

Pharmazeutische Analytik



Qualitätssicherung von Pharmazeutika



Metrohm...

- ist der Weltmarktführer im Bereich Titration
- ist das einzige Unternehmen, das mit Titration, Voltammetrie und Ionenchromatographie alle wichtigen Methoden der Ionenanalytik aus einer Hand anbietet
- ist ein Schweizer Unternehmen und produziert ausschliesslich in der Schweiz
- gewährt 3 Jahre Garantie auf Geräte und 10 Jahre auf chemische Suppressoren für die Ionenchromatographie
- unterstützt Sie bei Fragen mit einzigartigem Applikations-Know-how
- stellt Ihnen kostenlos über 1300 Applikationen zur Verfügung
- unterstützt Sie weltweit mit zuverlässigem Vor-Ort-Service
- ist nicht an der Börse notiert, sondern im Besitz einer Stiftung
- gibt einer nachhaltigen, den Interessen von Kunden und Mitarbeitern verpflichteten Unternehmensführung Vorrang vor einer Maximierung der Rendite

Metrohm – massgeschneiderte Analytik für die Pharmaindustrie

Hohe Anforderungen der Zulassungsbehörden

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

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

Auf unsere Unterstützung können Sie zählen

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

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



Chemisch-Pharmazeutische Analytik

04

Geschichte der Pharmazie

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

Der Weg zu organisch-synthetischen Arzneistoffen

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

Bestimmung von Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Verunreinigungen

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

Arzneibücher zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit

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





Ausgewählte Prüfmethoden und USP-NF-Monographien

Metrohm ist der kompetente Ansprechpartner für alle Fragestellungen im Rahmen der chemisch-pharmazeutischen Analytik und der Validierung von Analysemethoden. Neben der Einhaltung zahlreicher behördlicher Richtlinien erfüllen Metrohm-Geräte und -Applikationen die in den wichtigsten Arzneibüchern aufgelisteten Prüfverfahren zur Qualitätskontrolle und Produktfreigabe.

In Anlehnung an die Harmonisierungsbestrebungen der Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) bezieht sich die vorliegende Broschüre, stellvertretend für die an dieser Stelle nicht erwähnten Arzneimittelbücher, vorwiegend auf ausgewählte Prüfverfahren und Monographien der

USP. Das National Formulary (NF) ist das amtliche Kompendium der Anforderungen an Hilfsstoffe und pflanzliche Drogen.

Aufbau der USP-NF

Neben der Beschreibung zahlreicher analytischer Verfahren im allgemeinen Teil der USP-NF, enthält der Hauptteil allgemein gültige Standards für Wirk- (USP) und Hilfsstoffe (NF) in Form von Monographien. Schriften jüngerer Datums (seit 1997) enthalten auch eine Aufstellung möglicher Verunreinigungen (Transparenzliste), die mit den beschriebenen Prüfverfahren bestimmt werden können.

In USP-NF-Monographien (USP 32-NF 27) referenzierte Prüfverfahren

Parameter	USP-Monographie	Anzahl Zitate in den Monographien	Prüfverfahren	Seite
pH-Wert	USP<791>	In 1328 USP-Monographien In 68 NF-Monographien	pH-Wert-Messung	6
Leitfähigkeit	USP<645>	Reinstwasser (Pharma)	Leitfähigkeitsmessung	6
Diverse Wirkstoffe Diverse Hilfsstoffe	USP<541>	In 127 USP-Monographien In 51 NF-Monographien	Titration	7-9
Wassergehalt	USP<921> Method I	In 616 USP-Monographien In 98 NF-Monographien	Karl-Fischer-Titration	10-11
Diverse Wirkstoffe Diverse Hilfsstoffe	USP<621>/USP<1065>	In 27 USP-Monographien In 3 NF-Monographien	Ionenchromatographie	16-17
Diverse Wirkstoffe	USP<801>	In 8 USP-Monographien	Polarographie	18-19
Thiomersal	USP<341>	Bestimmung von Antimikrobiotika	Polarographie	19
pH-Wert, Leitfähigkeit und Parameter, die sich mit Titration und Voltammetrie bestimmen lassen	Prozessabhängig	Diverse	Prozessanalytik	20-21



Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch (water for injection)

pH-Wert

Für die Messung des pH-Wertes nach USP<791> bietet das 867 pH Module alles Nötige: Es erfüllt die Anforderungen von FDA 21 CFR Part 11, und zwar dank 840 Touch Control, PC Control oder **tiamo™** full, intelligenten Sensoren und 5-Punkt-Kalibrierung. In Verbindung mit PC Control und 840 Touch Control kann ein Elektrodentest durchgeführt werden. Die Messung der Leitfähigkeit und des pH-Wertes kann durch Kombination des 856 Conductivity Module mit dem 867 pH Module im gleichen Gefäß erfolgen.

Leitfähigkeit

Besonders strenge Vorschriften gelten für die Messung der Leitfähigkeit von Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch (water for injection) nach USP<645>. Neben höchster Präzision müssen auch alle Vorgaben der US-FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 eingehalten werden. Letzteres garantiert das 856 Conductivity Module in Verbindung mit dem 840 Touch Control, PC Control oder **tiamo™** full.

Leitfähigkeitsmesszelle (Edelstahl) mit Pt 1000

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



PharmPAC – Applikations-Know-how von Experten

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

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

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

Wässrige Säure-Base-Titrationen	Titrationen mit Basen oder Säuren Indirekte Titrationen (Rücktitrationen)
Nichtwässrige Säure-Base-Titrationen	<p>Alkalische Titriermittel</p> <ul style="list-style-type: none"> In Ethanol unter Zusatz von HCl In Dimethylformamid (DMF) In Aceton In Pyridin In Ethanol oder Methanol In speziellen Lösungsmitteln <p>Saure Titriermittel</p> <ul style="list-style-type: none"> In Eisessig, mit HClO₄ In Eisessig/Essigsäureanhydrid, mit HClO₄ In Eisessig plus Quecksilberacetat, mit HClO₄ In Eisessig/Methylethylketon, mit HClO₄ In Ameisensäure/Eisessig oder Essigsäureanhydrid, mit HClO₄ In anderen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen
Redoxtitrationen	Iod/Thiosulfat (Iodometrie) Iod/Arsenit (Iodometrie) Diazotierung mit NaNO ₂ Cer(IV) (Cerimetrie) KBrO ₃ (Bromatometrie) KMnO ₄ (Permanganometrie) KIO ₃ Reduzierende Zucker
Fällungstitrationen	AgNO ₃ (Argentometrie) Tensidtitrationen
Photometrische Titrationen	Photometrische EDTA-Titrationen (Chelatometrie/Komplexometrie)
Fett- und Ölkennzahlen	Säurezahl und Freie Fettsäuren (FFA) Hydroxylzahl Iodzahl Peroxidzahl Verseifungszahl

Der Titrand – der intelligente Titrator ohne Sicherheitslücken

Dank seines modularen Konzepts lässt sich das Titrand-System optimal an jede Applikation anpassen. Es erfüllt die Anforderungen der FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11, unabhängig vom Einsatz als Stand-alone-Titrator in Kombination mit 840 Touch Control, PC Control oder **tiamo™**.

Zertifizierte Dosierelemente mit Köpfchen

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

Die iTroden – Elektroden mit Köpfchen

Die zur Titration verwendete Elektrode ist der wichtigste Bestandteil eines jeden Titriersystems. Der Titrand mit dem iConnect und den iTroden garantiert die vollständige Rückführbarkeit des Analysenergebnisses auf jede an der Analyse beteiligte Komponente. Der in den Elektrodenkopf integrierte Chip ermöglicht die Speicherung wichtiger Sensordaten wie Artikel- und Seriennummer, Kalibrierdaten, Kalibrierhistorie und Kalibrierintervall. Alle Sensordaten werden beim Anschluss an den Titrand automatisch eingelesen. Stimmt der Elektrodentyp nicht mit dem in der Methode definierten überein, so wird der Anwender informiert.

STAT-Titration mit Tandemdosieren

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



Flexibilität – vom Einzelgerät bis zum vollautomatischen System

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

Probenvorbereitung auf Knopfdruck

Metrohm-Geräte beherrschen nicht nur die Analyse selbst, sondern meistern auch, wie das Beispiel des 815 Robotic SoliPrep zeigt, die häufigsten Probenvorbereitungsschritte.

- **Homogenisieren**

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

- **Filtrieren**

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

- **Liquid Handling**

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



*tiamo*TM – titration and more

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

- ***tiamo*TM bürgt für Datensicherheit**

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

- **Unterschriften**

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

- **Benutzerverwaltung**

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

- **Lückenloser «Audit trail»**

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

- **Rückführbarkeit**

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

- **Datenexport**

*tiamo*TM bietet Ihnen unterschiedlichste Export-Formate, unter anderem das moderne XML-Format. Ihre

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

- **Bestimmung nachbearbeiten**

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

- **Report Generator**

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

- **Data security**

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

- **Client-Server-Funktionalität**

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

- **Plug and play**

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

- **Paralleltitration**

*tiamo*TM und der Titrande bilden ein leistungsstarkes Team. Parallel ablaufende Titrationsen, falls nötig von verschiedenen Anwendern, erhöhen die Effizienz.

Wasserbestimmung nach Karl Fischer

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

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

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

Lösungsvermittler

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

Hochfrequenz-Homogenisierer

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

Temperaturerhöhung in der Titrierzelle

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



901 Titrando mit 840 Touch Control



870 KF Titrino plus



901 Titrando mit 803 TI Stand und Polytron PT 1300D



Titrierzelle



Karl-Fischer-Ofenmethode

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

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



Der 874 Oven Sample Processor mit 852 Titrande



860 KF Thermoprep mit 756 Coulometer

Laborautomation

Das ganze Spektrum der automatischen Probenvorbereitung aus einer Hand

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

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

Automation = Zeitersparnis und genauere Ergebnisse

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

- Zerkleinern / Homogenisieren
- Filtrieren
- Pipettieren / Verdünnen

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



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



Der 815 Robotic Filtration Soliprep



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

Robotic Soliprep – automatische Probenvorbereitung nach Mass

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

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



Oxidationsstabilität

14

Salben, Lotionen, Kosmetika

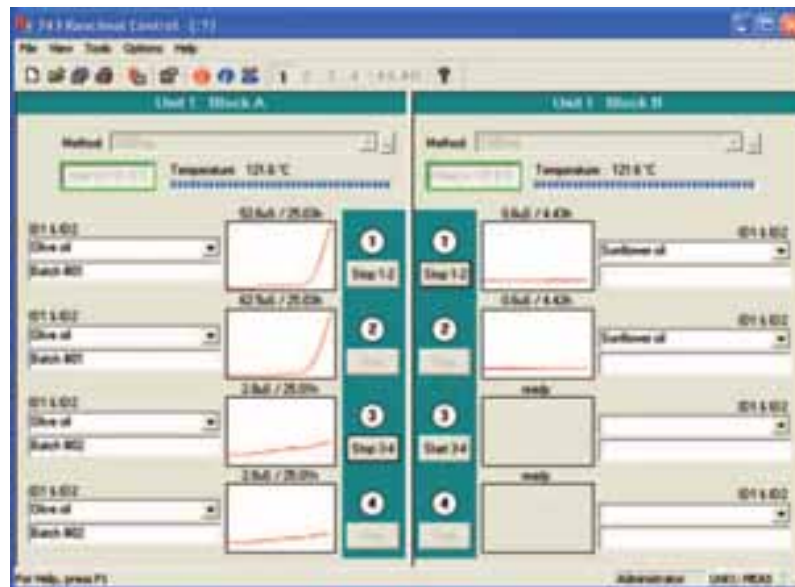
Natürliche Fette und Öle sind nur eingeschränkt lagerstabil, da sie vom Luftsauerstoff langsam oxidiert werden. Die Oxidationsstabilität von Fetten und Ölen ist seit vielen Jahren ein Standardparameter in der Qualitätssicherung. Zur Bestimmung der Oxidationsstabilität mit der Rancimatmethode wird die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

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

743 Rancimat

Der 743 Rancimat ermöglicht die einfache und zuverlässige Bestimmung der Oxidationsstabilität von natürlichen Fetten und Ölen in bis zu acht Proben. Das Gerät wird vom PC gesteuert; die PC-Software zeichnet die Messkurven auf, wertet sie automatisch aus und berechnet das Resultat.





Rancimatsteuerung: bis zu acht Proben können gleichzeitig auf ihre Oxidationsstabilität untersucht werden

Ionenchromatographie

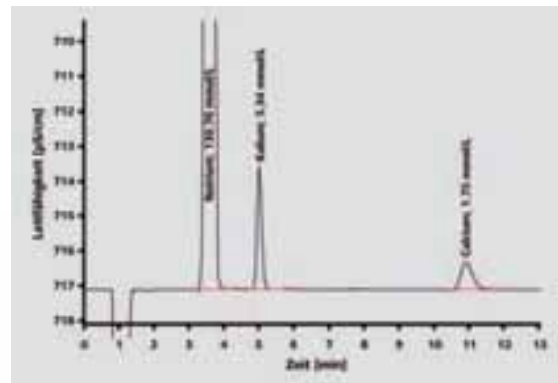
Mit Hilfe der Ionenchromatographie (IC) können Wirkstoffe, Hilfsstoffe sowie Spuren von Verunreinigungen und Metaboliten in Form von organischen und anorganischen Ionen oder polaren Substanzen in einer Vielzahl von Pharmazeutika, pharmazeutischen Lösungen oder auch Körperflüssigkeiten bestimmt werden.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

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

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

Pharmazeutische Lösungen

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

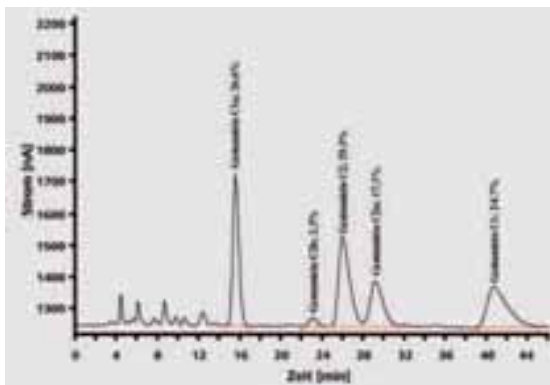


Analyse einer Ringer-Lactat-Lösung; Säule: Metrosep C 4 – 100 (6.1050.410); Eluent: 1.7 mmol/L HNO₃, 0.7 mmol/L Dipicolinsäure, 0.9 mL/min; Probenvolumen: 10 µL; 1:20 (v/v) Inline-Verdünnung

850 Professional IC mit 858 Professional Sample Processor: Ein intelligentes Ionenchromatographiesystem zur parallelen Bestimmung von Anionen und Kationen in pharmazeutischen Produkten

Pharmazeutische Wirkstoffe

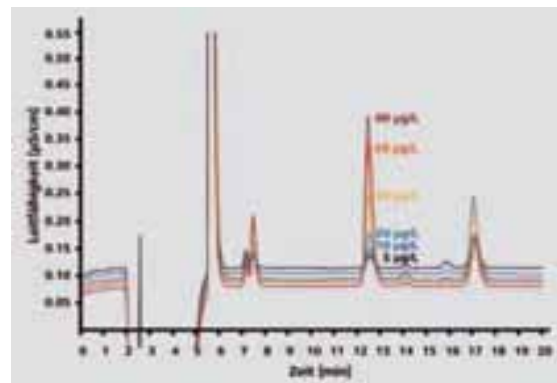
Pharmazeutische Wirkstoffe in Tabletten, wie z.B. Gentamicin, Neomycin, Cefadroxil oder Bethanecholchlorid lassen sich gemäss den Vorschriften der U.S. Pharmacopeia und European Pharmacopoeia mittels Ionenchromatographie bestimmen. Die Anforderungen an Präzision, Trennung und Wiederfindung der Analyten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



IC-Bestimmung des Antibiotikums Gentamicin mittels gepulst-amprometrischer Detektion unter Verwendung des 871 Advanced Bioscan; Säule: Polymer Laboratories RP-S; Eluent: 60 g/L Na_2SO_4 , 1.75 g/L Natriumoctansulfonat, 1.34 g/L NaH_2PO_4 , 8 mL/L THF (pH = 3, H_3PO_4), 1.0 mL/min; Säulentemperatur: 55 °C; Probenvolumen: 20 µL; Nachsäulenaddition: 300 mmol/L NaOH (0.4 mL/min)

Verunreinigungen in Pharmazeutika

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



Mit 5...80 µg/L Azid aufgestockte Irbesartanprobe; Säule: Metrosep A Supp 10 – 250 (6.1020.030); Eluent: 5 mmol/L Na_2CO_3 , 5 mmol/L NaHCO_3 , 1.0 mL/min; Säulentemperatur: 60 °C; Probenvolumen: 1000 µL; Inline-Matrixeliminierung mit 70:30 (v/v) Methanol/Wasser

Präzision und Wiederfindung des Azids

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

n = 3 Messungen

Voltammetrie

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

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

Nachweisgrenzen (1 ppt = 1 ng/kg)

Element		Nachweisgrenze [ppt]
Antimon	Sb ^{III} /Sb ^V	200
Arsen	As ^{III} /As ^V	100
Bismut	Bi	500
Blei	Pb	50
Cadmium	Cd	50
Chrom	Cr ^{III} /Cr ^{VI}	25
Cobalt	Co	50
Eisen	Fe ^{II} /Fe ^{III}	50
Kupfer	Cu	50

Element		Nachweisgrenze [ppt]
Molybdän	Mo ^{IV} /Mo ^{VI}	50
Nickel	Ni	50
Platin	Pt	0.1
Rhodium	Rh	0.1
Quecksilber	Hg	100
Selen	Se ^{IV} /Se ^{VI}	300
Thallium	Tl	50
Uran	U	25
Wolfram	W	200
Zink	Zn	50

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

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

797 VA Computrace

Der 797 VA Computrace ist ein moderner Messstand, der voltammetrische und polarographische Bestimmungen ermöglicht. Durch Erweiterung des Geräts mit Dosinos und einem Probenwechsler kann die Analytik einfach automatisiert werden.

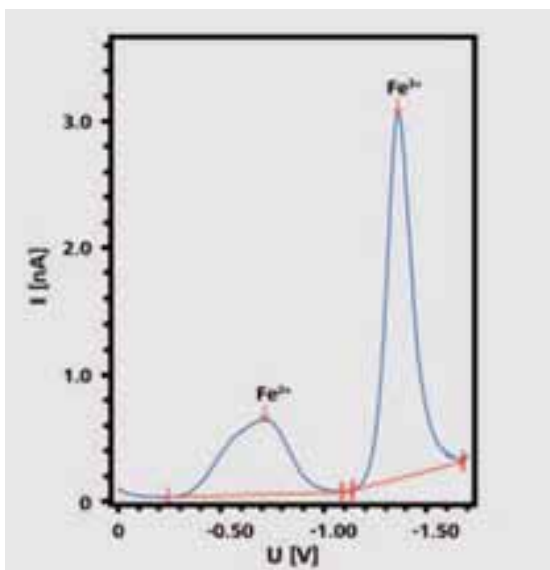




Anwendungsbeispiele

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

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



Polarographische Bestimmung des Eisen(II)-Gehaltes

Thiomersal in Augen- oder Nasentropfen, Impfstoffen und Reinigungslösungen für Kontaktlinsen nach USP-NF

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

Die Bestimmung in der fertigen Zubereitung kann in vielen Fällen direkt durchgeführt werden.

Schwermetallverunreinigungen in pharmazeutischen Produkten

Neben den Hauptbestandteilen können auch anorganische Verunreinigungen bestimmt werden, insbesondere Schwermetalle. Das pharmazeutische Präparat wird hierzu aufgeschlossen und die interessierenden Metallionen anschließend mittels Stripping-Voltammetrie bestimmt.

Weitere gemäss USP-NF mittels Polarographie bestimmbare Wirkstoffe

Elektrochemisch reduzierbare und oxidierbare pharmazeutische Wirkstoffe, zum Beispiel Azathioprin, Cefamandol, Cystein Hydrochlorid, Diclofenamide, Iod oder Procarbazine können direkt mit Hilfe der Polarographie gemäss der USP<801> bestimmt werden.

Atline-Prozessanalytik

20

PAT und QbD

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

Schnelle Prozessüberwachung

Das direkt beim Prozess aufgestellte, robuste und einfach zu bedienende ProcessLab ermöglicht neben den Freigabeanalysen auch die Analyse von Zwischenprodukten. Die Probe wird zum ProcessLab gebracht und die Analyse mit einem einzigen Knopfdruck gestartet. ProcessLab basiert auf dem bewährten Titrando-System, das in Kombination mit der **tiamo**TM-Software die Anforderungen der FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 erfüllt.

ProcessLab ist konsequent modular konzipiert, wird entsprechend den analytischen Anforderungen konfiguriert und lässt sich durch Ein- und Ausgänge (typisch 4...20 mA) ideal in die Prozesskommunikation integrieren. Durch den Einsatz eines Barcodelesers lässt sich die Probenidentifikation weiter vereinfachen. Bereits wenige Minuten nach der Probennahme stehen die relevanten Prozessinformationen einem LIMS oder der Leitwarte zur Verfügung. Die Prozessbedingungen lassen sich im Rahmen der vorgegebenen Bedingungen schnell und effizient modifizieren. ProcessLab eignet sich somit ideal zur schnellen und unabhängigen Prozessüberwachung im betrieblichen Umfeld.

Ein ProcessLab-Analysensystem besteht aus einer TFT-Bedieneinheit und aus einem nach Bedarf konfigurierten Analysenmodul. Für eine noch einfachere und komfortablere Benutzung steht die Bedieneinheit auch mit berührungsempfindlichem Bildschirm zur Verfügung. Dank einem spritzwassergeschützten Gehäuse (Schutzklasse IP54) eignet sich ProcessLab bestens für den Einsatz im Produktionsumfeld.



ProcessLab Analysensystem mit Touch-Monitor und Analysenmodul



Bestimmung von sauren und basischen Komponenten

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

Bestimmung von redoxsensitiven Komponenten

Oxidierbare und reduzierbare Komponenten und Wirkstoffe werden mit Redox titrationen bestimmt. Häufig angewendete Methoden umfassen die Iodometrie ($I_2/S_2O_4^{2-}$), die Cerimetrie (Ce(IV)), die Bromatometrie ($KBrO_3$) oder auch die Permanganometrie ($KMnO_4$). Die Modularität von ProcessLab erlaubt eine leichte Anpassung an die spezifischen Anforderungen der Applikation. Auf Grund der Nähe zum Prozess liegen die entsprechenden Analysenwerte bereits innerhalb weniger Minuten vor.

Metrohm Quality Service®



Für sichere Messergebnisse – ein Analysengeräte-leben lang

Gerade in der Pharmaindustrie können Messfehler schwerwiegende Folgen haben und müssen deshalb unbedingt vermieden werden. Der Name Metrohm steht weltweit für qualitativ hochstehende Laboranalysengeräte in der Ionenanalytik. Sie sind dafür konzipiert, hochpräzise Analyseergebnisse zu liefern. Führende internationale Pharmafirmen schätzen Metrohm daher auch für die umfassenden Dienstleistungen. Diese stellen sicher, dass die Laborverantwortlichen sich während der gesamten Lebenszeit der Analysengeräte zu 100% auf ihre Analyseergebnisse verlassen können.

Regulatory Compliance

Durch den Metrohm Compliance Service® garantiert Metrohm die Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen für Pharma-Unternehmen. Durch die Vielzahl an verschiedenen Labor- und Analysengeräten ist das sehr aufwändig geworden. Metrohm als erfahrener und vertrauensvoller Partner stellt seinen Kunden sein regulatorisches Know-how zur Verfügung.

Analysengeräte im Laboreinsatz müssen den aktuellen Anforderungen von FDA-Vorschriften, GLP/GMP-Normen und den GAMP-Richtlinien entsprechen. Dies wird durch Gerätequalifizierung und Systemvalidierung realisiert. Metrohm bietet Qualifizierungs- und Validierungsdokumente und Dienstleistungen, die den Anforderungen der FDA und anderer Regulierungsbehörden entsprechen.

Dazu gehören:

- Die kompetente Unterstützung bei der Design Qualification (DQ)
- Die professionelle Inbetriebnahme eines neuen Gerätes bei minimaler Inbetriebnahmezeit mittels konformer Installation Qualification (IQ)
- Die Operational Qualification (OQ), die garantiert, dass Metrohm-Geräte die angegebenen Gerätespezifikationen erfüllen. Dadurch wird die volle Leistungsfähigkeit sichergestellt.
- Alle Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten, die ausschließlich von professionell ausgebildeten und zertifizierten Servicetechnikern durchgeführt werden
- Die Anwenderschulung durch Experten
- Der problemlose Verlauf von Audits
- Die kompetente Requalifizierung und Revalidierung



Metrohm Quality Service®

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

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

Der Metrohm Quality Service® auf einen Blick

Metrohm Quality Service®	Kundennutzen
Applikationssupport in Form von Application Bulletins, Application Notes, Monographien, Validierungsbroschüren, technischen Postern und Fachartikeln Persönliche Beratung durch unsere Spezialisten per E-Mail oder Telefon	Schnelle und professionelle Lösung aller anfallenden Anwendungsfragen und komplexer Analytikprobleme
Schulungen	Kompetente Anwender tragen wesentlich zur Ergebnissicherheit bei
Kalibrierung mit Zertifikat, z.B. von Dosier- und Wechseleinheiten	Genaue Messergebnisse Nachweisdokumentation zur Einhaltung von Vorschriften und für problemlose Audits
Fernwartung	Schnelle Lösung von Softwarefragen
Back-up-Unterstützung	Hohe Datensicherheit
Notfalldienste, z.B. Expressreparatur vor Ort	Kurze Reaktionszeit und damit schnelle Problemlösung Minimierung von Stillstandszeiten
Weltweit verfügbare, von Metrohm in der Schweiz produzierte Ersatzteile mit zehnjähriger Ersatzteilgarantie nach Produktionsende	Nachhaltiger Reparaturerefolg, kurze Lieferzeiten Minimierung von Stillstandszeiten
Dezentrale weltweit verfügbare Reparaturwerkstätten und eine Zentralwerkstatt beim Hersteller	Schnelle Wiederverfügbarkeit der Geräte

Dank Metrohm Quality Service® erhalten Sie sichere Messergebnisse. Ein Analysengeräteleben lang!

Wir freuen uns auf eine vertrauensvolle Partnerschaft.



Bestellinformationen

24

pH-Wert- und Leitfähigkeitsmessung

pH-Wert-Messung

2.867.0110	867 pH Module mit Touch Control
2.867.0210	867 pH Module mit tiamo TM light

Leitfähigkeitsmessung

2.856.0110	856 Conductivity Module mit Touch Control
2.856.0210	856 Conductivity Module mit tiamo TM light
6.0916.040	Leitfähigkeitsmesszelle $c = 0.1 \text{ cm}^{-1}$ mit Pt 1000

Titration

2.907.1020	Pharm Titrande
2.902.0010	902 Stat Titrande
6.6056.2X2	tiamo TM 2.X full

Wasserbestimmung nach Karl Fischer

Coulometrische KF-Titration

2.756.0010	756 KF Coulometer mit Generatorzelle mit Diaphragma
2.756.0110	756 KF Coulometer mit Generatorzelle ohne Diaphragma
2.831.0010	831 KF Coulometer mit Generatorzelle mit Diaphragma
2.831.0110	831 KF Coulometer mit Generatorzelle ohne Diaphragma
2.851.0010	851 Titrande mit Generatorzelle mit Diaphragma
2.851.0110	851 Titrande mit Generatorzelle ohne Diaphragma
2.852.0050	852 Titrande mit Generatorzelle mit Diaphragma und volumetrischer Titrierzelle
2.852.0150	852 Titrande mit Generatorzelle ohne Diaphragma und volumetrischer Titrierzelle

Volumetrische KF-Titration

2.890.0110	890 Titrande mit Touch Control
2.890.0210	890 Titrande mit tiamo TM light
2.870.1010	870 KF Titrande plus komplett
2.901.0010	901 Titrande inklusive Titrierzelle

KF Ofen

2.860.0010	860 KF Thermoprep
2.874.0010	874 Oven Sample Processor

Automation

2.815.1110	815 Robotic Titration Soliprep
2.815.2110	815 Robotic Flexible Soliprep
2.815.3110	815 Robotic Filtration Soliprep
2.815.4110	815 Robotic Soliprep for LC

Oxidationsstabilität

2.743.0014	743 Rancimat (230 V) inklusive Software und Zubehör
2.743.0015	743 Rancimat (115 V) inklusive Software und Zubehör



Ionenchromatographie

2.850.3030	850 Professional IC AnCat – MCS für Anionen- und Kationenbestimmung
2.850.2150	850 Professional IC Anion – MCS – Prep 2 für die Bestimmung von Anionen nach Inline-Matrixeliminierung
2.871.0010	871 Advanced Bioscan für gepulst amperometrische Detektion
2.858.0020	858 Professional Sample Processor für die Automation der Bestimmungen
6.5331.010	Equipment für die Au-Durchflusszelle
6.1050.410	Metrosep C 4 – 100 für die Kationenbestimmung
6.1020.030	Metrosep A Supp 10 – 250 für die Anionenbestimmung

Voltammetrie

2.797.0010	797 VA Computrace für die manuelle Bedienung
MVA-2	VA-Computrace-System mit automatischer Standardaddition. Bestehend aus 797 VA Computrace mit zwei 800 Dosinos.
MVA-3	Voll automatisiertes VA-Computrace-System. Bestehend aus 797 VA Computrace mit 863 Compact VA Autosampler und zwei 800 Dosinos zur automatischen Zugabe von Hilfslösungen. Ermöglicht die automatische Bearbeitung von bis zu 18 Proben. Dieses System ist die optimale Lösung für die automatische Analyse kleiner Probenserien.

Prozessanalytik

2.875.0010	875 ProcessLab-Basisgerät, Türanschlag links
2.875.0020	875 ProcessLab-Basisgerät, Türanschlag rechts
2.875.0510	875 ProcessLab-Basisgerät mit TFT-Bedieneinheit inkl. Touch-Funktion, Türanschlag links
2.875.0520	875 ProcessLab-Basisgerät mit TFT-Bedieneinheit inkl. Touch-Funktion, Türanschlag rechts
2.875.0210	875 ProcessLab Basisgerät VA mit TFT-Bedieneinheit inkl. Touch-Funktion, Türanschlag rechts



pharma.metrohm.com