

Nachhaltigkeit in der Pharmazeutischen Analytik

Maria Kristina Parr¹, Felix Bredendiek^{1,2}

¹ Pharmazeutische Chemie, Freie Universität Berlin

² CoreFacility BioSupraMol, Abteilung PharmaMS, Freie Universität Berlin.

Zusammenfassung

Zukünftig werden wir uns in der Apotheke und Industrie mit der Bewertung analytischer Verfahren mit dem Blick auf deren Nachhaltigkeit befassen müssen. Als Bewertungsmaßstäbe können dazu zum Beispiel Abfallmanagement, Probenvorbereitung und Automatisierung dienen. Instrumentelle Verfahren zur Identifizierung von Ausgangsstoffen sind ökologisch oft besser, aber meistens mit hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten verbunden. Diese Kosten sollten bei der Beurteilung der ökonomischen Nachhaltigkeit beachtet werden. Zudem bleiben die Entwicklung und Herstellung der Geräte bei der Bewertung meist unberücksichtigt. Eine kostengünstige Alternative für Identifizierungen stellt der Mischschmelzpunkt dar. Chromatographische Verfahren können durch die Optimierung chromatographischer Parameter, oder Einsatz von überkritischem CO₂ als Eluent, nachhaltiger werden. Ein zusätzlicher Schritt kann der Austausch von wenig umweltfreundlichen Lösungsmitteln durch bioabbaubare bzw. bioproduzierte Lösungsmittel sein.

Einführung

Eine der Fragen unserer Generation ist: Wie können wir Prozesse nachhaltiger gestalten? Welchen Einfluss haben wir auf die Umwelt und wie können wir diesen so gering wie möglich halten? Um diese Fragestellung wollen wir uns mit dem Fokus auf die pharmazeutische Analytik kümmern. Dabei stellt sich zu allererst die Frage: Was verstehen wir unter Nachhaltigkeit? Weit verbreitet ist der Begriff der „Green Chemistry“, aber reicht es aus „nur“ grün zu sein, oder spielen nicht auch andere Aspekte in der Nachhaltigkeit einer Methode eine Rolle?

Der Bundestag hat sich dazu schon geäußert und Nachhaltigkeit kurz und knapp die „Verantwortung und Verpflichtung für Gegenwart und Zukunft“ genannt [1]. Auch das zeigt, dass Nachhaltigkeit nicht durch einzelne Personen bewerkstelligt werden kann, sondern eine Zusammenarbeit des Einzelnen mit der Gesamtheit und der Politik benötigt wird. Zu den ökologischen Aspekten kommen auch soziale und ökonomische Aspekte hinzu. Aus wirtschaftlicher Sicht muss die Frage daher erlaubt sein: Was wollen bzw. können wir uns die Nachhaltigkeit kosten lassen?

Aus unserer Sicht gehört zu dem offensichtlichen ökologischen Gesichtspunkt auch die ökonomische und soziale Komponente. Die Nachhaltigkeit einer Methode muss auch sozialen und wirtschaftlichen Aspekten entsprechen. Daraus resultiert ein Spannungsfeld wie in Abbildung 1 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass

auch die Nachhaltigkeit von analytischen Methoden vielschichtig betrachtet werden muss und das Ergebnis häufig nur einen Kompromiss darstellt.

Bewertung analytischer Verfahren nach Nachhaltigkeitskriterien

In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur werden analytische Verfahren zumeist nach Kriterien der sogenannten „Green Analytical Chemistry“ bewertet. Hierbei werden zwölf Kriterien herangezogen, die analog zu den Kriterien der grünen Chemie angepasst wurden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick der berücksichtigten Prinzipien. Unterschiedliche Bewertungssysteme werden derzeit in der wissenschaftlichen Literatur besprochen und angewendet. Eine Übersicht gibt der Review-Artikel von Shi et al. [2].

Zur quantitativen Bewertung scheint sich in den letzten Jahren das AGREE-System durchzusetzen. Hier werden den zwölf Prinzipien jeweils Werte von „0“ (nicht nachhaltig) bis „1“ (exzellente Erfüllung) vergeben. Aus den Eingabewerten wird dann eine Berechnung unter Berücksichtigung von Gewichtungsfaktoren durchgeführt, die als Gesamtbewertung ausgegeben wird [3]. Eine verbundene Farbcodierung (dunkel grün = exzellent, über gelb bis rot = nicht nachhaltig) erleichtert zusätzlich die schnelle visuelle Erfassung. Beispielhaft ist dies für Methoden zur Reinheitsprüfung des Wirkstoffs Carbamazepin in Abbildung 2 illustriert.

11.02.02.14.00

2.2.14 Schmelztemperatur – Kapillarmethode

Unter der Schmelztemperatur nach der Kapillarmethode wird die Temperatur verstanden, bei der das letzte feste Teilchen einer kompakten Substanz in die Schmelzkapillare in die flüssige Phase übergeht (das heißt die Temperatur der vollständigen Schmelze). Die mit dieser Methode bestimmte Schmelztemperatur ist spezifisch für die Methodologie, die im vorliegenden Text beschrieben wird (beispielsweise die Heizrate).

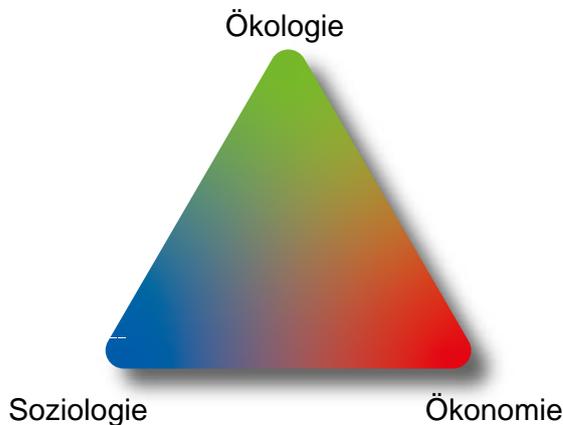


Abb. 1 Spannungsdreieck bei der Bewertung analytischer Methoden.

1. Direkte Analytik → Reduktion der Probenvorbereitung
2. Miniaturisierung bei Probengröße und Probenanzahl
3. Messansatz (in-line, online, at-line, off-line)
4. Anzahl der notwendigen Prozessschritte und Verbrauch Reagenzien
5. Automatisierung, Miniaturisierung
6. Erforderlichkeit von Derivatisierungen
7. Abfallmenge und Abfallmanagement
8. Multi-Parameter- oder Multi-Analyt-Methode möglich?
9. Reduktion des Energieverbrauchs
10. Verwendung von Reagenzien aus erneuerbaren Quellen
11. Vermeidung toxischer Reagenzien
12. Sicherheit der Mitarbeitenden/Ökotoxizität

Tab. 1 Prinzipien für die Beurteilung der Nachhaltigkeit analytischer Methoden nach Shi et al. [2].

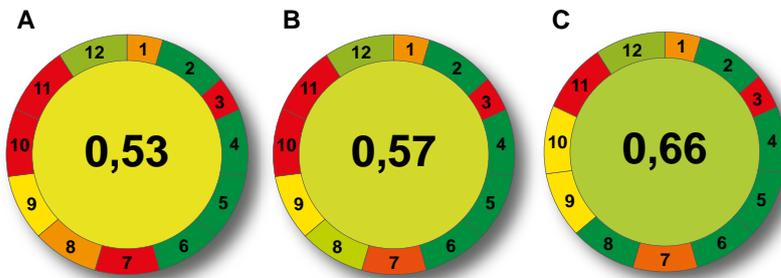


Abb. 2 Nachhaltigkeitsbewertung der Prüfung auf verwandte Substanzen für Carbamazepin nach AGREE [3]. (A) PhEur11-Methode (HPLC-UV, Cyanosilyl-Säule [5]); (B) adaptierte HPLC-UV-Methode nach Schmidtdorff et al (C18-Säule) [10], (C) adaptierte SFC-UV-Methode nach Schmidt et al. (2-EP-Säule) [11].

Eine Erweiterung des Prinzips von „Green Analytical Chemistry“ ist die „White Analytical Chemistry“. Hierbei ist das Ziel schädliche Umwelteinflüsse zu reduzieren („grün“) und gleichzeitig die Richtigkeit, Präzision und Empfindlichkeit der Methode aufrecht zu erhalten („rot“), sowie die Praktikabilität zu gewährleisten („blau“) [4]. Wie bei der Farblehre mit Licht ergibt sich bei idealer Überschneidung aller drei Aspekte „weiß“ (Abb. 3).

Nachhaltige Methoden im Europäischen Arzneibuch

Wie können wir in Zukunft die Prüfung von Ausgangsstoffen nachhaltiger machen? Um diese Frage zu klären, wollen wir in diesem Abschnitt einen Blick auf nachhaltige Methoden des Europäischen Arzneibuchs (PhEur) [5] werfen. Zum einen soll der ökologische Fußabdruck so gering wie möglich gehalten werden. Dazu gehören die eingesetzten Chemikalien, aber auch die Menge an benötigtem Ausgangsstoff. Zum anderen muss auch die ökonomische Seite betrachtet werden: Ist eine Umstellung der Prüfmethode finanziell nachhaltig?

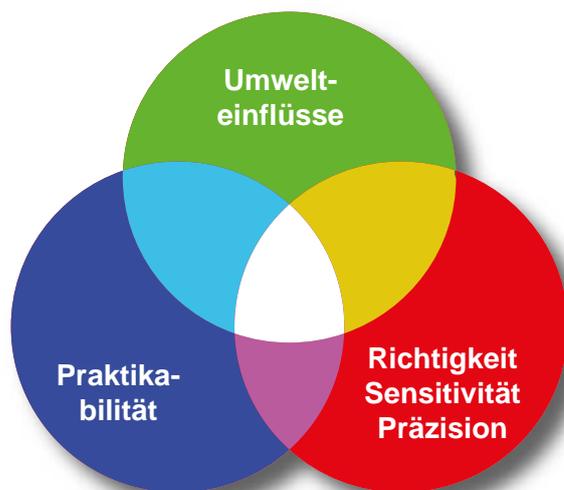


Abb. 3 White Analytical Chemistry. Umfassende Bewertung der Nachhaltigkeit von Methoden durch Betrachtung der Kombination aus ökologischen Aspekten (grün), Praktikabilität (blau) und Leistungsfähigkeit (rot).

Identität

Aus ökologischen Gesichtspunkten stechen neben dem (Misch-)Schmelzpunkt (2.2.14) die instrumentellen Verfahren Nahinfrarot (NIR)- (2.2.40), mittlere Infrarot (MIR)- (2.2.24) und Raman-Spektroskopie (2.2.48) hervor. Alle genannten Methoden vereint, dass nur eine relativ geringe Menge des Prüfstoffes benötigt wird. Zudem sind die genannten spektroskopischen Verfahren nicht invasiv, es wird also keine Probe zerstört. Sie können den Ausgangsstoff mit wenigen Ausnahmen zweifelsfrei identifizieren. Einschränkungen sind zum Beispiel die meisten Gegenionen von Salzen bei der im PhEur [5] in Monographien verwendeten MIR-Messung, oder die Identifizierung von reinen Enantiomeren. Die Gegenionen sind im Normalfall Natrium oder Kalium bzw. Chlorid oder Bromid. Natrium und Kalium werden im PhEur

nasschemisch nachgewiesen. Eine nachhaltigere Methode wäre zum Beispiel die Flammenfärbung, da bei dieser lediglich geringe Mengen an Ausgangsstoff benötigt wird und keine zusätzlichen Chemikalien. Um eine valide Aussage treffen zu können, muss aber eine validierte Identitätsprüfung des Gegenions durch die Flammenfärbung vorhanden sein. Diese kann in anderer Literatur beschrieben sein, oder muss vom Anwender selbst validiert werden.

Moderne Raman-, teilweise auch NIR-Systeme, können den Ausgangsstoff sogar in seiner Primärverpackung identifizieren [6]. Da die Raman-Spektroskopie durch die Primärverpackung die Identität von Ausgangsstoffen sicherstellen kann, wird sie mittlerweile häufig in der Eingangskontrolle in der Pharmaindustrie genutzt. Ein weiterer Vorteil dabei ist, dass die Personen nicht direkt in Kontakt mit dem Ausgangsstoff kommen und somit deutlich besser geschützt sind.

Leider zeigt sich, dass die Prüfungen 2.2.40 (NIR) und 2.2.48 (Raman) in keiner Monographie des PhEur als Identitätsprüfung durchgeführt wird [5]. Somit handelt es sich bei beiden Verfahren um arzneibuchkonforme, alternative Nachweise. Soll ein Ausgangsstoff mittels NIR- oder Raman-Spektroskopie nachgewiesen werden, muss also eine validierte Methode genutzt werden bzw. eine Methode validiert werden. Beides führt dazu, dass zusätzlich Aufwand und Kosten auf den Anwender zukommen.

Beispiel NIR-Spektroskopie

Beim Kauf eines NIR-Systems wird im Normalfall eine Datenbank mit Referenzen erworben, die einen validierten Nachweis der in der Datenbank vorhandenen Substanzen ermöglicht. Für den Anwender stellt sich also schon beim Erwerb eines Messsystems die Frage, ob alle bzw. ein Großteil der in der Rezeptur benötigten Substanzen in der Datenbank des Herstellers vorhanden sind.

Grundlegend zu unterscheiden ist zwischen der NIR-Bestimmung, wie sie schon in vielen Apotheken in Deutschland durchgeführt wird, und der in den meisten Monographien im PhEur [5] beschriebenen Prüfung mittels MIR. Wie oben beschrieben wird bei der NIR-Messung das erhaltene Spektrum mittels chemometrischer Verfahren mit einer Datenbank abgeglichen, eine visuelle Auswertung eines NIR-Spektrums ist nicht möglich. Im Gegensatz dazu verwendet man bei einer MIR-Messung nach PhEur ein Referenzspektrum einer chemischen Referenzsubstanz. Diese kann entweder beim *European Directorate of Medicine and HealthCare* (EDQM) erworben werden (zusätzliche Kosten), oder man nutzt eine vorherige Charge des Ausgangsstoffs, dessen Identität bestätigt wurde. Der Vergleich der Spektren wird dann von einer fachkundigen Person durchgeführt.

Aufgrund der hohen Anschaffungskosten muss natürlich die Frage beantwortet werden, ab wann die Anschaffung eines NIR- oder MIR-Systems als nachhaltig angesehen werden kann. Wird das Gerät nur sporadisch für wenige Proben pro Monat genutzt, oder werden fast täglich Ausgangsstoffe getestet? So kann abgeschätzt werden, ob die zerstörungsfreien Messsysteme insgesamt ökologisch nachhaltig verwendet werden. Allerdings werden die ökologischen Aspekte der Geräteentwicklung und -herstellung in der Regel nicht mitberücksichtigt. Ob die instrumentellen Methoden auch ökonomisch nachhaltiger sind, muss jede Apotheke bzw. jedes Unternehmen für sich abwägen. Instrumentelle Verfahren sind den nasschemischen Verfahren im Normalfall aus ökologischer Sicht überlegen, können aber auf Grund ihrer hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten trotzdem ökonomisch unwirtschaftlich sein. Zusätzlich ist die Prüfung mit instrumentellen Verfahren als besser dokumentierbar anzusehen und in der Regel weniger fehleranfällig.

Schmelztemperatur und Mischschmelzpunkt

Eine weitere Methode, eine physikalische Eigenschaft der zu testenden Substanz zur Identifizierung heranzuziehen, ist die Schmelztemperatur. Hierzu gibt das PhEur [5] drei verschiedene Möglichkeiten der Bestimmung an, 2.2.14 (Kapillarschmelzpunkt), 2.2.15 (Steigschmelzpunkt) und 2.2.16 (Sofortschmelzpunkt). In den meisten Monographien wird die Schmelztemperatur mittels Kapillarschmelzpunkt bestimmt. Mit dem Nachtrag 9.1 wurde die Kapillarmethode 2.2.14 mit der Methode 2.2.60 (Schmelztemperatur - instrumentelle Methode) zusammengefasst. Somit umfasst die Methode 2.2.14 die Bestimmung der Schmelztemperatur in einem Gerät, das einen Metallheizblock besitzt und die Bestimmung in einem Glasgerät mit Heizbadflüssigkeit (z.B. Silikonöl), die mit einem geeigneten Heizelement erwärmt werden kann. Da die Bestimmung der Schmelztemperatur eine Konventionsmethode ist, ist die gemessene Schmelztemperatur auch von der genutzten Methode und deren Vorgaben bezüglich Starttemperatur und Heizrate abhängig. Die Methode zur Schmelztemperaturbestimmung ist als sowohl ökologisch nachhaltig als auch ökonomisch attraktiv einzustufen. Die Gerätschaften für die Bestimmung sind in den meisten öffentlichen Apotheken schon vorhanden oder zu überschaubaren Preisen zu erwerben. Die Kalibrierung bzw. Qualifizierung des Geräts kann selbstständig mit zwei Referenzsubstanzen durchgeführt werden und die benötigte Probenmenge ist verhältnismäßig klein. Das PhEur [5] gibt allerdings in den Monographien zusätzlich zur Schmelztemperatur noch weitere Nachweise an, die zur Erhöhung der Selektivität der Identitätsprüfung durchgeführt werden müssen.

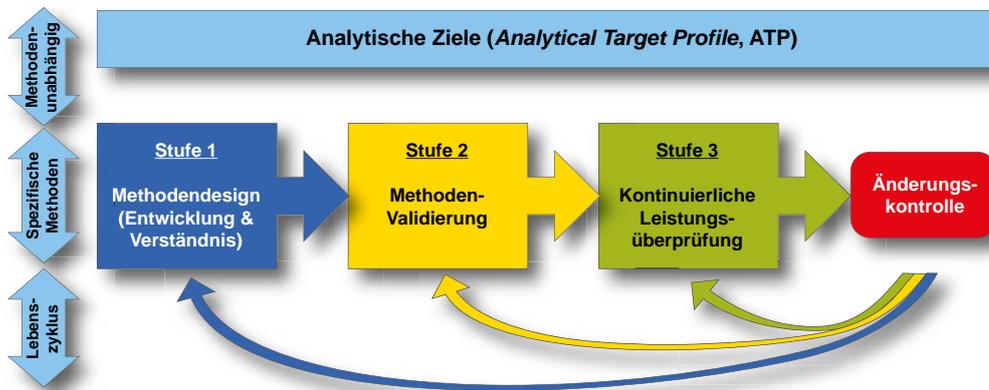


Abb. 4 Bestandteile des Lifecycle-Managements von analytischen Methoden. Reproduziert nach Parr und Schmidt [9], mit Genehmigung von Elsevier.

Eine Alternative zum PhEur [5] gibt der Deutsche Arzneimittel-Codex (DAC) [7] mit der Probe 3, dem sogenannten Mischschmelzpunkt an. Dabei wird zusätzlich zu der Probe auch eine 1:1-Verreibung der Probe mit einer Referenzsubstanz der zu testenden Substanz vermessen. Unterscheidet sich der gemessene Schmelzpunkt der zu prüfenden Substanz um maximal $\pm 1^\circ\text{C}$ von dem der 1:1-Verreibung ist die Identität der Substanz meistens ohne weitere Prüfungen bestätigt. Somit kann die Bestimmung des Mischschmelzpunkts nach DAC Probe 3 als eine der nachhaltigsten Identitätsprüfungen für die öffentliche Apotheke angesehen werden. Mittlerweile findet man auch im PhEur wieder vermehrt den Mischschmelzpunkt nach Methode 2.2.14. Ein Beispiel dafür ist der Identitätsnachweis in der Monographie von Miconazolnitrat. Einen Unterschied zum DAC gibt es in der erlaubten Differenz, die das PhEur mit $\pm 2^\circ\text{C}$ ansetzt. Im Zuge der Harmonisierung werden die alternativen Nachweise im DAC nach und nach auf die erlaubte Differenz von $\pm 2^\circ\text{C}$ umgestellt.

Reinheit

Ein positives Beispiel für die Implementierung nachhaltiger Prüfmethode in das PhEur [5] ist die Reinheitsprüfung auf Schwermetalle. Bis zur 10. Auflage des PhEur wurden Schwermetalle ausschließlich nasschemisch mittels Sulfid-Fällung getestet. Zu den Nachteilen dieser Methode zählt die Menge an Chemikalien und der damit verbundene Schwermetallabfall (ca. 40 mL Lösung pro Prüfung), die Menge an eingesetztem Arzneistoff und die fehlende Selektivität. So konnten mit der Methode nicht alle Schwermetalle nachgewiesen werden und der Vergleich wurde immer gegen Blei durchgeführt. Die inzwischen ins PhEur [5] übernommenen Methoden, Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS), Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) und optische Emissionsspektrometrie mit

induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES) können hingegen selektiv das Schwermetall bestimmen und kommen dabei mit einer geringeren Probenmenge aus. Auch diese Beispiele zeigen, dass instrumentelle Verfahren aus ökologischer Sicht den nasschemischen Nachweismethoden deutlich überlegen sind. Auf der anderen Seite stehen auch hierbei die Anschaffungs- und Unterhaltskosten.

Alternative Methoden für die Pharmazeutische Analytik

Neben den Methoden des PhEur werden häufig alternative Methoden verwendet, deren Einsatz zu Kontrollzwecken laut PhEur mit Zustimmung der zuständigen Behörden zulässig ist, sofern die Erfüllung der Anforderungen aus dem PhEur damit valide geprüft werden kann [5]. Die Entwicklung eines solchen Verfahrens erfolgt in der Regel, um eine schnellere, robustere und/oder orthogonale Methode zur Verfügung zu haben, oder um den analytischen Möglichkeiten, z.B. in der Apotheke, Rechnung zu tragen. Bei der Entwicklung solcher alternativer Methoden lassen sich auch Kriterien von Nachhaltigkeit mitberücksichtigen.

Die Ende 2023 veröffentlichte Richtlinie „Analytical Procedure Development Q14“ des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) erwähnt dabei minimale und alternativ verbesserte Ansätze zur Methodenentwicklung mit dem Ziel, valide Methoden für den jeweiligen Einsatzzweck zu entwickeln [8]. Wichtig ist hierbei die Erstellung eines „Analytical Target Profile“ (ATP), das die Kriterien festlegt, die das zu entwickelnde Verfahren erfüllen muss. In dieses können auch Kriterien für Nachhaltigkeit integriert sein. Die zusätzliche Integration von Lifecycle-Management-Prinzipien kann ferner zu einer Reduktion der zusätzlichen Validierungsexperimente beitragen und somit die Nachhaltigkeit weiter erhöhen [8, 9]. Hierbei wird eine Methodenentwicklung auf Basis des ATP in drei Schritten durchgeführt. Eine Übersicht gibt Abbildung 4. Bei Bedarf können notwendige Anpassungen zur kontinuierlichen Verbesserung der Methode mithilfe der gewonnenen Erkenntnisse aus der Methodenentwicklung und einer Risikobeurteilung auch nach der Integration in die Routine-Verwendung vorgenommen werden [8]. Ein verringerter zeitlicher Aufwand und gleichzeitige Ressourcen-Schonung sind dadurch möglich.

Alternative chromatographische Trennmethode am Beispiel Carbamazepin

Als Beispiel für eine weiterentwickelte Methode sei die Prüfung auf verwandelte Substanzen für den Wirkstoff Carbamazepin erwähnt. Die Monographie aus PhEur 11.0 formuliert hier eine HPLC-UV-basierte Methode unter Verwendung einer stationären Phase aus cyano-silyliertem Kieselgel und einer Mischung aus Tetrahydrofuran, Methanol und Wasser im isokratischen Modus (3:12:85, v:v:v) mit einer Flussrate von 2,0 mL/min. Erfahrungsgemäß beträgt die erforderliche Laufzeit 110 min [10]. Unter Berücksichtigung von Quality-by-Design (QbD)-Prinzipien gelingt eine Verkürzung der Laufzeit auf 30 min unter Verwendung von Umkehrphasen-HPLC (RP-HPLC) mit einer C18 stationären Phase und Gradient-Elution mit einem Wasser-Acetonitril-Gemisch unter Zusatz von Phosphorsäure bei pH 3,8 mit einer Flussrate von 1,2 mL/min. Hierdurch werden erhebliche Mengen an organischem Lösungsmittel eingespart und gleichzeitig die begrenzte Robustheit der PhEur-Methode durch Änderung der stationären Phase umgangen [10]. Durch die erhöhte Stabilität der stationären C18-Phase erhöht sich die Nachhaltigkeit zusätzlich. Die ebenfalls unter Berücksichtigung von QbD entwickelte Chromatographie mit überkritischen Phasen (SFC)-Methode ermöglicht die weitere Reduktion der Analysenzeit auf 3 min unter Verwendung von CO₂ in Kombination mit einer Gradient-Elution mit 1 - 15 % Co-Solvens (Methanol plus 0,1 % wässrigem Ammoniak) unter Verwendung einer 2-Ethylpyridin-modifizierten (2-EP) Säule als stationäre Phase [11]. Abbildung 2 zeigt die Bewertung der drei Methoden nach AGREE. Da die Probenvorbereitung bei allen drei Methoden die gleiche ist, ändert sich an den Punkten 1 bis 7 (zugehörige Aspekte vgl. Tab. 1) nichts, jedoch ist deutlich zu erkennen, wie sich die chromatographischen Veränderung auf die Punkte 7 bis 11 und somit das Gesamtergebnis auswirken. Ausgehend von der PhEur-Methode ist für die SFC-Methode eine Verbesserung der Nachhaltigkeit um fast 20 % zu erkennen.

Wie schon vorher beschrieben müssen die Gemeinschaft und die Politik für eine Verbesserung der Nachhaltigkeit einen gemeinsamen Weg finden. Da die Einführung einer neuen Methode ins PhEur eine schier unüberwindbare Aufgabe darstellt, muss dabei auch die Politik ihr übriges tun, neuen Verfahren gegenüber offen zu sein und den Fortschritt in Geräteentwicklung und Methodik annehmen. Nachhaltige, pharmazeutische Analytik gibt es nicht zum „Nulltarif“, trotzdem ist dieser Schritt aus unserer Sicht wichtig und unumgänglich. Eine Modernisierung des PhEur und der darin enthaltenen analytischen Methoden muss der nächste Schritt sein und darf nicht weiter aufgeschoben werden.

Daher kann dieses Beispiel den weiteren Schritt hin zu einer Verbesserung der Nachhaltigkeit durch die Verwendung von überkritischem CO₂ als Bestandteil der mobilen Phase zeigen. Das bei der SFC genutzte überkritische CO₂ gleicht in seiner Elutionskraft dem Heptan und ermöglicht so eine Alternative zur Normalphasen-HPLC mit einem deutlich reduzierten Einsatz von organischen Lösungsmitteln. Zusätze von organischen Lösungsmitteln (Modifier) und Puffern mit oder ohne Wasser (Additive) erlauben eine Anpassung der Elutionsstärke und Trenncharakteristik. Im Vergleich zur HPLC bieten SFC-Trennungen eine Orthogonalität, was zum Beispiel Neumann et al. im Zusammenhang mit der Peptid-Analytik von antimikrobiellen Peptiden gezeigt hat [12, 13]. Zudem konnten Neumann et al. durch die Nutzung von SFC als Trennmethode den Einsatz von Trifluoressigsäure vermeiden und somit eine deutlich nachhaltigere Methode im Vergleich zu der publizierten HPLC-Methode entwickeln. Zudem sind SFC-Trennungen durch die sehr gute Trennleistung für chirale Moleküle bekannt. Somit kann SFC neben den generellen ökologischen Aspekten auch Leistungsvorteile bei Reinheitsprüfungen von Enantiomeren bieten.

Nachhaltigkeit in der Apotheke

Arzneimittel müssen bestimmten Anforderungen in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie der pharmazeutischen Qualität entsprechen. Um diese bei der Herstellung von Rezepturen und Defektur zu gewährleisten, müssen Apotheken bei Vorhandensein eines Prüfzertifikats lediglich die Identität des Ausgangsstoffs prüfen. Zur Identitätsprüfung können die Monographien aus dem PhEur oder auch dazu äquivalente Prüfmethode herangezogen werden. Klassische Identitätsprüfungen aus den in der Apotheke genutzten Monographien (PhEur [5] und DAC/NRF [7]) stützen sich zumeist auf die Kombination nasschemischer Nachweise funktioneller Gruppen, dem (Misch-) Schmelzpunkt, und der Dünnschichtchromatographie. Im Laufe der kontinuierlichen Überprüfung der PhEur-Methoden gibt es seitens des EDQMs die Bestrebung die zweite Reihe (Apothekenserie) der Identifizierung zu streichen, sollte der Arzneistoff nicht in der Apotheke genutzt werden. Für apothekenrelevante Arzneistoffe soll bei der Revision die Identifizierung auf einen Mischschmelzpunkt und eine DC-Methode umgestellt werden und somit die nasschemischen Nachweise nach und nach gestrichen werden. Auf Grund der Vielzahl an Monographien geschieht dies jedoch nur bei der Methodenrevision und nimmt daher viel Zeit in Anspruch.

Aus dem Blickwinkel der Nachhaltigkeit sind viele Nachweisreaktionen kritisch zu sehen, da häufig organische Lösungsmittel und toxische bzw. umweltbelastende Chemikalien genutzt werden. Dabei sind vor

allem halogenierte Lösungsmittel und gesundheits- bzw. umweltschädliche Reagenzien aus ökologischer und sozialer Sicht als wenig nachhaltig zu betrachten.

Als Beispiel für die Identitätsprüfung in der Apotheke wollen wir genauer die Prüfung von Cannabisblüten betrachten. Erst kürzlich wurden Cannabisblüten aus der Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes gestrichen. Durch den reduzierten bürokratischen Aufwand und die Möglichkeit einer Verschreibung auf Kassen-, oder Privatrezept kann davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeit der Belieferung von Cannabisblüten steigen wird. Da es sich dabei um eine Abfüllung handelt, muss auch von Cannabisblüten die Identität geprüft werden. Dazu gibt es im PhEur und DAC zwei unterschiedliche Prüfmethode, beide basierend auf einer Dünnschichtchromatographie [5, 7]. Beide Prüfungen haben Vor- und Nachteile im Hinblick auf die Nachhaltigkeit. Die beiden Methoden unterscheiden sich grundlegend in der Wahl der stationären und mobilen Phase, sowie der Auswahl der Referenzsubstanzen. Die PhEur-Methode nutzt eine Umkehrphase (C18) und eluiert mit einer Mischung aus Methanol (70 %), Eisessig (15 %) und Wasser (15 %). Neben der Prüflösung werden THC und CBD als Referenzen auf die Platte aufgetragen. Im Gegensatz dazu nutzt die DAC-Methode eine Mischung von Petrolether (80 %) und Ether (20 %) um die Prüfsubstanz und die beiden Laufstreckenmarker Bornylacetat und Menthol auf einer Kieselgel-DC-Platte (Normalphase) zu eluieren. Zudem verdoppelt sich der Lösungsmittelverbrauch, da die Platte zwei Mal entwickelt wird. Somit wird bei der PhEur-Methode im Verhältnis weniger organisches Lösungsmittel für die Durchführung der Chromatographie benötigt. Die Last an organischem Lösungsmittel liegt hier also deutlich auf der Seite der DAC-Methode. Als sehr nachhaltig ist hingegen zu beurteilen, dass die DAC-Methode für die Prüfung auf THC und CBD keine Referenzsubstanzen nutzt, sondern die in der Apotheke im Reagenziensatz schon vorhandenen Substanzen Menthol und Bornylacetat. Es darf zudem nicht vergessen werden, dass die Referenzsubstanz THC weiterhin unter die Anlage 2 des Betäubungsmittelgesetzes fällt, mitsamt der dazugehörigen Dokumentation. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass eine Entscheidung, welche Methode nachhaltiger ist, nicht so einfach getroffen werden kann. Neben den ökologischen Gesichtspunkten muss bei der Entscheidung zwingend auch die soziale (Umgang mit Betäubungsmitteln) und die wirtschaftliche (zusätzliche Kosten für Referenzsubstanzen) Komponente betrachtet werden.

Eine alternative, validierte Methode zu den beiden oben beschriebenen Identitätsprüfungen ist die Prüfung mittels Testkits. Diese enthalten neben den Teststreifen für CBD und THC geringe Mengen an Lösungsmitteln (zum Beispiel 0,25 mL Methanol und 0,5 mL ethanolische Kalilauge). Mithilfe solcher Kits wird die Menge an

organischem Abfall extrem reduziert und es werden zudem keine Referenzsubstanzen benötigt. Als problematisch ist dabei lediglich anzusehen, dass die Testkits mit 10 bis 15 € pro Test verhältnismäßig teuer sind. Da Rezepturen in der Apotheker:innenschaft weitgehend als nicht lukrativ angesehen werden, sollte daher auch der Aspekt der Kosten für die Prüfung in Betracht gezogen werden.

Eine zerstörungs- und chemikalienfreie Alternative ist die Identifizierung mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIR). Für Tee und Kaffeesorten sind solche Methoden schon beschrieben und validiert [14]. Diesen Schritt geht die Firma Ayna Analytics weiter mit der Implementierung einer alternativen, arzneibuchkonformen Identitätsprüfung von Cannabisblüten mittels NIR. Mit der angebotenen NIR-Lösung können nicht nur Cannabisblüten, sondern zum Beispiel auch in der Rezeptur oder Defektur hergestellte Kapseln, Salben und Emulsionen qualitativ und quantitativ zerstörungsfrei geprüft werden [15].

Ausblick

Ein weiterer Ansatz den ökologischen Fußabdruck analytischer Verfahren zu verkleinern, wäre der Einsatz von Lösungsmitteln aus nachwachsenden Rohstoffen und bioabbaubaren Lösungsmitteln als Alternative oder Additiv zu den genutzten organischen Lösungsmitteln sowie der Austausch von Acetonitril und Methanol durch biofreundlichere Eluenten wie zum Beispiel Isopropanol, Bio-Methanol, oder Bio-Ethanol. Erste Schritte in diese Richtung wurden bereits unternommen. Zum Beispiel haben El Deeb et al. das Lösungsmittel Cyrene™ (Dihydrolevoglucosenon; wird aus Zelluloseabfällen gewonnen) als Additiv genutzt um eine HPLC-Methode zur Trennung von Metronidazol und Moxifloxacin zu entwickeln [16]. Bei Synthesen wird Cyrene™ teilweise als Ersatz für Dimethylformamid (DMF) oder *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) eingesetzt. Die Schwierigkeit bei der Implementierung chromatographischer Methoden ist zum jetzigen Zeitpunkt die Verfügbarkeit von Cyrene™ in ausreichender Qualität.

Ebenfalls wurde Isopropanol als Eluent für die Trennung von Dorzolamid, Brinzolamid und Timolol erfolgreich getestet [17]. Einen guten Überblick zu alternativen Lösungsmitteln in der analytischen Chemie bietet der Review-Artikel von Claux et al. [18].

Zitierte Literatur

- [1] Deutscher Bundestag: Parlamentarischer Beirat Für Nachhaltige Entwicklung. Was ist Nachhaltigkeit? https://www.bundestag.de/ausschuesse/weitere_gremien/pbne/vorstellung/was-ist-nachhaltigkeit-890694.
- [2] Shi M, Zheng X, Zhang N, et al.: Overview of sixteen green analytical chemistry metrics for evaluation of the greenness of analytical methods. *Trac-Trend Anal Chem* 166 (2023), 117211.

- [3] Pena-Pereira F, Wojnowski W, Tobiszewski M: AGREE–Analytical GREENness Metric Approach and Software. *Anal Chem* 92 (2020), 10076–10082.
- [4] Nowak PM, Wietecha-Posluszny R, Pawliszyn J: White Analytical Chemistry: An approach to reconcile the principles of Green Analytical Chemistry and functionality. *Trac-Trend Anal Chem* 138 (2021), 116223.
- [5] Council of Europe: European pharmacopoeia 11.2, Council of Europe, Strasbourg (2023).
- [6] Bloomfield M, Andrews D, Loeffen P, et al.: Non-invasive identification of incoming raw pharmaceutical materials using Spatially Offset Raman Spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 76 (2013), 65–69.
- [7] Dac/Nrf-Kommission. *Deutsche Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur Formularium, Avoxa* (2024).
- [8] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q14 Analytical Procedure Development* (2023).
- [9] Parr MK, Schmidt AH: Life cycle management of analytical methods. *J Pharm Biomed Anal* 147 (2018), 506–517.
- [10] Schmidtsdorff S, Schmidt AH, Parr MK: Structure assisted impurity profiling for rapid method development in liquid chromatography. *J Chromatogr A* 1577 (2018), 38–46.
- [11] Schmidt AH, Stanic M, Parr MK: ICH Q14-inspired novel approach to establish an SFC-based purity method for carbamazepine. *Drug Test Anal* 16 (2024), 680–691.
- [12] Neumann J, Schmidtsdorff S, Schmidt AH, Parr MK: Application of sub-/supercritical fluid chromatography for the fingerprinting of a complex therapeutic peptide. *J Sep Sci* 45 (2022), 3095–3104.
- [13] Neumann J, Schmidtsdorff S, Schmidt AH, Parr MK: Ternary eluent compositions in supercritical fluid chromatography improved fingerprinting of therapeutic peptides. *J Sep Sci* 46 (2023), e2201007.
- [14] Cozzolino D: Near Infrared Spectroscopy in Natural Products Analysis. *Planta Med* 75 (2009), 746–756.
- [15] Ayna Analytics GmbH: Cannabis-Analytik.
- [16] El Deeb S, Abdelsamad K, Parr MK: Greener and Whiter Analytical Chemistry Using Cyrene as a More Sustainable and Eco-Friendlier Mobile Phase Constituent in Chromatography. *Pharmaceuticals* 16 (2023), 1488.
- [17] El Deeb S, Abdelsamad K, Parr MK: Whiter and Greener RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Dorzolamide, Brinzolamide, and Timolol Using Isopropanol as a Sustainable Organic Solvent in the Mobile Phase. *Separations* 11 (2024), 83.
- [18] Claux O, Santerre C, Abert-Vian M, et al.: Alternative and sustainable solvents for green analytical chemistry. *Curr Opin Green Sust Chem* 31 (2021), 100510.

Die Autoren:



Prof. Dr. Maria Kristina Parr (geb. 1972); Studium der Lebensmittelchemie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2001 Promotion in Pharmazeutischer Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2001–2012 Gruppenleiterin und Certifying Chemist für den Bereich Nahrungsergänzungsmittel im WADA-akkreditierten Dopingkontrolllabor Köln; seit 2012 Professorin für Pharmazeutische Analytik an der Freien Universität Berlin; stellvertretende Vorsitzende der Fachgruppe Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik der DPhG; wissenschaftlicher Beirat der DPhG.



Dr. Felix Bredendiek (geb. 1991); 2011–2015 Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin, 2017 Diplom in Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2021 Promotion in Pharmazeutischer Chemie in der Arbeitsgruppe Pharmazeutische Analytik (Prof. Parr) an der Freien Universität Berlin; seit 2021 Leiter der CoreFacility BioSupraMol Abteilung PharmaMS an der Freien Universität Berlin.

Anschrift:

*Prof. Dr. Maria Kristina Parr
Institut für Pharmazie
Königin-Luise-Straße 2+4
14195 Berlin
maria.parr@fu-berlin.de*