
Datum: 18.06.2020
Kontakt: Mag. Roman Macas
T: +43 505 55-46940, **Fax:** -36909
E-Mail: roman.macas@ages.at

Vorwort:

Die folgende Fertigproduktmonographie beschreibt die Herstellung und die Qualität einer konservierten Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat-Lösung (0,1%) zum äußerlichen Gebrauch.

Die Bestimmungen von Gehalt und Reinheit des Wirkstoffes Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat erfolgen in Anlehnung an die Vorschriften des Europäischen Arzneibuches für den Wirkstoff.

Als einzige Verunreinigung wird das Abbauprodukt Adrenalin beta-Sulfonat bestimmt, die Synthesenebenprodukte sind durch die Monographie für den Wirkstoff geregelt, da zur Herstellung nur Wirkstoffe in Ph. Eur. Qualität zur Anwendung kommen dürfen.

Die Bestimmung des Konservierungsmittels Natriummetabisulfit erfolgt volumetrisch. Als Grenzwert am Laufzeitende wurden mindestens 30% der Ausgangskonzentration festgelegt.

R. Macas, AGES MEA, Datum 10.06.2020

ÖAB / ***

Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat-Lösung (0,1%) zum äußerlichen Gebrauch

Adrenalini tartratici solutio ad usum externum

Definition

Lösung aus Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat, Natriummetabisulfit und Natriumchlorid in Wasser für Injektionszwecke.

Gehalt:

0,09-0,11 (m/V) Prozent Adrenalin ($C_9H_{13}NO_3$; M_r 183,2)

mindestens 0,03 Prozent (m/V) Natriummetabisulfit ($Na_2S_2O_5$; M_r 190,1)

Herstellung

Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat	0,180 g
Natriummetabisulfit.....	0,10 g
Natriumchlorid.....	0,80 g
Wasser für Injektionszwecke.....	auf 100 ml

Die Lösung wird nach einem geeigneten Verfahren hergestellt.

Eigenschaften

Aussehen: klare und farblose bis leicht rote Flüssigkeit

Prüfung auf Identität

1: A, B, D, E

2: C, E

A. Die UV-Spektren der Hauptpeaks in den Chromatogrammen der bei der Gehaltsbestimmung eingespritzten Lösungen werden mit einem Dioden-Array-Detektor von 190 bis 400 nm aufgenommen.

Ergebnis: Das UV-Spektrum des Hauptpeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht dem UV-Spektrum des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a.

B. Die bei der Gehaltsbestimmung erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet.

Ergebnis: Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung a.

C. 1 ml Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat -Lösung färbt sich nach dem Zusatz von 0,5 ml Eisen III-Chlorid-Lösung *R* grün. Diese Lösung färbt sich rot, wenn sie durch Zusatz von verdünnter Ammoniak-Lösung *R* alkalisch gemacht wird.

D. IR Spektroskopie (2.2.24)

Probenvorbereitung: 1 ml Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat-Lösung wird im Vakuum zur Trockenen eingedampft.

Vergleich: Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat *CRS*

E. Versetzt man 2 ml Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat-Lösung mit 1 ml verdünnter Salzsäure *R* und erhitzt diese Mischung, so entweicht Schwefeldioxid, welches einen charakteristischen Geruch aufweist und ein mit zehnfach verdünnter Iod-Lösung *R* getränktes Filterpapier entfärbt.

Prüfung auf Reinheit

pH-Wert (2.2.3): 3,1 – 3,6

Adrenalin: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Die Referenz- und Probenlösungen müssen unter Lichtschutz hergestellt werden.

Lösungsmittelmischung A: 5,0 g Kaliumdihydrogenphosphat *R* und anschließend 2,6 g Natriumoctansulfonat *R* werden in Wasser zur Chromatographie *R* zu 1000 ml gelöst. Dazu muss in der Regel mindestens 30 min lang gerührt werden, um eine komplette Auflösung zu erreichen. Die Lösung wird mit Phosphorsäure 85 % *R* auf einen pH-Wert von 2,8 eingestellt.

Lösungsmittelmischung B: Acetonitril *R* 1, Lösungsmittelmischung A (130:870 *V/V*)

Untersuchungslösung: Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat-Lösung

Referenzlösung b: 16,0 mg Adrenalin beta-Sulfonat *R* werden in 5,0 ml Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) gelöst und anschließend auf 100,0 ml Lösungsmittelmischung B aufgefüllt.

Blindlösung: Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹), Lösungsmittelmischung B (1:9 *V/V*)

Säule

- Größe: $l = 0,10 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisierendes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (3 μm)
- Temperatur: 50 °C

Mobile Phase

- Mobile Phase A: Acetonitril *R* 1, Lösungsmittelmischung A (5:95 *V/V*)
- Mobile Phase B: Acetonitril *R* 1, Lösungsmittelmischung A (45:55 *V/V*)

Zeit (min)	Mobile Phase A (% <i>V/V</i>)	Mobile Phase B (% <i>V/V</i>)
0 – 15	92 → 50	8 → 50
15 – 20	50 → 92	50 → 8
20 – 25	92	8

Durchflussrate: 2,0 ml · min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 210 nm

Einspritzen: 20 μl

Grenzwert:

- Verunreinigungen Adrenalin beta-Sulfonat *R*: nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (16 Prozent)

Gehaltsbestimmung

Adrenalin: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Methode siehe Prüfung auf Reinheit HPLC mit folgenden Abänderungen:

Untersuchungslösung: 1,0 ml Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat - Lösung werden mit Lösungsmittelmischung B auf 100,0 ml aufgefüllt.

Referenzlösung a:

18,0 mg Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat werden in 5 ml Salzsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) gelöst und mit Laufmittelmischung B auf 100,0 ml aufgefüllt.

Natriummetabisulfit: 4,0 ml Epinephrinhydrogentartrat/Adrenalinhydrogentartrat-Lösung werden mit 25 ml Wasser *R*, 4 ml Salzsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und 1 ml Stärke-Lösung *R* versetzt und sofort mit Iod-Lösung ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bis zur bestehenden Blaufärbung titriert.

1 ml Iod-Lösung ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) entspricht 0,95055 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

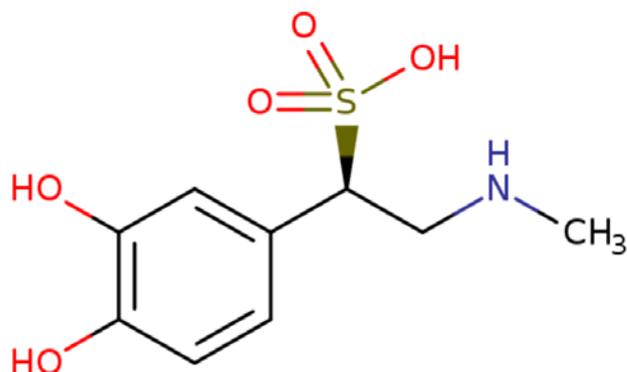
Lagerung

In dicht verschlossenen, möglichst vollständig gefüllten Behältnissen, vor Licht geschützt.

Anhang

Reagenzien

Adrenalin beta-Sulfonat



C₉H₁₃NO₅S

M_r = 247,27

CAS No. 78995-75-2