ergab die Auswertung zweier

beliebiger Titrationsen in einem Studentenpraktikum in Marburg (Arzneibuch-Praktikum, SS 2003) das folgende Ergebnis:

1. Methionin, Titration nach Ph. Eur.: 24 Studenten, 28 Analysen (= 1,2 pro Person), durchschnittlich wurden 99,1% des richtigen Wertes gefunden.
2. Ionenpaartitration nach Ph. Eur.: 23 Studenten, 53 Analysen (= 2,3 pro Person), durchschnittlich wurden 97,8% des richtigen Wertes gefunden.

Solche zufällig ausgewählten Beispiele haben natürlich nur begrenzte Aussagekraft. Die unschlagbare Richtigkeit und Präzision von Titrationsen bei der quantitativen Bestimmung von Reinstoffen geht aber unzweifelhaft aus professionellen Untersuchungen hervor. Allgemein findet man die folgenden Präzisionen beim Vergleich von Titrationsen mit HPLC:

■ **Titrationsen:**

- Einwaage ~ 0,04 %,
- Endpunktbestimmung ~ 0,02 %,
- Gesamtpräzision (theoret.) ~ 0,06 %,
- Gesamtpräzision (prakt.) ~ 0,1 %.

■ **HPLC:**

- Einwaage ~ 0,04 %,
- Lösung und Verdünnung herstellen ~ 0,6 %,
- Integration ~ 0,3 %,
- Gesamtpräzision (theoret.) ~ 1,0 %,
- Gesamtpräzision (prakt.) ~ 1,4 %.

Einen guten Vergleich erlaubt auch der folgende vom EDQM (► Kap. 2.6) organisierte Ringversuch):

■ **Titration** (5 Proben wurden an 36 Labore geschickt):

- Reproduzierbarkeit in einer Serie: ~ 0,15 %,
- Präzision über alle Labore: ~ 0,30 %,
- systematisch falsch: < 5 %.

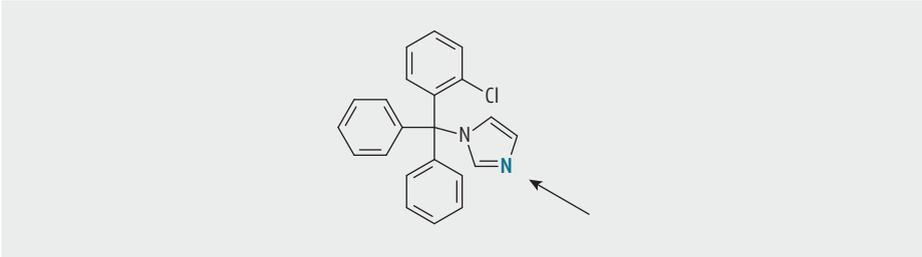
■ **HPLC** (3 Proben wurden an 36 Labore geschickt), das Ergebnis lautete:

- Wiederholbarkeit: ~ 0,40 %,
- Präzision über alle Labore: ~ 0,90 %,
- Ausreißer: 15 %.

Anlass für den Ringversuch waren Überlegungen zur unteren und oberen Gehaltsgrenze (z. B. „... enthält mindestens 98,0 und höchstens 101,0 % ...“). Bis 1997 gab es dafür keine einheitlichen Vorgaben. Seit ca. 1997 verwendet die Europäische Arzneibuch-Kommission die Ergebnisse solcher Ringversuche und legt für Reinstoffe normalerweise die folgenden Grenzen fest:

100,0 % \pm 3 Standardabweichungen aller Labore aus dem Ringversuch.

Bei Titrationsverfahren sind die Grenzen 99–101% von der Methode her realistisch. Bei HPLC ist 98–102% noch zu knapp; ebenso 97–103% bei UV/Vis-Verfahren, die zwar sehr empfindlich sind, aber daher auch sehr anfällig für kleine Mengen an UV/Vis-aktiven Verunreinigungen.



○ **Abb. 8.1** Clotrimazol; der Pfeil markiert das basischere Stickstoff-Atom

Warum kann es Gehalte über 100 % geben?

Würde es nicht genügen, einen Mindestgehalt anzugeben? Gehalte von über 100 % resultieren sehr oft. Prinzipiell gibt es sie, weil keine Methode so spezifisch oder so selektiv (trennscharf) ist, dass sie nur den eigentlich interessierenden Analyt erfasst. Vielmehr werden Verunreinigungen miterfasst, die Funktionalitäten aufweisen, die mitreagieren oder beispielsweise Absorption zeigen, wenn bei HPLC oder anderen Methoden UV-Detektion gewählt wird.

Ein Beispiel: Clotrimazol wird in der Ph. Eur. als Base titriert. Der mit Pfeil markierte Imidazol-Stickstoff wird protoniert (○ Abb. 8.1). Jede basische Verunreinigung wird miterfasst, und wenn ihre Molmasse kleiner ist als die von Clotrimazol, ergeben sich scheinbare Gehalte von mehr als 100 %. Die in Clotrimazol häufige Verunreinigung Imidazol kann genau dieses Problem verursachen. Da es sich um ein typisches Problem handelt, soll es an diesem Beispiel kurz durchgedacht werden. Die Ph. Eur. gibt für Clotrimazol eine untere Gehaltsgrenze von 98,5 % an. 1,5 % Imidazol wären von daher als Verunreinigung tolerierbar. Wegen der viel kleineren Molmasse würden 1,5 % Imidazol aber einen scheinbaren Gehalt, acidimetrisch bestimmt, von Clotrimazol vortäuschen, der über der oberen zulässigen Gehaltsgrenze von 100,5 % liegt. In einem solchen Fall kann man natürlich nicht die obere Grenze einfach noch weiter (zu weit!) nach oben setzen. Stattdessen ist es erforderlich, auf diese Verunreinigung speziell zu prüfen und einen Maximalgehalt für sie vorzuschreiben, wie die Ph. Eur. in der Clotrimazol-Monographie unter Prüfung auf Reinheit auch vorsieht.

Falsch zu hohe scheinbare Gehalte werden beispielsweise auch gefunden, wenn eine Gehaltsbestimmung Chlorid bestimmt (bei Aminhydrochloriden), und die Substanz mit Kochsalz oder einem anderen Halogenid verunreinigt ist. Dann kann es leicht zu scheinbaren Gehalten weit über 150 % kommen.

Gehaltsgrenzen müssen also die Methode berücksichtigen, mit der gearbeitet werden soll, und sind daher auch nicht direkt übertragbar auf quantitative Bestimmungen mit anderen Methoden.

Titrationen sind Methode der Wahl zur quantitativen Bestimmung von Reinstoffen, z. B. Arzneistoffen, und haben deshalb zu Recht einen prominenten Platz in der Ph. Eur. Chromatographische, instrumentelle Methoden wie HPLC sind Methode der Wahl für die Analyse von Gemischen, z. B. Arzneimitteln; denn man kann bei entsprechender Kalibrierung in einem Lauf Identität, Reinheit und Gehalt bestimmen und hat den Vorteil der Selektivität (sofern die Substanzen/Peaks sauber getrennt sind), was bei Titrationen nicht

gegeben ist. Titrationsen und HPLC sind also nicht Konkurrenten, sondern haben verschiedene Einsatzbereiche, in denen sie geeignet sind. Trotzdem gibt es eine Tendenz, die HPLC als Standard-Gehaltsbestimmungsmethode einzuführen. Das ist für Reinstoffe analytisch nicht das Beste und hat wahrscheinlich den Grund, dass die HPLC in der Industrie u. a. wegen der Automatisierbarkeit Routinemethode geworden ist.

■ **MERKE** Titrationsverfahren sind leicht validierbar, reproduzierbar und führen mit hervorragender Präzision zu richtigen Ergebnissen.

Warum sind Titrationsen so präzise? Das hat im Wesentlichen zwei Gründe.

1. Sie basieren auf gut bekannten, schnellen, stöchiometrisch eindeutigen Reaktionen mit klarer Gleichgewichtslage. Beispiel: Neutralisationsreaktionen, also Acidimetrie/Alkalimetrie im Wässrigen.
2. Titrationsen sind – abgesehen von der Einstellung der Maßlösung – absolute Verfahren mit sehr direktem, einfachem Zusammenhang zwischen Response (verbrauchten Millilitern Maßlösung) und Dose (Milligramm Analyt). Ihre Hauptfehlerquelle hinsichtlich Präzision haben Titrationsen in der Praxis in der Ablesegenauigkeit der Büretten.

8.3 Genauigkeit beim Abwiegen und Abmessen

Bei Gehaltsbestimmungen – und nicht nur dort – sind natürlich in der Ph. Eur. Mengen angegeben, die abzuwiegen oder abzumessen sind. Diese Mengen sind Ungefährangaben, d. h. man muss nicht z. B. glatte 10,00 mg abwiegen, sondern darf – wie die Ph. Eur. im Allgemeinen Teil ausführt – um 10 % von der angegebenen Menge abweichen, muss die Einwaage oder Abmessung natürlich genau notieren. Größere Abweichungen sind nicht zugelassen, da es sein kann, dass zugehörige Reagenzmengen, Lösungsmittelvolumina oder Maßlösungen dann nicht mehr im für die analytische Reaktion geeigneten Verhältnis stehen. Das gilt insbesondere bei Konventionsmethoden wie der Bestimmung der Fettkennzahlen, wo es z. B. bei der Iodzahl ja sogar eines orientierenden Vorversuchs bedarf, um die Reagenzmenge (hier: Iodbromid) auf die zu erwartende Iodzahl abzustimmen (► Kap. 11.3.1).

■ **MERKE** Die Nullen nach einem Komma sind nicht überall von Bedeutung, in der Analytik aber sehr wohl!

Die Ph. Eur. schreibt im Allgemeinen Teil die folgenden Präzisionen vor:

- Bei Einwaagen: ± 5 Einheiten der letzten angegebenen Ziffer; z. B. „0,25“ fordert eine Wägepräzision von 0,245–0,255.
- Bei Volumenabmessungen: wenn die angegebene Menge auf eine Nachkomma-Null endet (z. B. 10,0 ml oder 0,50 ml), so ist eine Vollpipette, Bürette oder ein Messkolben zu verwenden, ansonsten (z. B. 50 ml) ein Messzylinder oder eine Messpipette.

Praxisbeispiel: Genauigkeit des Abmessens

Wie können eine Spaghetti-Nudel, eine Rotweinflasche und Espresso-Portionstütchen für Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei der Arzneimittelverabreichung sorgen?

Die Situation: Erste Tage eines Urlaubs am Mittelmeer.

Das Problem: Erkältungssymptome, die weiteren Aufenthalt am und im Wasser eine infauste Prognose verleihen. Depressive Begleitsymptomatik.

Das Team: Ein Apothekerehepaar, einer der Beiden in Personalunion Patient.

Gegebene Medikationsmöglichkeiten: 1) Antidepressiv: Vinum atrum, Vinum album in Behältnisse abgefüllt (ad libitum); 2) Antibakteriell: Doxycyclinhyclat als Bulk (ca. 10 g).

Die Beschaffung, Dosierung und Applikation der Vini stellten kein logistisches, galenisches oder biopharmazeutisches Problem dar. Das genannte Antiinfektivum hatte das Team glücklicherweise in die Reiseapotheke gepackt, sah sich nun aber vor die Aufgabe gestellt, die Bulkware in übliche Dosen (200 mg initial, 100 mg/Tag folgend) abzufassen und eine gern vereinrichtete Arzneiform zu entwickeln.

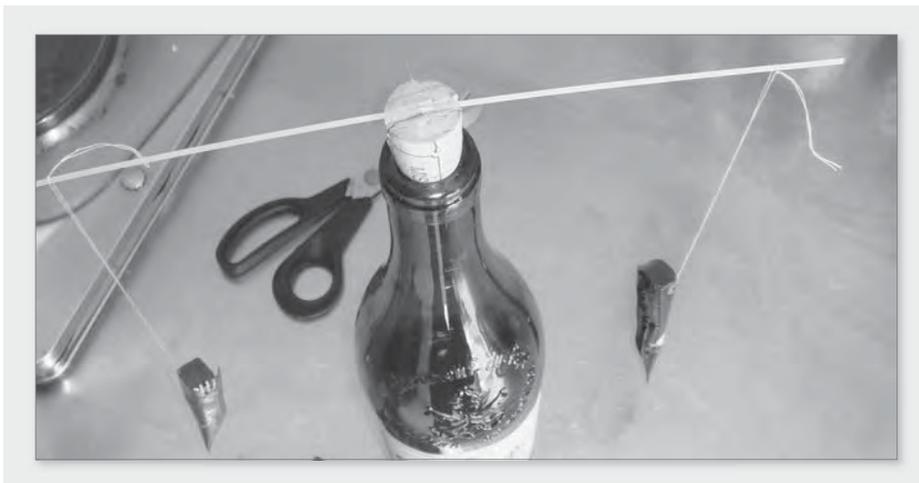
Lösung: Die Lösung ist in  Abb. 8.2 dokumentiert und wird nachfolgend kurz beschrieben.

Rp. etc.: Eine aus dem antidepressiven Therapieregime verbliebene leere Flasche Wein (Anm.: für beste Ergebnisse Châteauneuf-du-Pape oder ähnliche Qualität). Der Korken wird eingekerbt und eine dünne Nadel oberhalb der Kerbe und quer zu ihr durchgesteckt. Mit etwas Haftfilm wird eine ungekochte lange Spaghetti als Wägebalken aufgelegt. Als Gewichtsreferenz wird ein Espresso-Portionstütchen (2 g) verwendet. Das Tütchen wird halb durchgeschnitten, die Hälften als Waagschalen mit Fäden an der Spaghetti befestigt und alles ausbalanciert. Das Espresso-pulver wird dann mit der Waage in 2×1 g aufgeteilt. Doxycyclinhyclat wird bis zum Erreichen der Balance mit 1 g Espresso ausgewogen. Das erhaltene Gramm wird visuell gefünftelt, die Fünftel teilweise halbiert und abgabefertig zu 200 und 100 mg in Papierkapseln gefüllt. Als Arzneiform standen „Madeleines“ zur Verfügung: Höcker abnehmen, etwas Teig entnehmen, Arzneypulver einfüllen, Höcker wieder aufdrücken, alles in Vinum album tränken (als Geschmackskorrigens und Ösophagusgleithilfe sowie Cosolvens für den Arzneistoff; enthaltene Weinsäure bindet Ca-Ionen, die mit dem Doxycyclin komplexieren könnten). Als weniger voluminös und gleitfähiger erwies sich die Butterweichkapsel: Butterstückchen mit Arzneypulver bestreuen, mit einem weiteren Butterstückchen abdecken, unzerkaut schlucken und mit Vinum album die Ingestion und Resorption fördern.

Das Ergebnis: Zum Glück lag wohl eine bakterielle Infektion mit sensiblen Stämmen vor, und die volle Urlaubsfähigkeit war nach drei Tagen wiederhergestellt. À votre santé!

Die Qualitätskontrolle: Sie fand nach dem Urlaub mittels einer Feinwaage statt und ergab für die übriggebliebenen Papierkapseln eine Dosierungsgenauigkeit von etwa $\pm 10\%$. Da die Gewichtsabweichung von Patienten, die die üblichen 200/100 mg verschrieben bekommen, größer als 10 % sein kann, war also alles „in Butter“, wenn man sich noch nicht von der pharmazeutischen Nachkommafizierung hat anstecken lassen, die dem neurotisch-überregulierenden Formenkreis zugeordnet wird.

Die Meinung der Behörden: Wurde nicht eingeholt (es kämen mindestens 10 in Frage). Inzwischen ein seltenes Ereignis in Europa, dass man etwas tun kann, wofür man die Berufsausbildung hat, ohne eine Behörde um Einzelerlaubnis zu fragen.



• **Abb. 8.2** „Genauigkeit des Abmessens“ – ein Praxisbeispiel

8.4 Übungsaufgaben

Aufgabe 1

Chlortetracyclinhydrochlorid (C.) ist in der Ph. Eur. wie folgt definiert: „C. ist eine Mischung von Antibiotika, deren Hauptbestandteil das Hydrochlorid von [systematischer Name] ist und wird aus bestimmten Stämmen von *Streptomyces aureofaciens* gewonnen oder nach anderen Verfahren hergestellt. Die Substanz enthält mind. 89,5% C., und die Summe von C. und Tetracyclinhydrochlorid (T.) beträgt mind. 94,5 und höchstens 100,5%, berechnet als C., jeweils auf die wasserfreie Substanz bezogen.“

Gehaltsbestimmung: Die Gehaltsbestimmung kann mit Hilfe der Flüssigchromatographie erfolgen, und zwar z. B. wie folgt: Die Untersuchungslösung (25,0 ml) soll 25,0 mg Substanz in 0,01 M Salzsäure enthalten; als Referenzlösungen werden u. a. eine Lösung von 25,0 mg C. CRS und eine von 25,0 mg T. CRS, jeweils in 0,01 M Salzsäure zu 25,0 ml, vorgeschrieben.

Wie viel mg C. und T. sind minimal und maximal in den 25,0 mg Untersuchungssubstanz enthalten?

Aufgabe 2

Formulieren Sie die Gleichungen der Reaktionen, die bei der Gehaltsbestimmung von Cyclophosphamid ablaufen.

Gehaltsbestimmung: 0,100 g Substanz werden in 50 ml einer 1 g/l-Lösung von Natriumhydroxid in Ethylenglycol gelöst und 30 min lang am Rückfluss gekocht. Man lässt abkühlen, spült den Kühler mit 25 ml Wasser nach, setzt 75 ml 2-Propanol, 15 ml verd. Salpetersäure, 10,0 ml 0,1 M Silbernitratlösung und 2,0 ml Eisen(III)-sulfatlösung zu und titriert mit 0,1 M Ammoniumthiocyanat.

Aufgabe 3

Schildern Sie die Bestimmung der Hydroxylzahl nach Methode A (► Kap. 11.3.1). Wie verändert sich der Wert gegenüber dem reinen Öl, wenn es sich um eine ölige Lösung von

- Riboflavin oder
- von Ibuprofen handelt?

Aufgabe 4

Diclofenac, ein Antiphlogistikum, ist weltweit einer der meistverwendeten Arzneistoffe. Die Ph. Eur. beschreibt sein Kaliumsalz.

- Es ist nicht bekannt, was aus Diclofenac-K bei Identitätsprüfung C entsteht, aber man kann erkennen, als was es – allgemein gesprochen – reagiert. Nämlich?

Identitätsbestimmung: C. Etwa 10 mg Substanz werden in 10 ml Ethanol 96 % R gelöst. 1 ml Lösung wird mit 0,2 ml einer frisch hergestellten Mischung gleicher Volumteile einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) R (6 g/l) und einer Lösung von Eisen(III)-chlorid R (9 g/l) versetzt. Nach 5 min langem Stehenlassen unter Lichtschutz werden 3 ml einer Lösung von Salzsäure R (10 g/l) zugesetzt. Während 15 min langem Stehenlassen unter Lichtschutz entwickelt sich eine blaue Färbung und bildet sich ein Niederschlag.

- Bei der LC-Reinheitsprüfung wird speziell auf Verunreinigung A geprüft. Sie entsteht durch intramolekulare Wasserabspaltung aus Diclofenac. Welche Formel hat sie?

- Wie viel Gramm Wasser dürfen in 1000 kg der Substanz enthalten sein?

Prüfung auf Reinheit: Trocknungsverlust (2.2.32; Meth. Kap. in der Ph. Eur.): höchstens 0,5 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 3 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C bestimmt.

- Formulieren Sie die Reaktionsgleichungen der Gehaltsbestimmung!

- Wie viel ml Perchlorsäure-Maßlösung werden bei einem Gehalt von 99,5 % und einem Wassergehalt von 0 % verbraucht?

Gehaltsbestimmung: 0,250 g Substanz, in 30 ml wasserfreier Essigsäure R gelöst, werden mit Perchlorsäure (0,1 mol/l) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potenziometrie (2.2.20) bestimmt. 1 ml 0,1 M Perchlorsäure entspricht 33,42 mg $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ (M_r 334,2).

Aufgabe 5

Berechnen Sie aus den in ■ Tab. 8.1 und ■ Tab. 8.2 angegebenen Werten die Präzision des Nachweises des (–)-Enantiomers des Wirkstoffs HOE 234, indem Sie die Standardabweichung und den Vertrauensbereich des Mittelwertes (für eine statistische Sicherheit von 95 %) ausrechnen. Das (–)-Enantiomer ist als Verunreinigung im (+)-Eutomer enthalten und muss quantifiziert werden.