

!!! NEUE ÖAB-MONOGRAPHIE !!!

Die folgende revidierte Monographie ist für die Aufnahme in das ÖAB (Österreichisches Arzneibuch) vorgesehen. Stellungnahmen sind bis zum 15. September 2008 an folgende Adresse zu schicken (bevorzugt als e-mail):

Dr. Mag. Pharm Martin Punzengruber
Laboratorium der österr. Apothekerkammer
Spitalgasse 31
1090 Wien

Email: martin.punzengruber@aptheker.or.at

Vorwort:

Nachstehende Monographie des ÖAB wurde dem Stand der Wissenschaft wie folgt angeglichen:

- Die Prüfung auf Identität wird in zwei Identifikationsreihen geteilt:
Die „industriegerechte“ Methode basiert auf der Identifikation mittels Flüssigkeitschromatographie im Rahmen der Prüfung auf „verwandte Substanzen“.
Als „apothekengerechte“ Methode wird eine dünnschichtchromatographische Identifikation vorgeschlagen.
- Die Prüfung auf „verwandte Substanzen“ mittels Flüssigkeitschromatographie ermöglicht die selektive Bestimmung der potentiellen Verunreinigungen. Die Spezifikation der Grenzwerte wird gemäß Ph.Eur.5.5 / „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ festgelegt.
- Die weiteren Reinheitsprüfungen werden vom DAB übernommen, da sie methodisch mit Ph.Eur. harmonisiert sind.

Die nicht mehr zeitgemäße gravimetrische Gehaltsbestimmung des ÖAB von Coffein wird durch eine präzisere maßanalytische Methode gemäß DAB ersetzt.

ÖAB 2008/016

Coffein-Natriumsalicylat **Coffeinum-natrii salicylas** **Synonym: Coffeinum-Natrium salicylicum**

Definition

Mischung von Coffein ($C_8H_{10}N_4O_2$; M_r : 194,2) und Natriumsalicylat ($C_7H_5NaO_3$; M_r : 160,1). Die Substanz enthält mindestens 48,0 und höchstens 52,0 Prozent Coffein sowie mindestens 48,0 und höchstens 52,0 Prozent Natriumsalicylat, berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Aussehen: weißes Pulver oder Granulat.

Löslichkeit: leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Ethanol 90%.

Prüfung auf Identität

1. A, C

2. B, C

- A. Die unter „verwandte Substanzen“ erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet.

Ergebnis: Die Hauptpeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung entsprechen in Bezug auf Retentionszeit und Größe den Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung I.

- B. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

Untersuchungslösung: 10mg Substanz werden in 2ml Methanol R gelöst.

Referenzlösung: 5mg Coffein R und 5 mg Natriumsalicylat R werden in 2ml Methanol R gelöst.

Platte: DC-Platte mit Kieselgel F₂₅₄ R (5-40µm)

Moblie Phase: Ethylacetat R, Methanol R, Ammoniak-Lösung R konzentriert [80 : 19 : 1 V/V/V]

Auftragen: je 10µl; bandförmig (10mm)

Laufstrecke: 15 cm

Trocknen: an der Luft

Detektion: UV₂₅₄

Ergebnis: Das Chromatogramm der Referenzlösung zeigt im unteren Drittel die Zone der Salicylsäure und im mittleren Drittel die Zone des Coffeins. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt in Bezug auf Lage und Größe die entsprechenden Zonen der Referenzlösung.

- C. Die Substanz gibt die Identitätsreaktion a auf Natrium (2.3.1).

Prüfung auf Reinheit

Prüflösung: 2,5g Substanz werden in Wasser R zu 50ml gelöst.

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muss klar (2.2.1) und farblos (2.2.2, Methode II) sein.

Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen: 10 ml Prüflösung werden mit 0,1 ml Bromthymolblau-Lösung R1 versetzt. Die Lösung muss grün oder gelb gefärbt sein und darf bis zum Farbumschlag nach Blau höchstens 0,5 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,01 mol · l⁻¹) verbrauchen.

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29):

Untersuchungslösung: 25,0mg Substanz werden in der mobilen Phase zu 100,0ml gelöst.

Referenzlösung I: 12,5mg Coffein R und 12,5mg Natriumsalicylat R werden in der mobilen Phase zu 100,0ml gelöst.

Referenzlösung II: 5,0mg Theophyllin R und 5,0mg Theobromin R werden in der mobilen Phase zu 200,0ml gelöst.

Referenzlösung III: 5,0mg Coffein R werden in der mobilen Phase zu 200,0ml gelöst. 1,0ml dieser Lösung sowie 1,0ml Referenzlösung II werden ad 100,0ml mobiler Phase verdünnt.

Säule:

- Größe: $l = 0,125\text{m}$; $\varnothing = 3,9\text{mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisierendes octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R ($5\mu\text{m}$).¹
- Temperatur: 25°C

Mobile Phase:

In einem 2000mL Messkolben werden 40,0mL Tetrahydrofuran R und 50,0mL Acetonitril R pipettiert. Die Mischung wird mit Acetat- Pufferlösung (8,2g Natriumacetat wasserfrei R werden in ca. 800mL Wasser R gelöst, anschließend wird mit Essigsäure konz. R auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt und mit Wasser R auf 2000,0mL verdünnt) zur Marke aufgefüllt.

Durchflussrate: $1,0\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Detektion: Spektrometer bei 272nm.

Einspritzen: je 20 μl .

Eignungsprüfung:

- **Retentionszeiten / Referenzlösung III**

Theobromin (Verunreinigung A): etwa 2,4 min
Theophyllin (Verunreinigung B): etwa 4,1 min
Coffein: etwa 6,2 min

- **Auflösung / Referenzlösung II:**

mindestens 5,0 zwischen den Peaks des Theobromin und des Theophyllin

¹ Waters Symmetry C18 ist geeignet

- **Grenzwerte:**

- Theobromin; Theophyllin: nicht größer als die Fläche der entsprechenden Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung III (0,1 Prozent).

- unspezifizierte Verunreinigungen: jede weitere individuelle Verunreinigung nicht größer als die Fläche des Coffein-Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung III (0,1 Prozent).

- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 5fache der Fläche des Coffein-Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung III (0,5 Prozent).

- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks deren Fläche kleiner sind als das 0,5fache der Fläche des Coffein-Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung III (0,05 Prozent).

Verhalten gegen Schwefelsäure: 0,25g Substanz werden in 5 ml Schwefelsäure R unter

Schütteln gelöst. Nach 5 min darf die Lösung nicht stärker gefärbt (2.2.2, Methode I) sein als 5 ml der Farbvergleichslösung BG₅.

Chlorid (2.4.4) – höchstens 200ppm: 5,0 ml Prüflösung, mit Ethanol 96% R zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Chlorid entsprechen. Zur Herstellung der Referenzlösung wird 1,0 ml Chlorid-Lösung (50ppm Cl) R mit Ethanol 96% R zu 15 ml verdünnt.

Sulfat (2.4.13) – höchstens 400ppm: 7,5 ml Prüflösung, mit 2,5 ml destilliertem Wasser und Ethanol 96% R zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Sulfat entsprechen.

Schwermetalle (2.4.8) – höchstens 20ppm: 12 ml Prüflösung müssen der Grenzprüfung A auf Schwermetalle entsprechen. Zur Herstellung der Referenzlösung wird die Blei-Lösung (1ppm Pb) R verwendet.

Trocknungsverlust (2.2.32) – höchstens 2,0 Prozent: mit 1,000g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105°C bestimmt.

Gehaltsbestimmung:

Natriumsalicylat:

0,300 g Substanz werden in 50 ml wasserfreier Essigsäure R gelöst und unter Zusatz von 0,1 ml Bromphenolblau-Mischindikator-Lösung (0,10g Bromphenolblau R und 10 mg Metanilgelb R werden in Ethanol 96% R zu 100 ml gelöst) mit Perchlorsäure (0,1 mol · l⁻¹) bis zum Farbumschlag nach Rosa titriert. Eine zu Beginn der Titration auftretende Blaufärbung ist ohne Bedeutung.

1 ml Perchlorsäure (0,1 mol · l⁻¹) entspricht 16,01 mg C₇H₅NaO₃.

Coffein:

50 ml Acetanhydrid R werden nach Zugabe von 0,1ml Kristallviolett-Lösung R mit Perchlorsäure (0,1 mol · l⁻¹) bis zum Farbumschlag nach Gelb neutralisiert. Die austitrierte Lösung der Gehaltsbestimmung von „Natriumsalicylat“ wird mit dem neutralisierten Acetanhydrid versetzt und mit Perchlorsäure (0,1 mol · l⁻¹) bis zum Farbumschlag nach Gelb titriert.

1 ml Perchlorsäure (0,1 mol · l⁻¹) entspricht 19,42 mg C₈H₁₀N₄O₂.

Lagerung

Gut verschlossen, vor Licht geschützt.

Hinweis zur Prüfung auf Reinheit

Verwandte Substanzen, deren Anteile durch diese Monographie begrenzt werden, sind insbesondere

- A. Theobromin und
- B. Theophyllin