

!!! NEUE ÖAB-MONOGRAPHIE !!!

Die folgende neue Monographie ist für die Aufnahme in das ÖAB (österreichisches Arzneibuch) vorgesehen. Stellungnahmen zu diesem Gesetzesentwurf sind bis zum 31.05.2014 an folgende Adresse zu schicken: basg.oeab@ages.at

Vorwort

Die vorliegende Monographie beschreibt dzt. am österreichischen Markt befindliche Ringer / Glucose 5% 1:1 Lösung. Die Identitätsbestimmungen basieren auf bestehenden Ph.Eur. Monographien. Die Reinheitsbestimmungen wurden um spezifische Tests auf Vorschlag eines Herstellers erweitert. Die Gehaltsbestimmungen beinhalten 2 optionale Methoden, wobei eine auf vergleichbaren Ph.Eur. Monographien basiert und die andere (Ionenchromatographie) eine kostengünstige schnelle Alternative darstellt.

A. Hackl, 24.03.2014

ÖAB 2015/***

Ringer / Glucose 5% 1:1 Lösung
Natrii chloridi composita "Ringer" / Glucosum 5 % 1:1 solutio

Definition

Gehalt:

- Natrium (Na): 73,15 – 80,85 mmol/l
- Kalium (K): 2,66 – 2,94 mmol/l
- Calcium (Ca): 0,774 – 0,856 mmol/l
- Chlorid (Cl): 77,53 – 85,70 mmol/l
- Glucose: 23,75 – 26,25 g/l

Herstellung

Natriumchlorid Ph.Eur.....	4,50 g
Kaliumchlorid Ph.Eur.....	0,21 g
Calciumchlorid-Dihydrat Ph.Eur.....	0,12 g
Glucose-Monohydrat Ph.Eur.....	27,497 g
Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur.....	978,673 ml
Salzsäure (1 mol.l ⁻¹).....	ca. 0,05 ml ad pH 4,3
Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur.....	auf 1000,0 ml

Eigenschaften

Aussehen: klare und farblose Lösung

Geruch: geruchlos

Prüfung auf Identität

Die Lösung gibt folgende Identitätsreaktionen (2.3.1):

- Kalium: Reaktion (b), 40 ml der Lösung werden auf dem Wasserbad auf 1 ml eingengt;
- Natrium: Reaktion (b), 2 ml der Lösung werden auf dem Wasserbad auf 0,5 ml eingengt;
- Calcium: Reaktion (a), 0,2 ml entsprechen der Prüfung;
- Chlorid: Reaktion (a);

- Glucose: 5 ml Lösung werden mit 2 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung *R* und 0,05 ml Kupfer(II)-sulfat-Lösung *R* versetzt. Die Lösung ist blau und klar. Wird die Lösung zum Sieden erhitzt, bildet sich eine reichlicher, roter Niederschlag

Prüfung der Reinheit

Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen: 50 ml der Lösung werden mit 0,05 ml Phenolrot-Lösung *R* versetzt. Die Lösung muss gelb gefärbt sein. Bis zum Umschlag auf Rötlich-Violett dürfen höchstens 0,8 ml Natriumhydroxid-Lösung ($0,01 \text{ mol.l}^{-1}$) verbraucht werden.

Entnehmbares Volumen (2.9.17): Das gemessene Volumen darf nicht kleiner sein als das in der Beschriftung angegebene Nennvolumen.

pH-Wert (2.2.3): Der pH-Wert der Lösung muss zwischen 3,9 und 4,7 liegen.

Relative Dichte (2.2.5): 1,009 – 1,017

Brechungsindex (2.2.6): 1,336 – 1,339

Bräunungsstoffe (2.2.25): Die Absorption der Lösung, bei 400 nm gemessen, darf höchstens 0,01 betragen.

Hydroxymethylfurfural (2.2.25): 40,0 ml der Lösung werden mit Wasser *R* zu 250,0 ml verdünnt. Die Absorption der Lösung, bei 284 nm gemessen, darf höchstens 0,25 betragen.

Sterilität (2.6.1): Die Lösung muss der Prüfung entsprechen.

Bakterien-Endotoxine (2.6.14): weniger als 0,5 I.E. Bakterien-Endotoxine je Milliliter

Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikeln (2.9.19): Die Lösung muss Methode 1 beziehungsweise Methode 2 der Prüfung entsprechen.

Gehaltsbestimmung

Glucose: A oder B

A. Reduzierende Zucker (berechnet als wasserfreie Glucose)

Ein etwa 25 mg Glucose entsprechendes Volumen Konzentrat wird in einem 250-ml-Erlenmeyerkolben mit Schliff mit 25,0 ml frisch hergestellter Kupfer(II)-citrat-Lösung *R* versetzt. Bei der Herstellung von Kupfer(II)-citrat-Lösung *R* ist darauf zu achten, dass 25 g Kupfer(II)-sulfat *R* und 50 Citronensäure *R* zuerst in ausreichend Wasser *R* gelöst werden und anschließend wasserfreies Natriumcarbonat *R* in kleinen Portionen vorsichtig zugegeben wird. Nach Zusatz einiger Siedesteinchen wird ein Rückflusskühler

aufgesetzt, die Lösung innerhalb von 2 min zum Sieden erhitzt und genau 10 min lang im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen werden 3 g Kaliumiodid *R* in 3 ml Wasser *R* zugesetzt. In kleinen Mengen werden vorsichtig 25 ml einer 25-prozentigen Lösung (m/m) von Schwefelsäure *R* zugesetzt. Die Lösung wird mit Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert. Gegen Ende der Titration wird Stärke-Lösung *R* zugesetzt. Eine Blindtitration wird mit 25,0 ml Wasser *R* durchgeführt.

Der Gehalt an reduzierenden Zuckern wird als wasserfreie Glucose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) mit Hilfe folgender Tabelle berechnet:

Tabelle

Volumen Natriumthiosulfat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) (ml)	Wasserfreie Glucose (mg)
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

B. Optische Drehung (2.2.7)

Der Gehalt an Glucose in Gramm pro Liter wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}$$

α = Drehungswinkel, abgelesen in Grad bei $20 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$

l = Länge des Polarimeterrohres in Dezimeter

$[\alpha]_D^{20}$ = $52,9 \text{ }^\circ$ (spezifische Drehung wasserfreie Glucose)

Natrium: A oder B

A. Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 5,0 ml der Lösung und 0,2 ml verdünnter Salpetersäure *R* werden mit Wasser *R* in einem Kunststoffkolben zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 10 ml Natrium-Standardlösung 1000 mg/l Na in Wasser Certipur *R*, 6,0 ml Kalium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg K in Wasser Titrisol *R*, 0,8 ml Calcium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg Ca in 6,5%iger Salzsäure Titrisol *R* und 0,2 ml verdünnter Salpetersäure *R* werden mit Wasser *R* in einem Kunststoffkolben zu 100,0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0,150 \text{ m}$, $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: Silicagel mit Carboxylgruppen *R* ($7 \mu\text{m}$) ¹⁾

Mobile Phase: 0,6 g Weinsäure *R* und 0,13 g 2,6-Pyridindicarbonsäure *R* werden in 1000 ml Wasser *R* gelöst und mit 2,0 ml Aceton *R* versetzt.

Durchflussrate: $1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Detektion: Leitfähigkeitsdetektor

Einspritzen: 20 μl

Identifizierung der Bestandteile: Mit Hilfe der im Chromatogramm der Referenzlösung erhaltenen Retentionszeiten werden im Chromatogramm der Untersuchungslösung die Bestandteile lokalisiert.

Relative Retention (bezogen auf Natrium), t_R etwa 3,9 min)

- Kalium: etwa 1,5
- Calcium: etwa 2,9

Eignungsprüfung: Referenzlösung

- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Natrium und Kalium
- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Kalium und Calcium

Der Gehalt an Natrium wird aus den Peakflächen der Chromatogramme und unter Berücksichtigung des Gehaltes für Natrium-Standardlösung 1000 mg/l Na in Wasser Certipur *R* berechnet.

B. Atomemissionsspektrometrie (2.2.22, Methode 1)

Untersuchungslösung: Falls erforderlich wird die Zubereitung mit Wasser *R* auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung (200 ppm Na) *R* hergestellt.

Wellenlängen: 589,0 nm oder 589,6 nm (Natrium emittiert als Dublett).

Kalium: A oder B

A. Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 20,0 ml der Lösung und 0,2 ml verdünnter Salpetersäure *R* werden mit Wasser *R* in einem Kunststoffkolben zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 10 ml Natrium-Standardlösung 1000 mg/l Na in Wasser Certipur R, 6,0 ml Kalium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg K in Wasser Titrisol R, 0,8 ml Calcium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg Ca in 6,5%iger Salzsäure Titrisol R und 0,2 ml verdünnter Salpetersäure R werden mit Wasser R in einem Kunststoffkolben zu 100,0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0,150 \text{ m}$, $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: Silicagel mit Carboxylgruppen R (7 μm) ¹⁾

Mobile Phase: 0,6 g Weinsäure R und 0,13 g 2,6-Pyridindicarbonsäure R werden in 1000 ml Wasser R gelöst und mit 2,0 ml Aceton R versetzt.

Durchflussrate: $1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Detektion: Leitfähigkeitsdetektor

Einspritzen: 20 μl

Identifizierung der Bestandteile: Mit Hilfe der im Chromatogramm der Referenzlösung erhaltenen Retentionszeiten werden im Chromatogramm der Untersuchungslösung die Bestandteile lokalisiert.

Relative Retention (bezogen auf Natrium), t_R etwa 3,9 min)

- Kalium: etwa 1,5
- Calcium: etwa 2,9

Eignungsprüfung: Referenzlösung

- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Natrium und Kalium
- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Kalium und Calcium

Der Gehalt an Kalium wird aus den Peakflächen der Chromatogramme und unter Berücksichtigung des Gehaltes für Kalium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg K in Wasser Titrisol R berechnet.

B. Atomabsorptionsspektrometrie (2.2.23, Methode I)

Untersuchungslösung: Falls erforderlich wird die Zubereitung mit Wasser R auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht. 100 ml Verdünnung enthalten 10 ml einer Lösung von Natriumchlorid R ($22 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$).

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Kalium-Lösung (100 ppm K) R hergestellt. 100 ml jeder Referenzlösung enthalten 10 ml einer Lösung von Natriumchlorid R ($22 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$).

Strahlungsquelle: Kalium-Hohlkathodenlampe

Wellenlänge: 766,5 nm

Atomisierung: Luft-Acetylen-Flamme

Calcium: A oder B

A. Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 20,0 ml der Lösung und 0,2 ml verdünnter Salpetersäure *R* werden mit Wasser *R* in einem Kunststoffkolben zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 10 ml Natrium-Standardlösung 1000 mg/l Na in Wasser Certipur *R*, 6,0 ml Kalium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg K in Wasser Titrisol *R*, 0,8 ml Calcium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg Ca in 6,5%iger Salzsäure Titrisol *R* und 0,2 ml verdünnter Salpetersäure *R* werden mit Wasser *R* in einem Kunststoffkolben zu 100,0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0,150 \text{ m}$, $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$

- Stationäre Phase: Silicagel mit Carboxylgruppen *R* (7 μm)¹⁾

Mobile Phase: 0,6 g Weinsäure *R* und 0,13 g 2,6-Pyridindicarbonsäure *R* werden in 1000 ml Wasser *R* gelöst und mit 2,0 ml Aceton *R* versetzt.

Durchflussrate: 1,5 ml · min⁻¹

Detektion: Leitfähigkeitsdetektor

Einspritzen: 20 μl

Identifizierung der Bestandteile: Mit Hilfe der im Chromatogramm der Referenzlösung erhaltenen Retentionszeiten werden im Chromatogramm der Untersuchungslösung die Bestandteile lokalisiert.

Relative Retention (bezogen auf Natrium), t_R etwa 3,9 min)

- Kalium: etwa 1,5
- Calcium: etwa 2,9

Eignungsprüfung: Referenzlösung

- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Natrium und Kalium
- Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks von Kalium und Calcium

Der Gehalt an Calcium wird aus den Peakflächen der Chromatogramme und unter Berücksichtigung des Gehaltes für Calcium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg Ca in 6,5%iger Salzsäure Titrisol *R* berechnet.

B. Atomabsorptionsspektrometrie (2.2.23, Methode I)

Untersuchungslösung: 3 ml Probelösung werden mit 1,25 ml einer Lösung von Lanthan(III)-chlorid-Heptahydrat *R* (535 g · l⁻¹), 1,0 ml einer Lösung von Kaliumchlorid *R* (190,6 g · l⁻¹), und 0,5 ml Salzsäure *R* versetzt und mit Wasser *R* zu 50,0 ml verdünnt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Calcium-Lösung (400 ppm Ca) *R* hergestellt. Jede Referenzlösung zu 50,0 ml enthält 1,25 ml einer Lösung von Lanthan(III)-chlorid-Heptahydrat *R* (535 g · l⁻¹), 1,0 ml einer Lösung von Kaliumchlorid *R* (190,6 g · l⁻¹), und 0,5 ml Salzsäure *R*.

Strahlungsquelle: Calcium-Hohlkathodenlampe

Wellenlänge: 422,7 nm

Atomisierung: Luft-Acetylen-Flamme

Chlorid: A oder B

A. Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 5 ml der Lösung werden mit Wasser *R* zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 4,5 g Natriumchlorid *R* werden Wasser *R* zu 1000 ml gelöst. 5 ml dieser Lösung werden mit Wasser *R* zu 100,0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0,150 \text{ m}$, $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$

- Stationäre Phase: Polyvinylalkohol mit quaternären Ammoniumgruppen *R* ($5 \mu\text{m}$)²⁾

Mobile Phase: 9,17 g Natriumcarbonat *R* und 0,84 g Natriumhydrogencarbonat *R* werden in 100 ml Wasser *R* gelöst. 10 ml dieser Lösung werden mit Wasser *R* zu 1000,0 ml verdünnt.

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

Detektion: Leitfähigkeitsdetektor

Einspritzen: 50 μl

Der Gehalt an Chlorid wird aus den Peakflächen der Chromatogramme und unter Berücksichtigung des Gehaltes für Natriumchlorid *R* berechnet.

B. Titration

20,0 ml der Lösung werden mit Wasser *R* zu 50,0 ml verdünnt. Nach Zusatz von 5 ml verdünnter Salpetersäure *R*, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und 2 ml Dibutylphthalat *R* wird die Lösung geschüttelt und mit Ammoniumthiocyanat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung *R2* bis zur rötlichen Gelbfärbung titriert.

1 ml Silbernitrat-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) entspricht 0,1 mmol Chlorid.

Lagerung

In Behältnissen, die den Anforderungen der Ph.Eur.-Monographie Parenteralia entsprechen.

Reagentien

- 2,6-Pyridindicarbonsäure *R*
- Silicagel mit Carboxylgruppen *R*
- Polyvinylalkohol mit quaternären Ammoniumgruppen *R*

- Natrium-Standardlösung 1000 mg/l Na in Wasser Certipur *R*
- Kalium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg K in Wasser Titrisol *R*
- Calcium-Standardlösung Konzentrat 1000 mg Ca in 6,5%iger Salzsäure Titrisol *R*

-
- 1) ... IC – Säule Metrosep C 2 150/4.0 ist geeignet
 - 2) ... IC – Säule Metrosep A Supp 5 150/4.0 ist geeignet