

Anlageband zum Bundesgesetzblatt Teil I Nr.

vom

1987

**Anlage
zur Dritten Verordnung
zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen
vom 1987**

Verordnung 626/86 - S.1 - S.6
Siehe unter "A"

626/86

626/86

**Anlage
zur Dritten Verordnung
zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen
vom 1987**

Die Anlage der Verordnung über Standardzulassungen vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 12. März 1986 (BGBl. I S. 354), wird wie folgt geändert:

1. In der Übersicht Teil I, 1. Abschnitt, werden nach der Nummer 185 die Nummern 186 bis 223 wie folgt angefügt:

„Lfd. Nr.“	Bezeichnung	Zulassungs- nummer
186	Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent	5899. 99. 97
187	Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent	5899. 98. 97
188	Acetat-Hämodialyse-Konzentrate	1739. 99. 99
189	Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate, sauer	1749. 99. 99
190	Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate, basisch	1759. 99. 99
191	Calciumchlorid-Lösung 1 normal	1769. 99. 99
192	Glucose-Lösung 10 Prozent mit Elektrolyten	1779. 99. 99
193	Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 3 + 1	1789. 99. 99
194	Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 3	1789. 98. 99
195	Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 1	1789. 97. 99
196	Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 3 + 1	1809. 99. 99
197	Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 3	1809. 98. 99
198	Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 1	1809. 97. 99
199	Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 3 + 1	1819. 99. 99
200	Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 1 + 3	1819. 98. 99
201	Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 1 + 1	1819. 97. 99
202	Natriumchlorid-Lösung 1 molar	1299. 98. 99
203	Natriumchlorid-Lösung 10 Prozent	1299. 97. 99
204	Natriumchlorid-Lösung 20 Prozent	1299. 96. 99
205	Ringer-Lösung	1829. 99. 99
206	Ringer-Acetat-Lösung	1839. 99. 99
207	Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann	1849. 99. 99
208	(2-Hydroxyethyl)-salicylat – Benzylnicotinat-Salbe	1869. 99. 99
209	Dimenhydrinat-Kapseln 50 mg	1879. 99. 99
210	Chlortalidon-Tabletten 100 mg	1889. 99. 99
211	Folsäure-Tabletten 5 mg	1909. 99. 99
212	Pyridoxin-Tabletten 40 mg	1919. 99. 99
213	Riboflavin-Tabletten 10 mg	1929. 99. 99
214	Abführtee I	1939. 99. 99
215	Beruhigungstee I	1949. 99. 99
216	Blasen- und Nierentee I	1959. 99. 99
217	Brusttee	1969. 99. 99
218	Erkältungstee I	1979. 99. 99
219	Gallentee I	1989. 99. 99
220	Hustentee	2009. 99. 99
221	Magentee I	2019. 99. 99
222	Magen- und Darmtee I	2029. 99. 99
223	Kürbissamen	1559. 99. 99“

2. In Teil I, 2. Abschnitt, werden nach der Monographie Nummer 185 die folgenden Monographien 186 bis 223 angefügt:

„Lfd. Nr. 186

Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent

2 Darreichungsform

Augentropfen

3 Zusammensetzung

Atropinsulfat 1 H ₂ O	1,00 g
Borsäure	1,61 g
2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)	2 mg
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Atropinsulfat, Borsäure und Thiomersal werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird unter aseptischen Bedingungen durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen sterilen Behältnisse filtriert.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 0,999 bis 1,019 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,334 bis 1,338 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung (AB.): 4,0 bis 5,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)

C9H9HgNaO2S

M, 404,8

Die Substanz enthält mindestens 97,0 und höchstens 101,0 Prozent C9H9HgNaO2S (404,8), entsprechend mindestens 48,07 und höchstens 50,05 Prozent Hg (200,6), berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Cremefarbenes, leichtes, kristallines oder mikrokristallines Pulver; schwacher, eigentümlicher Geruch. Die Substanz schmilzt im Bereich von 225 bis 245 °C unter Zersetzung, Kapillarmethode nach AB.

Sie ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol, praktisch unlöslich in Ether und Toluol.

Prüflösung: 2,50 g Substanz werden in Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Prüfung auf Identität

Die Substanz gibt die Identitätsreaktion a) auf Natrium (AB.).

50 mg Substanz werden mit 1 ml Schwefelsäure unter tropfenweisem Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % m/m) zum Sieden erhitzt, bis die Mischung farblos ist. Die erkaltete Lösung wird vorsichtig in 2 ml Wasser gegossen. 3 Tropfen dieser Lösung werden auf ein blankes Kupferblech gegeben. Nach kurzer Zeit bildet sich ein grauer Belag, der beim Reiben mit Filtrierpapier silberglänzend wird und beim Erhitzen des Blechs über freier Flamme verschwindet.

10 mg Substanz werden in einem Glühröhrchen mit etwa 100 mg Natrium 30 s lang zum Glühen erhitzt. Das heiße Glühröhrchen wird in ein kleines Becherglas mit 10 ml Wasser gebracht. Nach dem Zerspringen des Glühröhrchens und nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung filtriert. Das Filtrat gibt mit 0,2 ml einer 2,5prozentigen, wäßrigen Lösung von Natriumpentacyanonitrosylferrat(II) eine rotviolette Färbung.

10 ml Prüflösung werden mit 3 ml verdünnter Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Wasser neutral gewaschen und aus Ethanol 70 % umkristallisiert. Die bei 80 °C getrockneten Kristalle haben einen Schmelzpunkt zwischen 108 und 113 °C, Kapillarmethode AB.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß klar (AB., Methode B) und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung B₆ (AB., Methode II).

Alkalisch oder sauer reagierende Verunreinigungen.

2,00 ml Prüflösung müssen nach Zusatz von 0,10 ml Bromthymolblau-Lösung ¹⁾ gelb oder grün gefärbt sein und anschließend durch 0,10 ml 0,02 N-Natriumhydroxid-Lösung blau gefärbt werden.

Quecksilber(II)-Ionen: höchstens 0,75 Prozent.

1,00 ml Prüflösung wird mit Wasser zu 10,0 ml verdünnt. 2,00 ml dieser Lösung werden mit 5,0 ml Wasser, 0,5 ml 1 N-Schwefelsäure und 1,00 ml Kaliumiodid-Lösung versetzt und 2mal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden abgetrennt und verworfen. Die wäßrige Phase wird nach Zusatz von 10,0 ml 0,25 M-Natriummonohydrogenphosphat-Lösung mit Wasser zu 25,0 ml verdünnt (Untersuchungslösung).

3,00 ml Quecksilber(II)-chlorid-Lösung ²⁾ werden mit 5,0 ml Wasser, 0,50 ml 1 N-Schwefelsäure und 1,00 ml Kaliumiodid-Lösung versetzt. Nach dem Umschütteln werden 10,0 ml 0,25 M-Natriummonohydrogenphosphat-Lösung zugesetzt, die Lösung wird anschließend mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt (Referenzlösung).

5,0 ml Dithizon-Lösung ³⁾ werden mit 5,0 ml Referenzlösung 2 min lang geschüttelt. 5,0 ml Dithizon-Lösung I werden anteilsweise mit der Untersuchungslösung versetzt und jeweils eine min lang geschüttelt. Es müssen mindestens 5,0 ml Untersuchungslösung zugesetzt werden, bis die Chloroformschicht der Untersuchungslösung die gleiche Färbung erreicht wie die Chloroformschicht der Referenzlösung.

Etherlösliche Verunreinigungen: höchstens 0,8 Prozent.

0,50 g Substanz werden mit 20,0 ml Ether 10 min lang geschüttelt und filtriert. Der Rückstand wird erneut mit 5,0 ml Ether geschüttelt und filtriert. Die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird bei 100 °C bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Verhalten gegen Schwefelsäure

80 mg Substanz werden in 2,00 ml Schwefelsäure gelöst. Die Lösung darf nach 5 min nicht stärker gefärbt sein als die Farbstandard-Lösung GG (AB., Methode I).

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 0,5 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Gehaltsbestimmung

0,500 g Substanz werden in einem Kjeldahlkolben mit 5 ml Schwefelsäure nach tropfenweisem Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % m/m) so lange zum Sieden erhitzt, bis die Lösung farblos ist. Nach dem Erkalten wird die Mischung vorsichtig mit 50 ml Wasser verdünnt und tropfenweise Kaliumpermanganat-Lösung bis zur bleibenden Rosafärbung zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf mindestens 15 °C wird mit wenig Eisen(II)-sulfat entfärbt und nach Zusatz von 5,0 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur bräunlichroten Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung entspricht 10,03 mg Hg²⁺ bzw. 20,24 mg C₉H₉HgNaO₂S.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent sind eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, sterile Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Die Lösung ist isotonisch und hat einen pH-Wert zwischen 4,0 und 5,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Atropinsulfat

0,1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 0,2 ml rauchender Salpetersäure befeuchtet und erneut eingedampft. Der erkaltete, gelbliche Rückstand wird in 2 ml Aceton gelöst. Auf Zusatz von 0,2 ml ethanolischer 0,5 N-Kaliumhydroxid-Lösung entsteht eine Violettfärbung.

1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent gibt die Identitätsreaktion auf Sulfat (AB.).

¹⁾ 50 mg Bromthymolblau werden in 4 ml 0,02 N-Natriumhydroxid-Lösung und 20 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 100 ml verdünnt.

²⁾ 8,50 ml einer 0,1prozentigen, wäßrigen Lösung von Quecksilber(II)-chlorid werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. 1 ml entspricht 25 µg Hg²⁺
Bei Bedarf frisch herstellen.

³⁾ 1,00 ml Dithizon-Lösung wird mit Chloroform zu 50,0 ml verdünnt.
Bei Bedarf frisch herstellen.

Dünnschichtchromatographie (AB.): Die Prüfung erfolgt unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G.

Untersuchungslösung: 1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent wird mit 1 ml Methanol verdünnt.

Referenzlösung: 25 mg eines als Standard geeigneten Atropinsulfats werden in einer Mischung aus 2,5 ml Wasser und 2,5 ml Methanol gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 5 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung aus 3 Volumteilen Wasser, 4 Volumteilen Ammoniak-Lösung 26 % und 93 Volumteilen Methanol über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 110 °C (bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruchs) wird die Platte mit verdünntem Dragendorffs-Reagenz sowie nach erneutem Trocknen an der Luft mit Natriumnitrit-Lösung besprüht. Der Hauptfleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in bezug auf Farbe, Größe und Rf-Wert (Lage) dem mit der Referenzlösung erhaltenen Hauptfleck.

Thiomersal

1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent wird in einem Scheidetrichter mit Wasser zu 10 ml verdünnt und nach Zusatz von 1,5 ml Schwefelsäure 10 % und 0,5 ml Dithizon-Lösung ¹⁾ kräftig geschüttelt. Der Zusatz von jeweils 0,5 ml Dithizon-Lösung I wird so oft wiederholt, bis die Chloroformphase nach dem Schütteln schwach grün gefärbt bleibt. Durch Zugabe von einigen Tropfen Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent und erneutes Schütteln wird die Grünfärbung wieder zum Verschwinden gebracht. Man überführt die Chloroformphase in einen zweiten Scheidetrichter, fügt 5 ml Kaliumiodid-Reversionslösung ¹⁾ hinzu und schüttelt 2 min lang. Die nunmehr grün gefärbte Chloroformschicht wird abgetrennt und mit 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % geschüttelt. Das Chloroform färbt sich gelb, während die Wasserphase farblos bleibt.

6.2.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen Atropinsulfat und 80,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Thiomersal.

Bestimmungen

Atropinsulfat

3,00 ml Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent (= a ml) werden mit Wasser zu 20 ml verdünnt und nach Zusatz von 75 ml Chloroform, 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 2,8 ²⁾ und 5 ml Dimethylgelb-Oracetblau-Lösung ³⁾ unter kräftigem Schütteln mit 0,01 M-Natriumdioctylsulfosuccinat-Lösung ⁴⁾ titriert, bis die Farbe der Chloroformphase von Grün nach Rötlichgrau umschlägt (= V_a ml).

Unter gleichen Bedingungen wird eine Bestimmung mit 30,0 mg Atropinsulfat (= b mg) durchgeführt (Verbrauch = V_b ml). Bei beiden Bestimmungen ist auf den gleichen Farbumschlag in der Chloroformphase zu titrieren. Der Gehalt an Atropinsulfat wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{b \times V_a}{a \times V_b \times 10} = \text{Prozent } C_{34}H_{46}N_2O_8 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$$

Thiomersal

Untersuchungslösung: Atropinsulfat-Augentropfen 1 Prozent.

Referenzlösung: 20,0 mg eines als Standard geeigneten Thiomersals werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit Wasser auf 50,0 ml verdünnt.

2,0 ml der Untersuchungs- bzw. der Referenzlösung werden in einem Scheidetrichter mit 8 ml 1N-Schwefelsäure und 10 ml Dithizon-Lösung I ⁵⁾ versetzt und 3 min lang kräftig geschüttelt. Die abgetrennte Chloroformphase wird in einem zweiten Scheidetrichter mit einer Mischung aus 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % und 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend überführt man die Chloroformphase in einen dritten Scheidetrichter, fügt 10 ml Schwefelsäure 10 % hinzu und schüttelt nochmals aus. Die Chloroformschicht wird in einem mit Schliffstopfen verschlossenen Zentrifugenglas 3 min lang zentrifugiert. Zur Herstellung einer Kompensationslösung werden anstelle der Untersuchungslösung 2,0 ml Wasser, wie beschrieben, behandelt.

Die Absorption der klaren Lösung wird sofort im Absorptionsmaximum bei etwa 475 nm gegen die Kompensationslösung gemessen.

¹⁾ 2,00 g Kaliumhydrogenphthalat und 6,00 g Kaliumiodid werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Bei Bedarf frisch herstellen.

²⁾ 0,550 g Natriumacetat werden in 80 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 15,5 ml wasserfreier Essigsäure mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Der pH-Wert der Pufferlösung muß 2,6 bis 3,0 betragen.

³⁾ 10,0 mg Dimethylgelb und 10,0 mg Oracetblau B werden in 300,0 ml Chloroform gelöst.

⁴⁾ 4,50 g Natriumdioctylsulfosuccinat werden in 15,0 ml Ethanol gelöst, mit 250 ml warmen Wasser verdünnt und unter öfterem Umschütteln bis zum Entstehen einer klaren Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser zu 1 000,0 ml verdünnt.

⁵⁾ 1,00 ml Dithizon-Lösung wird mit Chloroform zu 50,0 ml verdünnt. Bei Bedarf frisch herstellen.

Der Gehalt an Thiomersal wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{mg Thiomersal pro 100 ml} = \frac{A_U \times e_R \times 200}{A_R \times V_U}$$

A_U = gemessene Absorption der Untersuchungslösung

A_R = gemessene Absorption der Referenzlösung

V_U = Volumen der Untersuchungslösung (ml)

e_R = Einwaage an Thiomersal (g) zur Herstellung der Referenzlösung

6.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende, sterile Augentropfen-Flaschen aus Braunglas mit sterilen Tropfern aus Brombutylkautschuk, Verschlußring und Schutzkappe aus Polypropylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

5899.99.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einträufeln in die Augen.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Nach Anbruch darf der Inhalt höchstens einen Monat lang verwendet werden.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur Pupillenerweiterung für die Refraktometrie; Atropinkur bei Schielkindern; zur Lösung von Akkommodations-
spasmen bei Hyperopie (Weitsichtigkeit); Entzündungen der Hornhaut (Keratitis), Lederhaut (Skleritis), Regen-
bogenhaut (Iritis) sowie von Iris und Ziliarkörper (Iridocyclitis); nach Entfernung der Regenbogenhaut (Iridek-
tomie).

9.2 Gegenanzeigen

Engwinkelglaukom, Allergie gegen Thiomersal.

9.3 Nebenwirkungen

Glaukomauslösung; Akkommodationsstörungen.

Hinweis:

Mögliche systemische Wirkung beachten wie Mundtrockenheit und Abnahme der Schweißdrüsensekretion.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung von Atropin wird durch pilocarpin- oder physostigminhaltige Arzneimittel abgeschwächt oder aufgehoben.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, 3mal täglich 1 bis 2 Tropfen in den Bindehautsack träufeln.

9.6 Warnhinweise

Die Weitstellung der Pupille beginnt nach 10 Minuten und erreicht nach 30 Minuten ihren Maximalwert. Dieser Zustand dauert 2 Tage an und kehrt erst nach 6 bis 7 Tagen zur Norm zurück.

Dieses Arzneimittel beeinflusst auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung, wodurch die Teil-
nahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann.

9.7 Hinweis

Nach Anbruch darf der Inhalt höchstens einen Monat lang verwendet werden.

Lfd. Nr. 187

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent

2 Darreichungsform

Augentropfen

3 Zusammensetzung

Atropinsulfat 1 H ₂ O	2,00 g
Borsäure	1,36 g
2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)	2 mg
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Atropinsulfat, Borsäure und Thiomersal werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird unter aseptischen Bedingungen durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen sterilen Behältnisse filtriert.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,001 bis 1,020 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,336 bis 1,340 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung (AB.): 4,0 bis 5,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 2-(Ethylmercuriothio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal)

C9H9HgNaO2S

M, 404,8

Die Substanz enthält mindestens 97,0 und höchstens 101,0 Prozent C9H9HgNaO2S (404,8), entsprechend mindestens 48,07 und höchstens 50,05 Prozent Hg (200,6), berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Cremerfarbenes, leichtes, kristallines oder mikrokristallines Pulver; schwacher, eigentümlicher Geruch. Die Substanz schmilzt im Bereich von 225 bis 245 °C unter Zersetzung, Kapillarmethode nach AB.

Sie ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol, praktisch unlöslich in Ether und Toluol.

Prüflösung: 2,50 g Substanz werden in Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Prüfung auf Identität

Die Substanz gibt die Identitätsreaktion a) auf Natrium (AB.).

50 mg Substanz werden mit 1 ml Schwefelsäure unter tropfenweisem Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % *m/m*) zum Sieden erhitzt, bis die Mischung farblos ist. Die erkaltete Lösung wird vorsichtig in 2 ml Wasser gegossen. 3 Tropfen dieser Lösung werden auf ein blankes Kupferblech gegeben. Nach kurzer Zeit bildet sich ein grauer Belag, der beim Reiben mit Filtrierpapier silberglänzend wird und beim Erhitzen des Blechs über freier Flamme verschwindet.

10 mg Substanz werden in einem Glühröhrchen mit etwa 100 mg Natrium 30 s lang zum Glühen erhitzt. Das heiße Glühröhrchen wird in ein kleines Becherglas mit 10 ml Wasser gebracht. Nach dem Zerspringen des Glühröhrchens und nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung filtriert. Das Filtrat gibt mit 0,2 ml einer 2,5prozentigen, wäßrigen Lösung von Natriumpentacyanonitrosylferrat(II) eine rotviolette Färbung.

10 ml Prüflösung werden mit 3 ml verdünnter Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Wasser neutral gewaschen und aus Ethanol 70 % umkristallisiert. Die bei 80 °C getrockneten Kristalle haben einen Schmelzpunkt zwischen 108 und 113 °C, Kapillarmethode AB.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß klar (AB., Methode B) und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung B₆ (AB., Methode II).

Alkalisch oder sauer reagierende Verunreinigungen

2,00 ml Prüflösung müssen nach Zusatz von 0,10 ml Bromthymolblau-Lösung ¹⁾ gelb oder grün gefärbt sein und anschließend durch 0,10 ml 0,02 N-Natriumhydroxid-Lösung blau gefärbt werden.

Quecksilber(II)-Ionen: höchstens 0,75 Prozent.

1,00 ml Prüflösung wird mit Wasser zu 10,0 ml verdünnt. 2,00 ml dieser Lösung werden mit 5,0 ml Wasser, 0,5 ml 1 N-Schwefelsäure und 1,00 ml Kaliumiodid-Lösung versetzt und 2mal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden abgetrennt und verworfen. Die wäßrige Phase wird nach Zusatz von 10,0 ml 0,25 M-Natriummonohydrogenphosphat-Lösung mit Wasser zu 25,0 ml verdünnt (Untersuchungslösung).

3,00 ml Quecksilber(II)-chlorid-Lösung ²⁾ werden mit 5,0 ml Wasser, 0,50 ml 1 N-Schwefelsäure und 1,00 ml Kaliumiodid-Lösung versetzt. Nach dem Umschütteln werden 10,0 ml 0,25 M-Natriummonohydrogenphosphat-Lösung zugesetzt, die Lösung wird anschließend mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt (Referenzlösung).

5,0 ml Dithizon-Lösung ³⁾ werden mit 5,0 ml Referenzlösung 2 min lang geschüttelt. 5,0 ml Dithizon-Lösung I werden anteilsweise mit der Untersuchungslösung versetzt und jeweils 1 min lang geschüttelt. Es müssen mindestens 5,0 ml Untersuchungslösung zugesetzt werden, bis die Chloroformschicht der Untersuchungslösung die gleiche Färbung erreicht wie die Chloroformschicht der Referenzlösung.

Etherlösliche Verunreinigungen: höchstens 0,8 Prozent.

0,50 g Substanz werden mit 20,0 ml Ether 10 min lang geschüttelt und filtriert. Der Rückstand wird erneut mit 5,0 ml Ether geschüttelt und filtriert. Die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird bei 100 °C bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Verhalten gegen Schwefelsäure

80 mg Substanz werden in 2,00 ml Schwefelsäure gelöst. Die Lösung darf nach 5 min nicht stärker gefärbt sein als die Farbstandard-Lösung GG (AB., Methode I).

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 0,5 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Gehaltsbestimmung

0,500 g Substanz werden in einem Kjeldahlkolben mit 5 ml Schwefelsäure nach tropfenweisem Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % *m/m*) so lange zum Sieden erhitzt, bis die Lösung farblos ist. Nach dem Erkalten wird die Mischung vorsichtig mit 50 ml Wasser verdünnt und tropfenweise Kaliumpermanganat-Lösung bis zur bleibenden Rosafärbung zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf mindestens 15 °C wird mit wenig Eisen(II)-sulfat entfärbt und nach Zusatz von 5,0 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur bräunlichroten Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung entspricht 10,03 mg Hg²⁺ bzw. 20,24 mg C₉H₉HgNaO₂S.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent sind eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, sterile Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Die Lösung ist isotonisch und hat einen pH-Wert zwischen 4,0 und 5,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Atropinsulfat

0,1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 0,2 ml rauchender Salpetersäure befeuchtet und erneut eingedampft. Der erkaltete, gelbliche Rückstand wird in 2 ml Aceton gelöst. Auf Zusatz von 0,2 ml ethanolischer 0,5 N-Kaliumhydroxid-Lösung entsteht eine Violettfärbung.

1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent gibt die Identitätsreaktion auf Sulfat (AB.).

¹⁾ 50 mg Bromthymolblau werden in 4 ml 0,02 N-Natriumhydroxid-Lösung und 20 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 100 ml verdünnt.

²⁾ 8,50 ml einer 0,1prozentigen, wäßrigen Lösung von Quecksilber(II)-chlorid werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. 1 ml entspricht 25 µg Hg²⁺. Bei Bedarf frisch herstellen.

³⁾ 1,00 ml Dithizon-Lösung wird mit Chloroform zu 50,0 ml verdünnt. Bei Bedarf frisch herstellen.

Dünnschichtchromatographie (AB.): Die Prüfung erfolgt unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G.

Untersuchungslösung: 3 ml Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent wird mit 1 ml Methanol verdünnt.

Referenzlösung: 25 mg eines als Standard geeigneten Atropinsulfats werden in einer Mischung aus 2,5 ml Wasser und 2,5 ml Methanol gelöst.

2,0 ml der Untersuchungs- bzw. der Referenzlösung werden in einem Scheidetrichter mit 8 ml 1N-Schwefelsäure und 10 ml Dithizon-Lösung ¹⁾ versetzt und 3 min lang kräftig geschüttelt. Die abgetrennte Chloroformphase wird in einem zweiten Scheidetrichter mit einer Mischung aus 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % und 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend überführt man die Chloroformphase in einen dritten Scheidetrichter, fügt 10 ml Schwefelsäure 10 % hinzu und schüttelt nochmals aus. Die Chloroformschicht wird in einem mit Schliffstopfen verschlossenen Zentrifugenglas 3 min lang zentrifugiert. Zur Herstellung einer Kompensationslösung werden anstelle der Untersuchungslösung 2,0 ml Wasser, wie beschrieben, behandelt.

Thiomersal

1 ml Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent wird in einem Scheidetrichter mit Wasser zu 10 ml verdünnt und nach Zusatz von 1,5 ml Schwefelsäure 10 % und 0,5 ml Dithizon-Lösung ¹⁾ kräftig geschüttelt. Der Zusatz von jeweils 0,5 ml Dithizon-Lösung ¹⁾ wird so oft wiederholt, bis die Chloroformphase nach dem Schütteln schwach grün gefärbt bleibt. Durch Zugabe von einigen Tropfen Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent und erneutes Schütteln wird die Grünfärbung wieder zum Verschwinden gebracht. Man überführt die Chloroformphase in einen zweiten Scheidetrichter, fügt 5 ml Kaliumiodid-Reversionslösung ²⁾ hinzu und schüttelt 2 min lang. Die nunmehr grün gefärbte Chloroformschicht wird abgetrennt und mit 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % geschüttelt. Das Chloroform färbt sich gelb, während die Wasserphase farblos bleibt.

6.2.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen Atropinsulfat und 80,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Thiomersal.

Bestimmungen

Atropinsulfat

2,00 ml Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent (= a ml) werden mit Wasser zu 20 ml verdünnt und nach Zusatz von 75 ml Chloroform, 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 2,8 ³⁾ und 5 ml Dimethylgelb-Oracetblau-Lösung ⁴⁾ unter kräftigem Schütteln mit 0,01 M-Natriumdiocylsulfosuccinat-Lösung ⁵⁾ titriert, bis die Farbe der Chloroformphase von Grün nach Rötlichgrau umschlägt (= V_a ml).

Unter gleichen Bedingungen wird eine Bestimmung mit 40,0 mg Atropinsulfat (= b mg) durchgeführt (Verbrauch = V_b ml). Bei beiden Bestimmungen ist auf den gleichen Farbumschlag in der Chloroformphase zu titrieren. Der Gehalt an Atropinsulfat wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{b \times V_a}{a \times V_b \times 10} = \text{Prozent } C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$$

Thiomersal

Untersuchungslösung: Atropinsulfat-Augentropfen 2 Prozent.

Referenzlösung: 20,0 mg eines als Standard geeigneten Thiomersals werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit Wasser auf 50,0 ml verdünnt.

2,0 ml der Untersuchungs- bzw. der Referenzlösung werden in einem Scheidetrichter mit 8 ml 1N-Schwefelsäure und 10 ml Dithizon-Lösung ¹⁾ versetzt und 3 min lang kräftig geschüttelt. Die abgetrennte Chloroformphase wird in einem zweiten Scheidetrichter mit einer Mischung aus 5 ml Ammoniak-Lösung 10 % und 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend überführt man die Chloroformphase in einen dritten Scheidetrichter, fügt 10 ml Schwefelsäure 10 % hinzu und schüttelt nochmals aus. Die Chloroformschicht wird in einem mit Schliffstopfen verschlossenen Zentrifugenglas 3 min lang zentrifugiert. Zur Herstellung einer Kompensationslösung werden anstelle der Untersuchungslösung 2,0 ml Wasser, wie beschrieben, behandelt.

Die Absorption der klaren Lösung wird sofort im Absorptionsmaximum bei 475 nm in einer Schichtdicke von 1,000 cm gegen die Kompensationslösung gemessen.

¹⁾ 2,00 g Kaliumhydrogenphthalat und 6,00 g Kaliumiodid werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Bei Bedarf frisch herstellen.

²⁾ 0,550 g Natriumacetat werden in 80 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 15,5 ml wasserfreier Essigsäure mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Der pH-Wert der Pufferlösung muß 2,8 bis 3,0 betragen.

³⁾ 10,0 mg Dimethylgelb und 10,0 mg Oracetblau B werden in 300,0 ml Chloroform gelöst.

⁴⁾ 4,50 g Natriumdiocylsulfosuccinat werden in 15,0 ml Ethanol gelöst, mit 250 ml warmen Wasser verdünnt und unter öfterem Umschütteln bis zum Entstehen einer klaren Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser zu 1 000,0 ml verdünnt.

⁵⁾ 1,00 ml Dithizon-Lösung wird mit Chloroform zu 50,0 ml verdünnt. Bei Bedarf frisch herstellen.

Der Gehalt an Thiomersal wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{mg Thiomersal pro 100 ml} = \frac{A_U \times e_R \times 200}{A_R \times V_U}$$

A_U = gemessene Absorption der Untersuchungslösung

A_R = gemessene Absorption der Referenzlösung

V_U = Volumen der Untersuchungslösung (ml)

e_R = Einwaage an Thiomersal (g) zur Herstellung der Referenzlösung

326 86

6.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende, sterile Augentropfen-Flaschen aus Braunglas mit sterilen Tropfern aus Brombutylkautschuk, Verschlussring und Schutzkappe aus Polypropylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

5899.98.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einträufeln in die Augen.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Nach Anbruch darf der Inhalt höchstens einen Monat lang verwendet werden.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur Pupillenerweiterung für die Refraktometrie; Atropinkur bei Schielkindern; zur Lösung von Akkommodationskrämpfen bei Hyperopie (Weitsichtigkeit); Entzündungen der Hornhaut (Keratitis), Lederhaut (Skleritis), Regenbogenhaut (Iritis) sowie von Iris und Ziliarkörper (Iridocyclitis); nach Entfernung der Regenbogenhaut (Iridektomie).

9.2 Gegenanzeigen

Engwinkelglaukom, Allergie gegen Thiomersal.

9.3 Nebenwirkungen

Glaukomauslösung; Akkommodationsstörungen.

Hinweis:

Mögliche systemische Wirkung beachten wie Mundtrockenheit und Abnahme der Schweißdrüsensekretion.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung von Atropin wird durch pilocarpin- oder physostigminhaltige Arzneimittel abgeschwächt oder aufgehoben.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, 3mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack träufeln.

9.6 Warnhinweise

Die Weitstellung der Pupille beginnt nach 10 Minuten und erreicht nach 30 Minuten ihren Maximalwert. Dieser Zustand dauert 2 Tage an und kehrt erst nach 6 bis 7 Tagen zur Norm zurück.

Dieses Arzneimittel beeinflusst auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Seheleistung, wodurch die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann.

9.7 Hinweis

Nach Anbruch darf der Inhalt höchstens einen Monat lang verwendet werden.

Lfd. Nr. 188

Acetat-Hämodialyse-Konzentrate

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Acetat-Hämodialyse-Konzentrat

2 **Darreichungsform**

Hämodialysekonzentrat

3 **Zusammensetzung**

Acetat-Hämodialyse-Konzentrate müssen so zusammengesetzt sein, daß nach vorgegebener Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität die wirksamen Bestandteile in folgenden Bandbreiten enthalten sind:

Natriumchlorid	75 bis 130 mmol/l
Natriumacetat	25 bis 45 mmol/l
Kaliumchlorid	0 bis 4,5 mmol/l
Calciumchlorid	0 bis 2,5 mmol/l
Magnesiumchlorid	0 bis 2,5 mmol/l
Glucose	0 bis 6 g/l

Die Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß innerhalb der folgenden Bandbreiten liegen:

Na ⁺	120 bis 155 mmol/l
K ⁺	0 bis 4,5 mmol/l
Ca ⁺⁺	0 bis 2,5 mmol/l
Mg ⁺⁺	0 bis 2,5 mmol/l
Cl ⁻	90 bis 130 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	25 bis 45 mmol/l
Glucose	0 bis 6 g/l

4 **Herstellungsvorschrift**

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen

Natriumchlorid,
ggf. Kaliumchlorid,
ggf. Calciumchlorid 2 H₂O,
ggf. Magnesiumchlorid 6 H₂O,
Natriumacetat 3 H₂O und
ggf. Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke

werden in gereinigtem Wasser gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird über geeignete Filter mit max. 50 µm Porenweite in die vorgesehenen Behältnisse filtriert.

5 **Inprozeß-Kontrollen**

Überprüfung

- des Chloridgehalts (nach vorgegebener Verdünnung; Bestimmung nach 6.2.4): 97,0 bis 103,0 Prozent der deklarierten Menge,
- des pH-Wertes (nach vorgegebener Verdünnung, AB.; entsprechend der Zusammensetzung),
- der relativen Dichte (AB.): 99,7 bis 100,3 Prozent des Sollwertes.

6 **Eigenschaften und Prüfungen**6.1 **Ausgangsstoffe**6.1.1 **Natriumchlorid**

Zusätzliche Prüfungen:

Reinheitsprüfung auf Kalium (AB.): höchstens 0,1 Prozent.

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.2 Kaliumchlorid

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 1,0 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.3 Calciumchlorid 2 H₂O

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 1,0 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.4 Magnesiumchlorid 6 H₂O

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 1,0 ppm.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.5 Natriumacetat 3 H₂O

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von 1 N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.6 Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von 0,005 N-Natriumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

6.1.7 Gereinigtes Wasser

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,01 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 400 ml gereinigtes Wasser werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Acetat-Hämodialyse-Konzentrate sind klare Lösungen mit leichtem Geruch nach Essigsäure. Glucosefreie Konzentrate sind farblos, Konzentrate mit Glucose farblos bis schwach gelblich gefärbt.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Natrium

Nach der Zugabe von 4 ml Kaliumhexahydroxoantimonat(V)-Lösung zu der ca. 100 mg Natrium enthaltenden Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat entsteht ein weißer, kristalliner Niederschlag.

Kalium

Die ca. 40 mg Kalium enthaltende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird mit Wasser zu 30 ml verdünnt. Nach Zugabe von 1 ml Essigsäure 12 % wird mit 1 ml einer frisch hergestellten 10prozentigen Lösung von Natriumhexanitrocobaltat versetzt. Es entsteht sofort ein gelber oder orangegelber Niederschlag.

Calcium

Die ca. 0,04 mg Calcium enthaltende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird nacheinander mit 0,5 ml einer 0,2prozentigen Lösung von Glyoxalbishydroxylanil in Ethanol 96 %, 0,2 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % und 0,2 ml Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Wird mit 2 ml Chloroform geschüttelt und 2 ml Wasser zugefügt, so färbt sich die Chloroformschicht rot.

Magnesium

Zu 0,1 ml Titangelb-Lösung werden nacheinander 10 ml Wasser, die ca. 2 mg Magnesium enthaltende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat und 1 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Die Lösung färbt sich rosa.

Chlorid

Die ca. 10 mg Chlorid enthaltende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird mit Wasser zu 2 ml verdünnt. Nach dem Ansäuern mit 1 ml Salpetersäure 12,5 % wird 1 ml 4,25prozentige Silbernitrat-Lösung zugegeben, geschüttelt und bei abgedunkeltem Licht stengelassen. Es entsteht ein weißer, sich zusammenballender Niederschlag. Nach dem Zentrifugieren wird der Niederschlag dreimal mit 1 ml Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in 2 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml Ammoniak-Lösung 17 % versetzt. Nach mehrfachem Umschütteln löst sich der Niederschlag.

Acetat

Acetat-Hämodialyse-Konzentrate ohne Glucose

Die ca. 30 mg Acetat enthaltende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird mit 3 ml Wasser, 0,25 ml Lanthannitrat-Lösung, 0,1 ml 0,1 N-Iodlösung und 0,05 ml Ammoniak-Lösung 3,5 % versetzt. Bei vorsichtigem Erhitzen entsteht innerhalb weniger Minuten eine dunkelblaue Färbung oder ein blauer Niederschlag.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

Acetat-Hämodialyse-Konzentrate mit Glucose

Die ca. 70 mg Acetat enthaltende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird mit 4 ml Wasser und 1 ml etwa 0,4 M Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Es entsteht eine tiefrote oder dunkelbraune Färbung; bei nachfolgendem Erhitzen scheidet sich ein rot- bis dunkelbrauner Niederschlag ab.

Glucose

Die Mischung aus 0,1 ml Acetat-Hämodialyse-Konzentrat und 3 ml Wasser färbt Glucoseoxidase-Reagenz-papier innerhalb weniger Minuten.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Entnehmbares Volumen

Wenn das Hämodialysekonzentrat in ein Behältnis abgefüllt ist, dessen gesamter Inhalt für eine Anwendung verdünnt werden soll, ist folgende Prüfung durchzuführen: Die abgefüllte Einheit wird gewogen, der Inhalt sorgfältig entleert und deren relative Dichte (AB.) bestimmt, das leere Behältnis gewogen und das Volumen der Lösung errechnet, wobei deren relative Dichte und Temperatur berücksichtigt werden. Das Behältnis muß mindestens das in der Kennzeichnung deklarierte Volumen und darf höchstens 104 Prozent dieses Volumens enthalten.

Prüfung auf Sterilität

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als steril gekennzeichnet ist.

Prüfung

entsprechend AB.: Membranfilter-Methode.

Prüfung und Pyrogene

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als pyrogenfrei gekennzeichnet ist.

Prüfung

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht des mit Wasser für Injektionszwecke auf Isotonie gebrachten Acetat-Hämodialyse-Konzentrats werden injiziert.

Prüfung auf Aluminium

Der Höchstgehalt an Aluminium im Konzentrat ist so zu begrenzen, daß die Aluminiumkonzentration in der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung zum Zeitpunkt ihrer Zubereitung um höchstens 10 µg/l erhöht wird.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Glucosehaltige Acetat-Hämodialyse-Konzentrate dürfen nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung, bestehend aus 0,25 ml Farbreferenz-Lösung BG (AB.) und 9,75 ml Salzsäure (1 Prozent).

6.2.4 Gehalt

Natrium

97,5 bis 102,5 Prozent der deklarierten Menge an Natrium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode II).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge des Acetat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

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

Natrium-Lösung (200 ppm Na⁺)

0,509 g Natriumchlorid werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 10 verdünnt. Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Natriumgehalt (Na⁺) in Gramm je Liter berechnet.

Kalium

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Kalium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge des Acetat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt. Zu 100 ml der Verdünnung werden 10 ml einer 2,2prozentigen Lösung von Natriumchlorid hinzugefügt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Kalium-Lösung (100 ppm K^+) hergestellt. Zu 100 ml jeder Referenzlösung werden 10 ml einer 2,2prozentigen Lösung von Natriumchlorid hinzugefügt.

Kalium-Lösung (100 ppm K^+)

0,446 g Kaliumsulfat werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 20 verdünnt. Die Absorption wird bei 766,5 nm bestimmt unter Verwendung einer Kalium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Kaliumgehalt (K^+) in Gramm je Liter berechnet.

Calcium

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Calcium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge des Acetat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Calcium-Lösung (400 ppm Ca^{2+}) hergestellt.

Calcium-Lösung (400 ppm Ca^{2+})

1,00 g Calciumcarbonat wird in 23 ml 1 N-Salzsäure gelöst. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Vor Gebrauch wird diese Lösung mit destilliertem Wasser 1 : 10 verdünnt.

Die Absorption wird bei 422,7 nm bestimmt unter Verwendung einer Calcium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Calciumgehalt (Ca^{2+}) in Gramm je Liter berechnet.

Magnesium

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Magnesium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge des Acetat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Magnesium-Lösung (100 ppm Mg^{2+}) hergestellt.

Magnesium-Lösung (100 ppm Mg^{2+})

1,01 g Magnesiumsulfat 7 H_2O werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 10 verdünnt.

Die Absorption wird bei 285,2 nm bestimmt unter Verwendung einer Magnesium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Magnesiumgehalt (Mg^{2+}) in Gramm je Liter berechnet.

Chlorid

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Chlorid.

Bestimmung

Eine 60,0 mg Chlorid entsprechende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird mit Wasser zu 50 ml verdünnt.

Nach Zusatz von 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Dibutylphthalat wird geschüttelt und mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung unter Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammonium-eisen(III)-sulfat-Lösung bis zur rötlichen Gelbfärbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Chloridgehalt (Cl^-) in Gramm je Liter berechnet.

Acetat

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Acetat.

Bestimmung

5,0 ml Acetat-Hämodialyse-Konzentrat werden mit 20,0 ml 1 N-Salzsäure und 25 ml Wasser versetzt und anschließend mit Hilfe der Potentiometrie (AB.) mit 1 N-Natriumhydroxid-Lösung bis zum zweiten Äquivalenzpunkt titriert.

1 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung entspricht 59,04 mg Acetat.

Berechnung

$$\text{Gramm Acetat je Liter Konzentrat} = \frac{(n_2 - n_1) \times 59,04}{5}$$

n_1 = Verbrauch in ml bis zum ersten Äquivalenzpunkt

n_2 = Verbrauch in ml bis zum zweiten Äquivalenzpunkt

Glucose

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Glucose.

Bestimmung

Eine 5,00 g wasserfreier Glucose entsprechende Menge Acetat-Hämodialyse-Konzentrat wird nach Zusatz von 2 ml Ammoniak-Lösung 10 % mit Wasser zu 200,0 ml verdünnt. Nach 30 min wird die optische Drehung (AB.) gemessen.

Unter Berücksichtigung der relativen Dichte (AB.) ist zur Berechnung des Glucosegehaltes die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$ zugrunde zu legen.

$$\text{Gramm Glucose je Liter Konzentrat} = \frac{200\,000 \times \alpha \times \rho}{e \times l \times 52,6}$$

α = Drehungswinkel, gemessen bei 20 °C ($\pm 0,5^\circ$ C)

ρ = relative Dichte des Konzentrats

e = Einwaage an Konzentrat in Gramm

l = Länge des Polarimeterrohres in Dezimetern

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Behältnisse und Verschlüsse aus Polyethylen, Dichtungsmaterial aus Chlorbutyl- oder Brombutylgummi, Polyvinylchlorid oder Polyethylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zusammensetzung (wirksame Bestandteile)

8.1.1 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

1 000 ml Acetat-Hämodialyse-Konzentrat enthalten:

Natriumchlorid	... g
ggf. Kaliumchlorid	... g
ggf. Calciumchlorid 2 H ₂ O	... g
ggf. Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	... g
Natriumacetat 3 H ₂ O	... g
ggf. Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke	... g
entsprechend wasserfreie Glucose	... g

8.1.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung

1 l Acetat-Hämodialyse-Konzentrat + ... l Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage) ergeben eine gebrauchsfertige Hämodialyselösung mit folgender Elektrolytkonzentration:

Na ⁺	... mmol/l
ggf. K ⁺	... mmol/l
ggf. Ca ⁺⁺	... mmol/l
ggf. Mg ⁺⁺	... mmol/l
Cl ⁻	... mmol/l
CH ₃ COO ⁻	... mmol/l
ggf. Glucose	... g/l

8.2 Zulassungsnummer

1739.99.99

8.3 Art der Anwendung

Zur extrakorporalen Acetat-Hämodialyse oder Acetat-Hämodiafiltration nach Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage).

8.4 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nur nach vorgegebener Verdünnung anzuwenden.

Acetat-Hämodialyse-Konzentrat erst unmittelbar vor Anwendung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage) verdünnen.

Die Verdünnung des Acetat-Hämodialyse-Konzentrats muß exakt überwacht werden.

Nur klare Lösung verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

Die theoretische Osmolarität der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung beträgt ... mOsm/l.

Im Wasser für die Verdünnung enthaltene Ionen müssen zum Ionengehalt der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung addiert werden.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Zusammensetzung (wirksame Bestandteile)

9.1.1 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

1 000 ml Acetat-Hämodialyse-Konzentrat enthalten:

Natriumchlorid	...	g
ggf. Kaliumchlorid	...	g
ggf. Calciumchlorid 2 H ₂ O	...	g
ggf. Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	...	g
Natriumacetat 3 H ₂ O	...	g
ggf. Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke	...	g
entsprechend wasserfreie Glucose	...	g

9.1.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung

1 l Acetat-Hämodialyse-Konzentrat + ... l Wasser geeigneter Qualität ergeben eine gebrauchsfertige Hämodialyselösung mit folgender Elektrolytkonzentration:

Na ⁺	...	mmol/l
ggf. K ⁺	...	mmol/l
ggf. Ca ⁺⁺	...	mmol/l
ggf. Mg ⁺⁺	...	mmol/l
Cl ⁻	...	mmol/l
CH ₃ COO ⁻	...	mmol/l
ggf. Glucose	...	g/l

Geeignetes Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen sollte vorzugsweise frisch destilliertes, unter sterilen Kautelen erhaltenes Wasser sein.

Gereinigtes Wasser (Aqua purificata) kann auch verwendet werden, wenn dieses den mikrobiologischen Anforderungen von Trinkwasser entspricht und den unten angegebenen Empfehlungen Rechnung trägt. Wenn das Wasser demineralisiert wird, ist besonders auf Pyrogene zu achten.

Auch Trinkwasser kann unter Umständen zur Herstellung von verdünnten Hämodialyselösungen verwendet werden, wenn unter gewissen Bedingungen kein destilliertes Wasser oder gereinigtes Wasser geringer Keimzahl zur Verfügung steht. Die chemische Zusammensetzung des Trinkwassers variiert erheblich von einer Region zur anderen, darum ist vorher eine chemische Analyse durchzuführen, damit die Zusammensetzung der konzentrierten Hämodialyselösung mit Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Chloridionen so korrigiert werden kann, daß die gebrauchsfertige Zusammensetzung der verdünnten Lösung der medizinischen Vorschrift entspricht.

Wenn Trinkwasser verwendet wird, ist es notwendig, daß die Acidität oder die Alkalinität und die höchstzulässigen Gehalte an Nitraten, Nitriten, Ammonium, Schwermetallen und oxidierbaren Substanzen die in der Monographie „Gereinigtes Wasser“ zugelassenen Werte nicht übersteigen.

Wird gereinigtes Wasser oder Trinkwasser verwendet, besonders für wiederholte Hämodialyse, ist es notwendig, eine eventuelle Anwesenheit von im allgemeinen als Spuren vorhandenen Rückständen aus der Wasseraufbereitung oder von chemischen Elementen zu berücksichtigen.

Es ist im einzelnen empfehlenswert, die Mengen an Aluminium, Zinn, Quecksilber, Zink, Fluoriden, Phosphaten und Sulfaten im verwendeten Wasser in Betracht zu ziehen, wobei für Aluminium eine Höchstkonzentration von 10 µg/l nicht überschritten werden sollte. Das für die Hämodialyse verwendete Wasser soll kein freies Chlor oder Ozon enthalten.

9.2 Anwendungsgebiete

- Akutes Nierenversagen
- Chronisches Nierenversagen
- Überwässerung
- Vergiftungen
- Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts und Elektrolytstatus
- Einstellung der Blut- bzw. Plasma- und Körpertemperatur

9.3 Gegenanzeigen

- Acetatverwertungsstörung
- Hyperkaliämie
(nur kaliumhaltige Hämodialysekonzentrate)
- Hypokaliämie
(nur kaliumfreie Hämodialysekonzentrate)
- Unbeherrschbare Gerinnungsstörungen

Bei labilen Kreislauf- und Blutdruckverhältnissen kann evtl. ein anderes extrakorporales Behandlungsverfahren angezeigt sein.

9.4 Nebenwirkungen

Bei der Hämodialyse sind Nebenwirkungen wie Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe möglich.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, wird Acetat-Hämodialyse-Konzentrat mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung) im Verhältnis . . . (hier ist vom Hersteller eine Angabe zu machen) gemischt.

Im Wasser für die Verdünnung enthaltene Ionen müssen zum Ionengehalt der verdünnten Lösung addiert werden.

9.6 Art und Dauer der Anwendung

Zur extrakorporalen Acetat-Hämodialyse oder zur Acetat-Hämodiafiltration nach Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung).

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten.

9.7 Hinweise

Acetat-Hämodialyse-Konzentrat erst unmittelbar vor Anwendung mit Wasser von geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung) verdünnen.

Die Verdünnung des Acetat-Hämodialyse-Konzentrats muß exakt überwacht werden.

Nur klare Lösungen verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

Lfd. Nr. 189

Saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat

2 Darreichungsform

Hämodialysekonzentrat

3 Zusammensetzung

- 3.1 Saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate müssen so zusammengesetzt sein, daß nach vorgegebener Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität die wirksamen Bestandteile in folgenden Bandbreiten enthalten sind:

Natriumchlorid	70 bis 130 mmol/l
Kaliumchlorid	0 bis 4,5 mmol/l
Calciumchlorid	0 bis 2,5 mmol/l
Magnesiumchlorid	0 bis 2,5 mmol/l
Eisessig	1 bis 4 mmol/l
Glucose	0 bis 6 g/l

- 3.2 Die Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß innerhalb der folgenden Bandbreiten liegen:

Na ⁺	120 bis 155 mmol/l
K ⁺	0 bis 4,5 mmol/l
Ca ⁺⁺	0 bis 2,5 mmol/l
Mg ⁺⁺	0 bis 2,5 mmol/l
Cl ⁻	90 bis 130 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	1 bis 6 mmol/l
HCO ₃ ⁻	20 bis 45 mmol/l
Glucose	0 bis 6 g/l

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen

Natriumchlorid,
ggf. Kaliumchlorid,
ggf. Calciumchlorid 2 H₂O,
ggf. Magnesiumchlorid 6 H₂O,
Eisessig und
ggf. Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke

werden in gereinigtem Wasser gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird über geeignete Filter mit max. 50 µm Porenweite in die vorgesehenen Behältnisse filtriert.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- des Chloridgehalts (nach vorgegebener Verdünnung; Bestimmung nach 6.2.4): 97,0 bis 103,0 Prozent der deklarierten Menge,
- des pH-Wertes (nach vorgegebener Verdünnung, AB.; entsprechend der Zusammensetzung),
- der relativen Dichte (AB.): 99,7 bis 100,3 Prozent des Sollwertes.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Natriumchlorid

Zusätzliche Prüfungen:

Reinheitsprüfung auf Kalium (AB.): höchstens 0,1 Prozent.

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.2 Kaliumchlorid

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 1,0 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.3 Calciumchlorid 2 H₂O

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 1,0 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.4 Magnesiumchlorid 6 H₂O

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 1,0 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.5 Eisessig

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 40 % auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.6 Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von 0,005 N-Natriumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.7 Gereinigtes Wasser

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,01 ppm.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

Bestimmung

626 36

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 400 ml gereinigtes Wasser werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate sind klare Lösungen mit leichtem Geruch nach Essigsäure. Glucosefreie saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate sind farblos, saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate mit Glucose farblos bis schwach gelblich gefärbt.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Natrium

Nach der Zugabe von 4 ml Kaliumhexahydroxoantimonat(V)-Lösung zu der ca. 100 mg Natrium enthaltenden Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats entsteht ein weißer, kristalliner Niederschlag.

Kalium

Die ca. 40 mg Kalium enthaltende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser zu 30 ml verdünnt und mit 1 ml einer frisch hergestellten 10prozentigen Lösung von Natriumhexanitrocobaltat versetzt. Es entsteht sofort ein gelber oder orange-gelber Niederschlag.

Calcium

Die ca. 0,04 mg Calcium enthaltende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird nacheinander mit 0,5 ml einer 0,2prozentigen Lösung von Glyoxalbishydroxyanil in Ethanol 96 %, 0,2 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % und 0,2 ml Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Wird mit 2 ml Chloroform geschüttelt und 2 ml Wasser zugefügt, so färbt sich die Chloroformschicht rot.

Magnesium

Zu 0,1 ml Titangelb-Lösung werden nacheinander 10 ml Wasser, die ca. 2 mg Magnesium enthaltende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats und 2 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Die Lösung färbt sich rosa.

Chlorid

Die ca. 10 mg Chlorid enthaltende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser zu 2 ml verdünnt. Nach dem Ansäuern mit 1 ml Salpetersäure 12,5 % wird 1 ml 4,25prozentige Silbernitrat-Lösung zugegeben, geschüttelt und bei abgedunkeltem Licht stengelassen. Es entsteht ein weißer, sich zusammenballender Niederschlag. Nach dem Zentrifugieren wird der Niederschlag dreimal mit 1 ml Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in 2 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml Ammoniak-Lösung 17 % versetzt. Nach mehrfachem Umschütteln löst sich der Niederschlag.

Acetat

Die ca. 50 mg Acetat enthaltende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird nacheinander mit 2 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung, 2 ml Wasser und 1 ml etwa 0,4 M Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Es bildet sich sofort ein rot- bis dunkelbrauner Niederschlag.

Glucose

Die Mischung aus 0,1 ml saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat und 3 ml Wasser färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier innerhalb weniger Minuten.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Entnehmbares Volumen

Wenn das Hämodialysekonzentrat in ein Behältnis abgefüllt ist, dessen gesamter Inhalt für eine Anwendung verdünnt werden soll, ist folgende Prüfung durchzuführen: Die abgefüllte Einheit wird gewogen, der Inhalt sorgfältig entleert und deren relative Dichte (AB.) bestimmt, das leere Behältnis gewogen und das Volumen der Lösung errechnet, wobei deren relative Dichte und Temperatur berücksichtigt werden. Das Behältnis muß mindestens das in der Kennzeichnung deklarierte Volumen und darf höchstens 104 Prozent dieses Volumens enthalten.

Prüfung auf Sterilität

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als steril gekennzeichnet ist.

Prüfung

entsprechend AB.: Membranfilter-Methode.

Prüfung auf Pyrogene

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als pyrogenfrei gekennzeichnet ist.

Prüfung

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht des mit Wasser für Injektionszwecke auf Isotonie gebrachten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats werden injiziert.

Prüfung auf Aluminium

Der Höchstgehalt an Aluminium im Konzentrat ist so zu begrenzen, daß die Aluminiumkonzentration in der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung zum Zeitpunkt ihrer Zubereitung um höchstens 10 µg/l erhöht wird.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Glucosehaltige saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate dürfen nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung, bestehend aus 0,25 ml Farbreferenz-Lösung BG (AB.) und 9,75 ml Salzsäure (1 Prozent).

6.2.4 Gehalt

Natrium

97,5 bis 102,5 Prozent der deklarierten Menge an Natrium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode II).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

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

Natrium-Lösung (200 ppm Na⁺)

0,509 g Natriumchlorid werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 10 verdünnt. Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Natriumgehalt (Na⁺) in Gramm je Liter berechnet.

Kalium

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Kalium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt. Zu 100 ml der Verdünnung werden 10 ml einer 2,2prozentigen Lösung von Natriumchlorid hinzugefügt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Kalium-Lösung (100 ppm K⁺) hergestellt. Zu 100 ml jeder Referenzlösung werden 10 ml einer 2,2prozentigen Lösung von Natriumchlorid hinzugefügt.

Kalium-Lösung (100 ppm K⁺)

0,446 g Kaliumsulfat werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 20 verdünnt. Die Absorption wird bei 766,5 nm bestimmt unter Verwendung einer Kalium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Kaliumgehalt (K⁺) in Gramm je Liter berechnet.

Calcium

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Calcium.

526 86

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Calcium-Lösung (400 ppm Ca^{2+}) hergestellt.

Calcium-Lösung (400 ppm Ca^{2+})

1,00 g Calciumcarbonat wird in 23 ml 1 N-Salzsäure gelöst. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Vor Gebrauch wird diese Lösung mit destilliertem Wasser 1 : 10 verdünnt.

Die Absorption wird bei 422,7 nm bestimmt unter Verwendung einer Calcium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Calciumgehalt (Ca^{2+}) in Gramm je Liter berechnet.

Magnesium

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Magnesium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Magnesium-Lösung (100 ppm Mg^{2+}) hergestellt.

Magnesium-Lösung (100 ppm Mg^{2+})

1,01 g Magnesiumsulfat 7 H_2O werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 10 verdünnt.

Die Absorption wird bei 285,2 nm bestimmt unter Verwendung einer Magnesium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Magnesiumgehalt (Mg^{2+}) in Gramm je Liter berechnet.

Chlorid

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Chlorid.

Bestimmung

Eine 60,0 mg Chlorid entsprechende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser zu 50 ml verdünnt. Nach Zusatz von 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Dibutylphthalat wird geschüttelt und mit 0,1 N-Ammoniumthio-cyanat-Lösung unter Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung bis zur rötlichen Gelbfärbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Chloridgehalt (Cl^-) in Gramm je Liter berechnet.

Acetat

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Acetat.

Bestimmung

50,0 ml des sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats werden mit 0,5 N-Natriumhydroxid-Lösung unter Zusatz von 0,1 ml Phenolphthalein-Lösung titriert.

1 ml 0,5 N-Natriumhydroxid-Lösung entspricht 29,522 mg Acetat.

Der Acetatgehalt (CH_3COO^-) wird in Gramm je Liter berechnet.

Glucose

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Glucose.

Bestimmung

Eine 5,00 g wasserfreie Glucose entsprechende Menge sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird nach Zusatz von 2 ml Ammoniak-Lösung 10 % mit Wasser zu 200,0 ml verdünnt. Nach 30 min wird die optische Drehung (AB.) der Lösung gemessen.

Unter Berücksichtigung der relativen Dichte (AB.) ist zur Berechnung des Glucosegehalts die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$ zugrunde zu legen.

$$\text{Gramm Glucose je Liter Konzentrat} = \frac{200\,000 \times \alpha \times \rho}{e \times l \times 52,6}$$

α = Drehungswinkel, gemessen bei 20 °C ($\pm 0,5$ °C)

ρ = relative Dichte des Konzentrats

e = Einwaage an Konzentrat in Gramm

l = Länge des Polarimeterrohres in Dezimetern

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Behältnisse und Verschlüsse aus Polyethylen, Dichtungsmaterial aus Chlorbutyl- oder Brombutylgummi, Polyvinylchlorid oder Polyethylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zusammensetzung (wirksame Bestandteile)

8.1.1 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

1 000 ml saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat enthalten:

Natriumchlorid	... g
ggf. Kaliumchlorid	... g
ggf. Calciumchlorid 2 H ₂ O	... g
ggf. Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	... g
Eisessig	... g
ggf. Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke	... g
entsprechend wasserfreie Glucose	... g

8.1.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung

... l saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat (hier ist der Eigenname aufzuführen) + ... l Wasser geeigneter Qualität (siehe Packungsbeilage) + ... l basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat (hier ist der Eigenname aufzuführen) ergeben eine gebrauchsfertige Hämodialyselösung mit folgender Elektrolytkonzentration:

Na ⁺	... mmol/l
ggf. K ⁺	... mmol/l
ggf. Ca ⁺⁺	... mmol/l
ggf. Mg ⁺⁺	... mmol/l
Cl ⁻	... mmol/l
CH ₃ COO ⁻	... mmol/l
HCO ₃ ⁻	... mmol/l
ggf. Glucose	... g/l

8.2 Zulassungsnummer

1749.99.99

8.3 Art der Anwendung

Zur extrakorporalen Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration; nur in Kombination mit basischem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat ... (hier ist der Eigenname aufzuführen) nach vorgegebener Verdünnung.

In der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß vor ihrer Anwendung eine Gasanalyse nach einer geeigneten Methode durchgeführt werden.

8.4 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Saures und basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat sollen erst unmittelbar vor Anwendung verdünnt werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überwacht werden.

Nur klare Lösungen verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Zusammensetzung (wirksame Bestandteile)

9.1.1 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

1 000 ml saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat enthalten:

Natriumchlorid	... g
ggf. Kaliumchlorid	... g
ggf. Calciumchlorid 2 H ₂ O	... g
ggf. Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	... g
Eisessig	... g
ggf. Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke	... g
entsprechend wasserfreie Glucose	... g

9.1.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung

... l saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat (hier ist der Eigenname aufzuführen) + ... l Wasser geeigneter Qualität + ... l basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat (hier ist der Eigenname aufzuführen) ergeben eine gebrauchsfertige Hämodialyselösung mit folgender Elektrolytkonzentration:

Na ⁺	... mmol/l
ggf. K ⁺	... mmol/l
ggf. Ca ⁺⁺	... mmol/l
ggf. Mg ⁺⁺	... mmol/l
Cl ⁻	... mmol/l
HCO ₃ ⁻	... mmol/l
CH ₃ COO ⁻	... mmol/l
ggf. Glucose	... g/l

Die theoretische Osmolarität der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung beträgt ... mOsm/l.

Geeignetes Wasser zum Verdünnen konzentrierter Bicarbonat-Hämodialyselösungen sollte vorzugsweise frisch destilliertes, unter sterilen Kautelen erhaltenes Wasser sein.

Gereinigt Wasser (Aqua purificata) kann auch verwendet werden, wenn dieses den mikrobiologischen Anforderungen von Trinkwasser entspricht und den unten angegebenen Empfehlungen Rechnung trägt. Wenn das Wasser demineralisiert wird, ist besonders auf Pyrogene zu achten.

Wird gereinigtes Wasser verwendet, besonders für wiederholte Hämodialyse, ist es notwendig, eine eventuelle Anwesenheit von im allgemeinen als Spuren vorhandenen Rückständen aus der Wasseraufbereitung oder von chemischen Elementen zu berücksichtigen.

Es ist im einzelnen empfehlenswert, die Mengen an Aluminium, Zinn, Quecksilber, Zink, Fluoriden, Phosphaten und Sulfaten im verwendeten Wasser in Betracht zu ziehen, wobei für Aluminium eine Höchstkonzentration von 10 µg/l nicht überschritten werden sollte. Das für die Hämodialyse verwendete Wasser soll kein freies Chlor oder Ozon enthalten.

Hinweis:

Trinkwasser ist kein Wasser geeigneter Qualität für die Bereitung von Bicarbonat-Hämodialyse-Lösungen.

9.2 Anwendungsgebiete

Die folgenden Anwendungsgebiete gelten nur für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung, hergestellt aus saurem und basischem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung:

- Akutes Nierenversagen
- Chronisches Nierenversagen
- Überwässerung
- Vergiftung
- Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts und Elektrolytstatus
- Einstellung der Blut- bzw. Plasma- und Körpertemperatur

9.3 Gegenanzeigen

- Hyperkaliämie
(nur kaliumhaltige Hämodialysekonzentrate)
- Hypokaliämie
(nur kaliumfreie Hämodialysekonzentrate)
- Unbeherrschbare Gerinnungsstörungen

Bei labilen Kreislauf- und Blutdruckverhältnissen kann evtl. ein anderes extrakorporales Behandlungsverfahren angezeigt sein.

9.4 Nebenwirkungen

Bei der Hämodialyse sind Nebenwirkungen wie Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe möglich.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, werden saures und basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung) im Verhältnis ... (hier ist vom Hersteller die erforderliche Angabe zu machen) gemischt.

9.6 Art und Dauer der Anwendung

Zur extrakorporalen Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten.

Hinweise:

Saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat ... (hier ist der Eigenname aufzuführen) darf nur in Kombination mit basischem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat ... (hier ist der Eigenname aufzuführen) nach vorgegebener Verdünnung angewendet werden.

In der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß vor ihrer Anwendung eine Gasanalyse nach geeigneter Methode durchgeführt werden.

9.7 Hinweise

Saures und basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat sollen erst unmittelbar vor Anwendung verdünnt werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überwacht werden.

Nur klare Lösungen verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

Lfd. Nr. 190

Basische Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat

2 Darreichungsform

Hämodialysekonzentrat

3 Zusammensetzung

3.1 Basische Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate müssen so zusammengesetzt sein, daß nach vorgegebener Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität die wirksamen Bestandteile in folgenden Bandbreiten enthalten sind:

Natriumchlorid	0 bis 30 mmol/l
Natriumhydrogencarbonat	20 bis 45 mmol/l
Natriumacetat	0 bis 4 mmol/l

3.2 Die Zusammensetzung der nach Mischen mit saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat und Verdünnung mit Wasser geeigneter Qualität erhaltenen gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß innerhalb der folgenden Bandbreiten liegen:

Na ⁺	120 bis 155 mmol/l
K ⁺	0 bis 4,5 mmol/l
Ca ⁺⁺	0 bis 2,5 mmol/l
Mg ⁺⁺	0 bis 2,5 mmol/l
Cl ⁻	90 bis 130 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	1 bis 6 mmol/l
HCO ₃ ⁻	20 bis 45 mmol/l
Glucose	0 bis 6 g/l

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen

Natriumhydrogencarbonat

ggf. Natriumchlorid,

ggf. Eisessig

oder

ggf. Natriumacetat 3 H₂O

werden in gereinigtem Wasser gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat darf ggf. mit höchstens 0,01 Prozent Edetinsäure, Dinatriumsalz stabilisiert werden.

Einleiten von bzw. Begasen mit Kohlendioxid kann nach Bedarf erfolgen.

Die Lösung wird über geeignete Filter mit max. 50 µm Porenweite in die vorgesehenen Behältnisse filtriert.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- des Natriumgehalts (nach vorgegebener Verdünnung; Bestimmung nach 6.2.4): 97,5 bis 102,5 Prozent der deklarierten Menge,
- des pH-Wertes (nach vorgegebener Verdünnung, AB.; entsprechend der Zusammensetzung),
- der relativen Dichte (AB.): 99,7 bis 100,3 Prozent des Sollwertes,
- ggf. des Chloridgehalts (nach vorgegebener Verdünnung; Bestimmung nach 6.2.4): 97,0 bis 103,0 Prozent der deklarierten Menge.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Natriumhydrogencarbonat

Zusätzliche Prüfungen:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von etwa 10 ml Salzsäure 25 % auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 1,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al³⁺) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 150 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 150 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.2 Natriumchlorid

Zusätzliche Prüfungen:

Reinheitsprüfung auf Kalium (AB.): höchstens 0,1 Prozent. Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.3 Eisessig

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 40 % auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.4 Natriumacetat 3 H₂O

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 8 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von 1 N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.1.5 Gereinigtes Wasser

Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium: höchstens 0,01 ppm.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

Bestimmung

Fluorimetrie (AB.)

Untersuchungslösung: 400 ml gereinigtes Wasser werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt, in einen Scheidetrichter übergeführt und zweimal mit 20 ml sowie einmal mit 10 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Hydroxychinolin in Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden in einen 50-ml-Meßkolben gegeben und zu 50 ml mit Chloroform aufgefüllt.

Referenzlösung: 2,0 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al^{3+}) werden mit 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ versetzt und mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Kompensationslösung: 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 ¹⁾ werden mit Wasser zu 100 ml aufgefüllt. Die sich anschließende Extraktion wird unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungslösung durchgeführt.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung und der Referenzlösung werden bei 518 nm gegen die Kompensationslösung gemessen. Als Anregungsstrahlung wird Licht der Wellenlänge 392 nm verwendet.

Die Fluoreszenz der Untersuchungslösung darf nicht größer sein als die der Referenzlösung.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Basische Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate sind klare, farblose und geruchlose Lösungen.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Natrium

Nach der Zugabe von 4 ml Kaliumhexahydroxoantimonat(V)-Lösung zu der ca. 100 mg Natrium enthaltenden Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats entsteht ein weißer, kristalliner Niederschlag.

Chlorid

Die ca. 100 mg Chlorid enthaltende Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser zu 2 ml verdünnt. Nach dem Ansäuern mit 1 ml Salpetersäure 12,5 % wird 1 ml 4,25prozentige Silbernitrat-Lösung zugegeben, geschüttelt und bei abgedunkeltem Licht stengelassen. Es entsteht ein weißer, sich zusammenballender Niederschlag. Nach dem Zentrifugieren wird der Niederschlag dreimal mit 1 ml Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in 2 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml Ammoniak-Lösung 17 % versetzt. Nach mehrfachem Umschütteln löst sich der Niederschlag.

Hydrogencarbonat

entsprechend der Identitätsreaktion auf Carbonat und Hydrogencarbonat (AB.).

Acetat

Die ca. 20 mg Acetat enthaltende Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit 1 ml etwa 0,4 M Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Es bildet sich sofort ein rot- bis dunkelbrauner Niederschlag.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Entnehmbares Volumen

Wenn das Hämodialysekonzentrat in ein Behältnis abgefüllt ist, dessen gesamter Inhalt für eine Anwendung verdünnt werden soll, ist folgende Prüfung durchzuführen: Die abgefüllte Einheit wird gewogen, der Inhalt sorgfältig entleert und deren relative Dichte (AB.) bestimmt, das leere Behältnis gewogen und das Volumen der Lösung errechnet, wobei deren relative Dichte und Temperatur berücksichtigt werden. Das Behältnis muß mindestens das in der Kernzeichnung deklarierte Volumen und darf höchstens 104 Prozent dieses Volumens enthalten.

Prüfung auf Sterilität

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als steril gekennzeichnet ist.

Prüfung

entsprechend AB.: Membranfilter-Methode.

Prüfung auf Pyrogene

Die Prüfung muß durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel als pyrogenfrei gekennzeichnet ist.

Prüfung

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht des mit Wasser für Injektionszwecke auf Isotonie gebrachten basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats werden injiziert.

¹⁾ 100 g Ammoniumacetat werden in etwa 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 4,1 ml Essigsäure 98 % versetzt, der pH-Wert durch Zugabe von Ammoniak-Lösung 17 % oder Essigsäure 30 % auf 6,0 eingestellt und mit Wasser zu 500 ml aufgefüllt.

Prüfung auf Aluminium

Der Höchstgehalt an Aluminium im Konzentrat ist so zu begrenzen, daß die Aluminiumkonzentration in der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung zum Zeitpunkt ihrer Zubereitung um höchstens 10 µg/l erhöht wird.

6.2.4 Gehalt

Natrium

97,5 bis 102,5 Prozent der deklarierten Menge an Natrium.

Bestimmung

Atomabsorptionsspektrophotometrie (AB., Methode II).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser auf eine für das verwendete Gerät geeignete Konzentration verdünnt.

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

Natrium-Lösung (200 ppm Na⁺)

0,509 g Natriumchlorid werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. Vor Gebrauch wird diese Lösung 1 : 10 verdünnt. Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme. Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Natriumgehalt (Na⁺) in Gramm je Liter berechnet.

Chlorid

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Chlorid.

Bestimmung

Eine 60,0 mg Chlorid entsprechende Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats wird mit Wasser zu 50 ml verdünnt. Nach Zusatz von 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Dibutylphthalat wird geschüttelt und mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung unter Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung bis zur rötlichen Gelbfärbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Chloridgehalt (Cl⁻) in Gramm je Liter berechnet.

Hydrogencarbonat

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Hydrogencarbonat.

Bestimmung in reiner, nichtacetathaltiger Hydrogencarbonat-Lösung

Eine 0,500 g Natriumhydrogencarbonat entsprechende Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats (e) wird mit kohlendioxidfreiem Wasser auf 50 ml verdünnt. Nach Zusatz von 0,1 ml Methylorange-Lösung wird mit 1 N-Salzsäure titriert.

1 ml 1 N-Salzsäure entspricht 61,02 mg Hydrogencarbonat.

Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Hydrogencarbonatgehalt (HCO₃⁻) in Gramm je Liter berechnet.

Bestimmung in acetathaltiger Hydrogencarbonat-Lösung

Eine 3,00 g Natriumhydrogencarbonat entsprechende Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats (e) wird unter Rühren und Stickstoffbegasung langsam mit 50,0 ml 1 N-Salzsäure versetzt. Die Begasung wird nach beendeter Säurezugabe noch ca. 10 min fortgesetzt, um das entstandene Kohlendioxid vollständig zu entfernen. Anschließend wird mit Hilfe der Potentiometrie (AB.) mit 1 N-Natriumhydroxid-Lösung bis zum zweiten Äquivalenzpunkt titriert.

1 ml 1 N-Salzsäure entspricht 61,02 mg Hydrogencarbonat.

Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Hydrogencarbonatgehalt (HCO₃⁻) in Gramm je Liter berechnet.

$$\text{Gramm Hydrogencarbonat je Liter Konzentrat} = \frac{(50 - n_2) \times 61,02 \times \rho}{e}$$

n_2 = Verbrauch an 1 N-Natriumhydroxid-Lösung in ml bis zum zweiten Äquivalenzpunkt

ρ = relative Dichte des Konzentrats

e = Einwaage an Konzentrat in Gramm

Acetat

95 bis 105 Prozent der deklarierten Menge an Acetat.

Bestimmung

Eine 3,00 g Natriumhydrogencarbonat entsprechende Menge basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats (e) wird unter Rühren und Stickstoffbegasung langsam mit 50,0 ml 1 N-Salzsäure versetzt. Die Begasung wird nach beendeter Säurezugabe noch ca. 10 min fortgesetzt, um das entstandene Kohlendioxid vollständig zu entfernen. Anschließend wird mit Hilfe der Potentiometrie (AB.) mit 1 N-Natriumhydroxid-Lösung bis zum zweiten Äquivalenzpunkt titriert.

1 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung entspricht 59,04 mg Acetat.

Die relative Dichte (AB.) des Konzentrats wird bestimmt und der Acetatgehalt (CH_3COO^-) in Gramm je Liter berechnet.

$$\text{Gramm Acetat je Liter Konzentrat} = \frac{(n_2 - n_1) \times 59,04 \times \rho}{e}$$

n_1 = Verbrauch an 1 N-Natriumhydroxid-Lösung in ml bis zum ersten Äquivalenzpunkt

n_2 = Verbrauch an 1 N-Natriumhydroxid-Lösung in ml bis zum zweiten Äquivalenzpunkt

ρ = relative Dichte des Konzentrats

e = Einwaage an Konzentrat in Gramm

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt ein Jahr.

7 Behältnisse

Behältnisse und Verschlüsse aus Polyethylen, Dichtungsmaterial aus Polyvinylchlorid oder Polyethylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zusammensetzung (wirksame Bestandteile)**8.1.1 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels**

1 000 ml basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat enthalten:

Natriumhydrogencarbonat	... g
ggf. Natriumchlorid	... g
ggf. Natriumacetat 3 H ₂ O	
bzw. Natriumacetat, wasserfrei	... g

8.1.2 Die Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung ist der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats zu entnehmen.**8.2 Zulassungsnummer**

1759.99.99

8.3 Art der Anwendung

Zur extrakorporalen Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration; nur in Kombination mit einem sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung.

In der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß vor ihrer Anwendung eine Gasanalyse nach einer geeigneten Methode durchgeführt werden.

8.4 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Basisches und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat sollen erst unmittelbar vor Anwendung verdünnt werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung muß exakt überwacht werden.

Nur klare Lösung verwenden.

Vor Frost geschützt lagern; Temperaturbereich angeben.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Zusammensetzung (wirksame Bestandteile)

9.1.1 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

1 000 ml basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat enthalten:

Natriumhydrogencarbonat	... g
ggf. Natriumchlorid	... g
ggf. Natriumacetat 3 H ₂ O	
bzw. Natriumacetat, wasserfrei	... g

9.1.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat (hier ist der Eigenname aufzuführen) + Wasser geeigneter Qualität + saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat ergeben die gebrauchsfertige Bicarbonat-Hämodialyselösung.

Die Elektrolytkonzentration und die theoretische Osmolarität dieser gebrauchsfertigen Lösung entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats unter Pkt. 9.1.2 gemachten Angaben.

Geeignetes Wasser zum Verdünnen konzentrierter Bicarbonat-Hämodialyselösungen sollte vorzugsweise frisch destilliertes, unter sterilen Kautelen erhaltenes Wasser sein.

Gereinigtes Wasser (Aqua purificata) kann auch verwendet werden, wenn dieses den mikrobiologischen Anforderungen von Trinkwasser entspricht und den unten angegebenen Empfehlungen Rechnung trägt. Wenn das Wasser demineralisiert wird, ist besonders auf Pyrogene zu achten.

Wird gereinigtes Wasser verwendet, besonders für wiederholte Hämodialyse, ist es notwendig, eine eventuelle Anwesenheit von im allgemeinen als Spuren vorhandenen Rückständen aus der Wasseraufbereitung oder von chemischen Elementen zu berücksichtigen.

Es ist im einzelnen empfehlenswert, die Mengen an Aluminium, Zinn, Quecksilber, Zink, Fluoriden, Phosphaten und Sulfaten im verwendeten Wasser in Betracht zu ziehen, wobei für Aluminium eine Höchstkonzentration von 10 µg/l nicht überschritten werden sollte. Das für die Hämodialyse verwendete Wasser soll kein freies Chlor oder Ozon enthalten.

Hinweis:

Trinkwasser ist kein Wasser geeigneter Qualität für die Bereitung von Bicarbonat-Hämodialyselösungen.

9.2 Anwendungsgebiete

Die folgenden Anwendungsgebiete gelten nur für die gebrauchsfertige Hämodialyselösung, hergestellt aus basischem und saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung.

- Akutes Nierenversagen
- Chronisches Nierenversagen
- Überwässerung
- Vergiftungen
- Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts und Elektrolytstatus
- Einstellung der Blut- bzw. Plasma- und Körpertemperatur

9.3 Gegenanzeigen

- Hyperkaliämie
(nur kaliumhaltige Hämodialysekonzentrate)
- Hypokaliämie
(nur kaliumfreie Hämodialysekonzentrate)
- Unbeherrschbare Gerinnungsstörungen

Bei labilen Kreislauf- und Blutdruckverhältnissen kann evtl. ein anderes extrakorporales Behandlungsverfahren angezeigt sein.

9.4 Nebenwirkungen

Bei der Hämodialyse sind Nebenwirkungen wie Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe möglich.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, werden basisches und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hämodialyselösung) gemischt. Das Mischungsverhältnis ist der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats zu entnehmen.

9.6 Art und Dauer der Anwendung

Zur extrakorporalen Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten.

Hinweise:

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat (hier ist der Eigenname aufzuführen) darf nur in Kombination mit einem sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung angewendet werden.

In der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung muß vor ihrer Anwendung eine Gasanalyse nach geeigneter Methode durchgeführt werden.

9.7 Hinweise

Basisches und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat sollen erst unmittelbar vor Anwendung verdünnt werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyselösung muß exakt überwacht werden.

Nur klare Lösungen verwenden.

Vor Frost geschützt lagern.

Lfd. Nr. 191

Calciumchlorid-Lösung 1 normal

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Calciumchlorid-Lösung 1 normal

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Calciumchlorid 2 H₂O

73,5 g

Wasser für Injektionszwecke

zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Calciumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,041 bis 1,048 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,345 bis 1,347 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Calciumchlorid-Lösung 1 normal ist ein klares, von Schwebestoffen praktisch freies, farbloses Infusionslösungskonzentrat ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Chlorid (AB.).

- 6.3 **Prüfung auf Reinheit**
Prüfung auf Pyrogene
 entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht einer Lösung, bestehend aus 20 ml Calciumchlorid-Lösung 1 normal und 80 ml Wasser für Injektionszwecke, werden injiziert.
- 6.4 **Gehalt**
 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Calciumchlorid.
Bestimmung: 5,0 ml Lösung werden mit Wasser zu etwa 50 ml verdünnt und mit 20,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 4 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % und 0,1 g Calcon-Indikator wird bis zum Farbumschlag von Rosa nach Tiefblau titriert.
 1 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 14,70 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.
- 6.5 **Haltbarkeit**
 Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.
- 7 **Behältnisse**
 DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.
- 8 **Kennzeichnung**
 Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 8.1 **Zulassungsnummer**
 1769.99.99
- 8.2 **Art der Anwendung**
 Infusionslösungskonzentrat als Zusatz zu Infusionslösungen.
- 8.3 **Hinweise**
 Apothekenpflichtig.
 Steril und pyrogenfrei.
 Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
 Elektrolytkonzentrat nicht unverdünnt injizieren.
 Theoretische Osmolarität: 1500 mOsm/l.
 pH-Wert: 5,0 bis 7,0.
- 9 **Packungsbeilage**
 Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 **Anwendungsgebiete**
 Calciummangelzustände, hypochlorämische Alkalosen.
- 9.2 **Gegenanzeigen**
 Hyperkalzämie, Hyperchlorämie.
- 9.3 **Nebenwirkungen**
 Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und der Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
 Calciumchlorid-Lösung 1 normal darf nicht mit phosphat- oder karbonathaltigen Lösungen sowie mit Digitalispräparaten gemischt werden.
- 9.5 **Dosierungsanleitung**
 Soweit nicht anders verordnet, wird Calciumchlorid-Lösung 1 normal als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet. Die Dosierung erfolgt nach individuellem Bedarf, der vor Anwendung zu bestimmen ist.
Hinweis:
 Kontrolle des Serumionogramms und des Säure-Base-Haushalts erforderlich.

- 9.6 Art der Anwendung
Nur als Zusatz zu Infusionslösungen.

326 86

Lfd. Nr. 192

Glucose-Lösung 10 Prozent mit Elektrolyten

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Glucose-Lösung 10 Prozent mit Elektrolyten

- 2 **Darreichungsform**
Infusionslösung

- 3 **Zusammensetzung**
- | | |
|--|---------------|
| Natriumchlorid | 1,869 g |
| Kaliumchlorid | 1,490 g |
| Magnesiumchlorid 6 H ₂ O | 0,507 g |
| Natriumdihydrogenphosphat 2 H ₂ O | 2,806 g |
| Zinkacetat 2 H ₂ O | 16,50 mg |
| Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke | 100,00 g |
| Wasser für Injektionszwecke | zu 1 000,0 mg |

- 4 **Herstellungsvorschrift**
- Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat, Zinkacetat und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

- 5 **Inprozeß-Kontrollen**
- Überprüfung
- der relativen Dichte (AB.): 1,038 bis 1,046 oder
 - des Brechungsindex (AB.): 1,347 bis 1,349 sowie
 - des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,0.

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 **Ausgangsstoffe**

- 6.1.1 Zinkacetat 2 H₂O
C4H6O4Zn . 2 H2O

M, 219,5

Zinkacetat enthält mindestens 98,0 und höchstens 101,0 Prozent C4H6O4Zn . 2 H2O.

Eigenschaften

Weiß, glänzende, schwach nach Essigsäure riechende Blättchen. Zinkacetat löst sich in 3 Teilen Wasser von 20 °C und in 2 Teilen siedendem Wasser.

Prüfung auf Identität

Zink

entsprechend den Identitätsreaktionen a und b auf Zink (AB.).

Acetat

entsprechend den Identitätsreaktionen a und b auf Acetat (AB.).

Prüfung auf Reinheit

Prüflösung

2,5 g Substanz werden in Wasser zu 50 ml gelöst. Der pH-Wert der Lösung muß zwischen 6,0 und 8,0 liegen (AB.).

Arsen

7 ml Prüflösung müssen der Grenzprüfung A auf Arsen entsprechen (3 ppm) (AB.).

Aluminium, Calcium, Eisen, Magnesium, Schwermetalle

8 ml Prüflösung werden mit 2 ml Ammoniak-Lösung 26 % versetzt und geschüttelt. Die Lösung muß klar (Methode B) und farblos (Methode I, AB.) sein. Der Lösung wird 1 ml Natriummonohydrogenphosphat-Lösung zugefügt. Die Lösung muß mindestens 5 min klar bleiben. Nach Zusatz von 3 Tropfen Natriumsulfid-Lösung entsteht ein weißer Niederschlag; die überstehende Lösung bleibt farblos.

Sulfat

10 ml Prüflösung, mit Wasser zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung (AB.) auf Sulfat entsprechen (100 ppm). Zur Herstellung der Referenzlösung werden 5 ml Sulfatlösung (10 ppm), mit Wasser zu 15 ml verdünnt, verwendet.

Gehaltsbestimmung

0,200 g Substanz werden in 5 ml Essigsäure 12 % gelöst. Das Zink wird gemäß komplexometrischer Titration (AB.) mit 0,05 M-Natrium-EDTA-Lösung bestimmt.

1 ml 0,05 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 10,98 mg $C_4H_6O_4Zn \cdot 2 H_2O$.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen und Eigenschaften

Glucose-Lösung 10 Prozent mit Elektrolyten ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,0.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Magnesium

5 ml Infusionslösung geben mit 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % und 0,4 ml Titangelb-Lösung eine rote Färbung.

Zink

5 ml Lösung werden mit 5 ml Chloroform, 2 Tropfen Dithizon-Lösung und 2 Tropfen Ammoniak-Lösung 10 % versetzt und umgeschüttelt.

Die Chloroformphase färbt sich intensiv rot.

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Phosphat

entsprechend der Identitätsreaktion b auf Phosphat (AB.).

Werden 10 ml Lösung langsam mit 10 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung versetzt, entsteht erst ein weißer Niederschlag, dann zusätzlich ein gelber Niederschlag. Beide Niederschläge sind in Ammoniak-Lösung löslich, letzterer auch in verdünnter Salpetersäure.

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein, als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,4 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,6 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium, Magnesium, Natriumdihydrogenphosphat und Zinkacetat.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

20,0 ml Lösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 20,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammonium-eisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Magnesiums

25,0 ml Lösung werden mit etwa 25 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator und 100 mg Kaliumcyanid versetzt und mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung bis zum Farbumschlag von Violett nach Grün titriert.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 2,033 mg MgCl₂ · 6 H₂O.

Bestimmung des Zinkacetats

2,0 ml Lösung werden in einem Scheidetrichter mit 10 ml Pufferlösung pH 7,2 und 10,0 ml Reagenzlösung¹⁾ versetzt. Nach 1 min kräftigen Schüttelns wird die organische Phase abgetrennt. Mit weiteren 5 ml Reagenzlösung wird erneut extrahiert²⁾. Die vereinigten organischen Phasen werden 2mal mit je 10 ml 0,26prozentiger Ammoniak-Lösung³⁾ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Tetrachlorkohlenstoff zu 25,0 ml aufgefüllt. Die Absorption wird im Maximum bei 536 nm gegen eine auf die gleiche Weise bereitete Kompensationslösung bestimmt.

Zusätzlich wird eine Referenzlösung (Standard) mit 75 µmol/l Zn²⁺ hergestellt und auf die gleiche Weise behandelt.

Berechnung des Zinkgehaltes:

$$\text{Gehalt [\%]} = 100 \times \frac{A_U}{A_R} \times \frac{MG_U}{MG_{St}} \times \frac{E_{St}}{E}$$

A_U = Absorption der Untersuchungslösung

A_R = Absorption der Referenzlösung

MG_U = Molekulargewicht von ZnAc · 2 H₂O = 219,5

MG_{St} = Molekulargewicht des Standards

E = Konzentration von ZnAc · 2 H₂O gemäß Zusammensetzung in mg/l = 16,5

E_{St} = Einwaage Standard in mg/l

Bestimmung des Natriumdihydrogenphosphats

20,0 ml der Lösung werden mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. 0,25 ml dieser Lösung werden mit 5,0 ml stabilisierter Eisen-Trichloroessigsäure-Lösung⁴⁾ und 0,5 ml Molybdat-Reagenz⁵⁾ versetzt. Auf die gleiche Weise werden eine Kompensationslösung (0,25 ml Wasser) und eine Referenzlösung (0,25 ml⁵⁾) hergestellt. Es wird

¹⁾ Anmerkung: Wenn diese Lösung nicht grün oder zumindest violett gefärbt ist, sind Verluste bei der Herstellung der Dithizon-Stammlösung aufgetreten. Zur Herstellung der Reagenzlösung ist dann entsprechend weniger zu verdünnen.

²⁾ 50,0 mg Dithizon werden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. In einem Scheidetrichter wird 2mal mit je 100 ml 0,26prozentiger Ammoniak-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 1 N-Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach Zugabe von 100,0 ml Tetrachlorkohlenstoff wird 1 min kräftig geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Der Vorgang der Extraktion mit Ammoniak-Lösung und der Rücküberführung in Tetrachlorkohlenstoff nach Ansäuerung mit Schwefelsäure wird solange wiederholt, bis die Extraktion mit Ammoniak-Lösung eine praktisch farblose, organische Phase hinterläßt. Anschließend wird die Dithizonlösung 1mal mit 20 ml Wasser gewaschen. Zur Bereitung der Reagenzlösung werden 2,0 ml dieser Dithizonlösung mit Tetrachlorkohlenstoff zu 100,0 ml verdünnt.

³⁾ 1,0 ml Ammoniak-Lösung 26 % werden mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt.

⁴⁾ 5,0 g Trichloroessigsäure werden in 30 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 0,5 g Thiohamsstoff und 1,5 g Ammoniumeisen(II)-sulfat · 6 H₂O wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt. Die Lösung wird in einer Braunglasflasche aufbewahrt. Sie ist frisch herzustellen, wenn sich die Absorption der Referenzlösung um mehr als 20 Prozent verringert hat bzw. wenn die Kompensationslösung sich blau färbt.

⁵⁾ 2,2 g Ammoniummolybdat werden in 25 ml Wasser gelöst. Unter gleichzeitiger Kühlung werden 4,5 ml Schwefelsäure 96 % hinzugefügt. Die Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt.

⁶⁾ Etwa 245 mg Kaliumdihydrogenphosphat werden in Wasser gelöst und zu 500,0 ml aufgefüllt.

die Absorption von Referenzlösung und Untersuchungslösung gegen die Kompensationslösung bei 740 nm ermittelt.

Berechnung des Phosphatgehaltes:

$$\text{Gehalt [\%]} = 500 \times \frac{A_U}{A_R} \times \frac{MG_U}{MG_{St}} \times \frac{E_{St}}{E}$$

A_U = Absorption der Untersuchungslösung

A_R = Absorption der Referenzlösung

MG_U = Molekulargewicht von $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} = 156,1$

MG_{St} = Molekulargewicht des Standards $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 136,1$

E = Konzentration von $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ gemäß Zusammensetzung in mg/l = 2 806

E_{St} = Einwaage Standard in mg/l

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1779.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 715 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,0.

Energiegehalt: 1 675 kJ/l (400 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; Verluste elektrolytarmer Flüssigkeit; partielle oder komplette Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Kalorienzufuhr; Trägerlösung für kompatible Arzneimittel.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperglykämie; Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung; hypotone Dehydratation; Azidose.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,0 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf entsprechend dem Kalorien- und Ionenbedarf bis maximal 75 Tropfen/Minute bzw. 250 ml/Stunde. Die Tagesmenge soll beim Erwachsenen 2 000 ml nicht überschreiten.

Hinweise:

Kontrollen der Blutglukosekonzentration erforderlich.

Vorsicht bei erhöhter Serumosmolarität.
 Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.
 Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.

- 9.6 Art der Anwendung
 Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 193 Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 3 + 1

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 3 + 1

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	37,50 g
Natriumchlorid	2,250 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,014 bis 1,016 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,338 bis 1,340 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 3 + 1, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein, als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Glucose und Natriumchlorid.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = +52,6^\circ$.

Bestimmung des Natriumchlorids

Ein 100,0 mg Natriumchlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg NaCl.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1789.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 285 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,5.

Energiegehalt: 628 kJ/l (150 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; Verlust elektrolytarmer Flüssigkeit; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Medikamente; Dehydratation bei Hypersalämien.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperhydratationszustände; hypotone Dehydratation; Hypokaliämie.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf bis zu 180 Tropfen/Minute bzw. 550 ml/Stunde oder 1 000 ml/Tag. In dringenden Fällen kann die Infusionsmenge und die Infusionsgeschwindigkeit entsprechend dem Flüssigkeitsdefizit gesteigert werden. Die Tagesmenge soll beim Erwachsenen 2 000 ml nicht überschreiten.

Hinweise:

Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.

Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.

Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.

9.6 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 194 Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 3

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 3

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	12,50 g
Natriumchlorid	6,750 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,008 bis 1,010 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,335 bis 1,337 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 3, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein, als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Glucose und Natriumchlorid.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = + 52,5^\circ$.

Bestimmung des Natriumchlorids

Ein 100,0 mg Natriumchlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg NaCl.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1789.98.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 300 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,5.

Energiegehalt: 209 kJ/l (50 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Isotone Dehydratation; Verlust elektrolytarmer Flüssigkeit, Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs.

- 9.2 **Gegenanzeigen**
Hyperhydratation, u. a. Wasservergiftung.
- 9.3 **Nebenwirkungen**
Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.
- 9.5 **Dosierungsanleitung**
Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf bis zu 180 Tropfen/Minute bzw. 550 ml/Stunde oder 1 000 ml/Tag. In dringenden Fällen kann die Infusionsmenge und die Infusionsgeschwindigkeit entsprechend dem Flüssigkeitsdefizit gesteigert werden. Die Tagesmenge soll beim Erwachsenen 2 000 ml nicht überschreiten.
- Hinweise:**
Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrollen.
Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.
Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.
Vorsicht bei Hypokaliämie.
Vorsicht bei Hyponatriämie.
- 9.6 **Art der Anwendung**
Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 195 Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 1

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1 + 1
- 2 **Darreichungsform**
Infusionslösung
- 3 **Zusammensetzung**
- | | |
|--|---------------|
| Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke | 25,00 g |
| Natriumchlorid | 4,50 g |
| Wasser für Injektionszwecke | zu 1 000,0 ml |
- 4 **Herstellungsvorschrift**
Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.
Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).
- 5 **Inprozeß-Kontrollen**
Überprüfung
– der relativen Dichte (AB.): 1,011 bis 1,013 oder
– des Brechungsindex (AB.): 1,337 bis 1,338 sowie
– des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Glucose-Lösung 5 Prozent – Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1+1, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein, als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Glucose und Natriumchlorid.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$.

Bestimmung des Natriumchlorids

Ein 100,0 mg Natriumchlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg NaCl.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1789.97.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 293 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,5.

Energiegehalt: 418 kJ/l (100 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; isotone Dehydratation; Verlust elektrolytarmer Flüssigkeit; Trägelösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperhydratation, u. a. Wasservergiftung; hypotone Dehydratation; Hypokaliämie.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf bis zu 180 Tropfen/Minute bzw. 550 ml/Stunde oder 1 000 ml/Tag. In dringenden Fällen kann die Infusionsmenge und die Infusionsgeschwindigkeit entsprechend dem Flüssigkeitsdefizit gesteigert werden. Die Tagesmenge soll beim Erwachsenen 2 000 ml nicht überschreiten.

Hinweise:

Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrollen.

Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.

Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.

Vorsicht bei Hypokaliämie.

Vorsicht bei Hyponatriämie.

9.6 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 196

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 3 + 1

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 3 + 1

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	37,50 g
Natriumchlorid	2,150 g
Kaliumchlorid	0,0750 g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,0825 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,015 bis 1,016 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,338 bis 1,339 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 3 + 1, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein, als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium und Calcium.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

Ein 50,0 mg Chlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von

2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

100,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1809.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 285 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,5.

Energiegehalt: 628 kJ/l (150 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; Verlust elektrolytarmer Flüssigkeit; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperhydratationszustände; hypotone Dehydratation.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.

¹⁾ 2,465 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 l gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf entsprechend dem Flüssigkeits- und Ionenbedarf bis maximal 70 Tropfen/Minute bzw. 210 ml/Stunde bei 70 kg Körpergewicht. Die Tagesmenge soll 30 bis 40 ml/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Hinweise:

Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.

Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.

Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.

9.6 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 197

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 3

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 3

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	12,50 g
Natriumchlorid	6,450 g
Kaliumchlorid	0,225 g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,2475 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tieferfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,009 bis 1,010 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,336 bis 1,337 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 3, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit**Prüfung auf Pyrogene**

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium und Calcium.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = + 52,5^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

Ein 50,0 mg Chlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

100,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1809.98.99

¹⁾ 2,466 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 l gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

- 8.2 Art der Anwendung
Zur intravenösen Infusion.
- 8.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Steril und pyrogenfrei.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 301 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 209 kJ/l (50 kcal/l).
- 9 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 Anwendungsgebiete
Isotone Dehydratation; Verlust extrazellulärer Flüssigkeit; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Medikamente.
- 9.2 Gegenanzeigen
Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung.
- 9.3 Nebenwirkungen
Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.
- 9.5 Dosierungsanleitung
Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf entsprechend dem Flüssigkeits- und Ionenbedarf bis maximal 70 Tropfen/Minute bzw. 210 ml/Stunde bei 70 kg Körpergewicht. Die Tagesmenge soll 30 bis 45 ml/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Hinweise:
Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.
Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.
Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.
Vorsicht bei Hypermatriämie.
- 9.6 Art der Anwendung
Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 198

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 1

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 1

- 2 **Darreichungsform**
Infusionslösung

- 3 **Zusammensetzung**
- | | |
|--|---------------|
| Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke | 25,00 g |
| Natriumchlorid | 4,30 g |
| Kaliumchlorid | 0,150 g |
| Calciumchlorid 2 H ₂ O | 0,165 g |
| Wasser für Injektionszwecke | zu 1 000,0 ml |

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Glucose werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,012 bis 1,013 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,337 bis 1,338 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Aussehen, Eigenschaften**

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lösung, 1 + 1, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium und Calcium.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

Ein 50,0 mg Chlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von

2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

100,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 ml CaCl₂ · 2 H₂O.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1809.97.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 293 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,5.

Energiegehalt: 418 kJ/l (100 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; Verlust elektrolytarmer Flüssigkeit; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung; hypotone Dehydratation.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.

¹⁾ 2,465 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 l gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf entsprechend dem Flüssigkeits- und Ionenbedarf bis maximal 70 Tropfen/Minute bzw. 210 ml/Stunde bei 70 kg Körpergewicht. Die Tagesmenge soll 30 bis 45 ml/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Hinweise:

Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.

Kontrollen des Serumionogramms erforderlich.

Kontrollen der Wasserbilanz erforderlich.

9.6 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 199

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 3 + 1

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 3 + 1

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	37,50	g
Natriumchlorid	1,50	g
Kaliumchlorid	0,10	g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,0675	g
Natriumlactat-Lösung 50prozentig	1,525	g
Salzsäure 1 N	1,0	ml
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0	ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst, mit Natriumlactat-Lösung 50prozentig und Salzsäure 1 N versetzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,014 bis 1,016 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,338 bis 1,339 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 3 + 1, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Lactat

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Lactat (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit**Prüfung auf Pyrogene**

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium, Calcium und Natriumlactat.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

Ein 50,0 mg Chlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

100,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

Bestimmung des Natriumlactats

50,0 ml Lösung werden in einer Platin- oder Quarzschale zur Trockne verdampft und bis zur vollständigen Verkohlung vorsichtig erhitzt. Der Rückstand wird mit 10,0 ml 0,1 N-Schwefelsäure 10 min auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert und mit heißem Wasser bis zur Neutralität gegenüber Lackmuspapier gewaschen. Die

¹⁾ 2,465 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 l gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 0,20 ml Methylorange-Lösung mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung titriert.

1 ml 0,1 N-Schwefelsäure entspricht 11,21 mg $C_3H_5NaO_3$.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1819.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 278 mOsm/l.

pH-Wert: 3,5 bis 6,5.

Energiegehalt: 628 kJ/l (150 kcal/l).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; Verlust extrazellulärer Flüssigkeit; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung; hypotone Dehydratation.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf bis maximal 2 000 ml/Tag bzw. 30 bis 45 ml/kg Körpergewicht entsprechend dem Flüssigkeits- und Ionenbedarf.

Hinweise:

Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.

Kontrolle des Serumionogramms erforderlich.

Kontrolle der Wasserbilanz erforderlich.

Vorsicht bei Hypermatriämie.

9.6 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 1 + 3

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	12,50	g
Natriumchlorid	4,50	g
Kaliumchlorid	0,30	g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,2025	g
Natriumlactat-Lösung 50prozentig	4,575	g
Salzsäure 1 N	1,0	ml
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0	ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Calciumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst, mit Natriumlactat-Lösung 50prozentig und Salzsäure 1 N versetzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,008 bis 1,010 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,335 bis 1,337 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Aussehen, Eigenschaften**

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 1 + 3, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Lactat

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Lactat (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein, als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium, Calcium und Natriumlactat.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

Ein 50,0 mg Chlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

100,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

Bestimmung des Natriumlactats

50,0 ml Lösung werden in einer Platin- oder Quarzschale zur Trockne verdampft und bis zur vollständigen Verkohlung vorsichtig erhitzt. Der Rückstand wird mit 10,0 ml 0,1 N-Schwefelsäure 10 min auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert und mit heißem Wasser bis zur Neutralität gegenüber Lackmuspapier gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 0,20 ml Methylorange-Lösung mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung titriert.

1 ml 0,1 N-Schwefelsäure entspricht 11,21 mg C₃H₅NaO₃.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1819.98.99

¹⁾ 2,465 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 l gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

- 8.2 **Art der Anwendung**
Zur intravenösen Infusion.
- 8.3 **Hinweise**
Apothekenpflichtig.
Steril und pyrogenfrei.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 277 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 209 kJ/l (50 kcal/l).
- 9 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 **Anwendungsgebiete**
Isotone Dehydratation; hypotone Dehydratation; Verlust extrazellulärer Flüssigkeit; plasmaisotoner Flüssigkeitsersatz; kurzfristiger Volumenersatz; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.
- 9.2 **Gegenanzeigen**
Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung; hypertone Dehydratation.
- 9.3 **Nebenwirkungen**
Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.
- 9.5 **Dosierungsanleitung**
Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf bis maximal 2 000 ml/Tag bzw. 30 bis 45 ml/kg Körpergewicht entsprechend dem Flüssigkeits- und Ionenbedarf.
Hinweise:
Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.
Kontrolle des Serumionogramms erforderlich.
Kontrolle der Wasserbilanz erforderlich.
Vorsicht bei Hypermatriämie.
- 9.6 **Art der Anwendung**
Zur intravenösen Infusion.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 1 + 1

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wasserfreie Glucose für Injektionszwecke	25,00 g
Natriumchlorid	3,00 g
Kaliumchlorid	0,20 g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,135 g
Natriumlactat-Lösung 50prozentig	3,05 g
Salzsäure 1 N	1,0 ml
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Calciumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst, mit Natriumlactat-Lösung 50prozentig und Salzsäure 1 N versetzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,011 bis 1,013 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,336 bis 1,338 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Aussehen, Eigenschaften**

Glucose-Lösung 5 Prozent – Ringer-Lactat-Lösung, 1 + 1, ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Lactat

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Lactat (AB.).

Glucose

entsprechend den Identitätsreaktionen auf wasserfreie Glucose für Injektionszwecke (AB.).

Die Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.3 Prüfung auf Reinheit**Prüfung auf Pyrogene**

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

Prüfung auf Bräunungsstoffe

Die unverdünnte Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbstandard-Lösung BG (AB.) und 9,8 ml Salzsäure (1 Prozent).

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural

Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Glucose sowie Gesamtchlorid, Kalium, Calcium und Natriumlactat.

Bestimmung der Glucose

Die optische Drehung der Lösung wird gemessen und ihr Gehalt berechnet (AB.), $[\alpha]_D^{20} = +52,6^\circ$.

Bestimmung des Gesamtchlorids

Ein 50,0 mg Chlorid enthaltender Teil der Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

100,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

Bestimmung des Natriumlactats

50,0 ml Lösung werden in einer Platin- oder Quarzschale zur Trockne verdampft und bis zur vollständigen Verkohlung vorsichtig erhitzt. Der Rückstand wird mit 10,0 ml 0,1 N-Schwefelsäure 10 min auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert und mit heißem Wasser bis zur Neutralität gegenüber Lackmuspapier gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 0,20 ml Methylorange-Lösung mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung titriert.

1 ml 0,1 N-Schwefelsäure entspricht 11,21 mg C₃H₅NaO₃.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1819.97.99

¹⁾ 2,465 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

- 8.2 **Art der Anwendung**
Zur intravenösen Infusion.
- 8.3 **Hinweise**
Apothekenpflichtig.
Steril und pyrogenfrei.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 278 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 418 kJ/l (100 kcal/l).
- 9 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG insbesondere:
- 9.1 **Anwendungsgebiete**
Isotone Dehydratation; Verlust extrazellulärer Flüssigkeit; Kohlenhydratinfusionstherapie; partielle Deckung des Kohlenhydratbedarfs; Trägelösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.
- 9.2 **Gegenanzeigen**
Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung.
- 9.3 **Nebenwirkungen**
Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, daß der pH-Wert der Lösung 3,5 bis 6,5 beträgt, was zu Ausfällungen in der Mischung führen kann.
- 9.5 **Dosierungsanleitung**
Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf bis maximal 2 000 ml/Tag bzw. 30 bis 45 ml/kg Körpergewicht entsprechend dem Flüssigkeits- und Ionenbedarf.

Hinweise
Postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glukosetoleranz: Zufuhr nur unter Blutzuckerkontrolle.
Kontrolle des Serumionogramms erforderlich.
Kontrolle der Wasserbilanz erforderlich.
Vorsicht bei Hypermatriämie.
- 9.6 **Art der Anwendung**
Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 202

Natriumchlorid-Lösung 1 molar

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Natriumchlorid-Lösung 1 molar
- 2 **Darreichungsform**
Infusionslösungskonzentrat
- 3 **Zusammensetzung**
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

58,44 g
zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,038 bis 1,043 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,342 bis 1,344 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Aussehen, Eigenschaften**

Natriumchlorid-Lösung 1 molar ist ein klares, von Schwebestoffen praktisch freies, farbloses Infusionslösungskonzentrat ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Natrium (AB.).

Chlorid

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Chlorid (AB.).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht einer Lösung, bestehend aus 15 ml Natriumchlorid-Lösung 1 molar und 85 ml Wasser für Injektionszwecke, werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Natriumchlorid.

Bestimmung: 2,0 ml Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammonium-eisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg NaCl.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1299.98.99

8.2 Art der Anwendung

Infusionslösungskonzentrat als Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Elektrolytkonzentrat nicht unverdünnt injizieren.

Theoretische Osmolarität: 2 000 mOsm/l.

pH-Wert: 5,0 bis 7,0.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hyponatriämie, insbesondere bei hypochlorämischer alkalotischer Stoffwechsellage; als Zusatz in natriumfreien Infusionslösungen.

9.2 Gegenanzeigen

Hypernatriämie; Hyperchlorämie, Oligurie; Anurie.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und der Hinweise nicht bekannt.

9.4 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, wird Natriumchlorid-Lösung 1 molar als Zusatz zur Infusionslösung verabreicht; beim Erwachsenen entsprechend dem Defizit 60 bis maximal 90 mmol Na⁺ je Einzeldosis und bis maximal 180 mmol je Tag.

Hinweis:

Kontrolle des Serumionogramms und des Säure-Base-Haushalts erforderlich.

9.5 Art der Anwendung

Nur als Zusatz zu Infusionslösungen.

Lfd. Nr. 203

Natriumchlorid-Lösung 10 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Natriumchlorid-Lösung 10 Prozent

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Natriumchlorid	100,0 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,065 bis 1,071 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,348 bis 1,350 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Natriumchlorid-Lösung 10 Prozent ist ein klares, von Schwebestoffen praktisch freies, farbloses Infusionslösungskonzentrat ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0.

- 6.2 **Prüfung auf Identität**
Natrium
entsprechend den Identitätsreaktionen auf Natrium (AB.).
Chlorid
entsprechend den Identitätsreaktionen auf Chlorid (AB.).
- 6.3 **Prüfung auf Reinheit**
Prüfung auf Pyrogene
entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht einer Lösung, bestehend aus 10 ml Natriumchlorid-Lösung 10 Prozent und 90 ml Wasser für Injektionszwecke, werden injiziert.
- 6.4 **Gehalt**
95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Natriumchlorid.
Bestimmung: 10,0 ml Lösung werden mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. 10,0 ml dieser Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.
1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg NaCl.
- 6.5 **Haltbarkeit**
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.
- 7 **Behältnisse**
DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.
- 8 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 8.1 **Zulassungsnummer**
1299.97.99
- 8.2 **Art der Anwendung**
Infusionslösungskonzentrat als Zusatz zu Infusionslösungen.
- 8.3 **Hinweise**
Apothekenpflichtig.
Steril und pyrogenfrei.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Elektrolytkonzentrat nicht unverdünnt injizieren.
Theoretische Osmolarität: 3 422 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 7,0.
- 9 **Packungsabellage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 **Anwendungsgebiete**
Hyponatriämie; Hypochlorämie; hypotone Hyperhydratation, u. a. Wasservergiftung.
- 9.2 **Gegenanzeigen**
Hypernatriämie, Hyperchlorämie.
- 9.3 **Nebenwirkungen**
Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Nicht bekannt.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, wird Natriumchlorid-Lösung 10 Prozent als Zusatz zur Infusionslösung verabreicht, beim Erwachsenen entsprechend dem Defizit bis maximal 180 mmol Na⁺/Tag.

Hinweis:

Kontrolle des Serumionogramms und des Säure-Base-Haushalts erforderlich.

9.6 Art der Anwendung

Nur als Zusatz zu Infusionslösungen.

Lfd. Nr. 204

Natriumchlorid-Lösung 20 Prozent

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Natriumchlorid-Lösung 20 Prozent

2 **Darreichungsform**

Infusionslösungskonzentrat

3 **Zusammensetzung**

Natriumchlorid	200,0 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 **Herstellungsvorschrift**

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 **Inprozeß-Kontrollen**

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,129 bis 1,134 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,364 bis 1,366 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,0.

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 **Aussehen, Eigenschaften**

Natriumchlorid-Lösung 20 Prozent ist ein klares, von Schwebestoffen praktisch freies, farbloses Infusionslösungskonzentrat ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 **Prüfung auf Identität**

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Natrium (AB.).

Chlorid

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Chlorid (AB.).

6.3 **Prüfung auf Reinheit**

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht einer Lösung, bestehend aus 5 ml Natriumchlorid-Lösung 20 Prozent und 95 ml Wasser für Injektionszwecke, werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Natriumchlorid.

Bestimmung: 5,0 ml Lösung werden mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. 10,0 ml dieser Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg NaCl.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1299.96.99

8.2 Art der Anwendung

Infusionslösungskonzentrat als Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Elektrolytkonzentrat nicht unverdünnt injizieren.

Theoretische Osmolarität: 6 844 mOsm/l.

pH-Wert: 5,0 bis 7,0.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Hyponatriämie; Hypochlorämie; hypotone Hyperhydratation, u. a. Wasservergiftung.

9.2 Gegenanzeigen

Hypernatriämie, Hyperchlorämie.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, wird Natriumchlorid-Lösung 20 Prozent als Zusatz zur Infusionslösung verabreicht, beim Erwachsenen entsprechend dem Defizit bis maximal 180 mmol Na⁺/Tag.

Hinweis:

Kontrolle des Serumionogramms und des Säure-Base-Haushalts erforderlich.

9.6 Art der Anwendung

Nur als Zusatz zu Infusionslösungen.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels
Ringer-Lösung

2 Darreichungsform
Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Natriumchlorid	8,60 g
Kaliumchlorid	0,30 g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,33 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Calciumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,004 bis 1,009 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,334 bis 1,336 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Ringer-Lösung ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Gesamtchlorid, Kalium und Calcium.

Bestimmung des Gesamtchlorids

10,0 ml Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

50,0 ml Lösung werden mit 5,0 ml 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung ¹⁾, 5 ml Pufferlösung pH 10,9 und 100 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator versetzt. Es wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ²⁾ titriert. Von dem verbrauchten Volumen der 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung wird das zugesetzte Volumen der 0,01 M-Magnesiumsulfat-Lösung abgezogen.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1829.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 309 mOsm/l.

pH-Wert: 5,0 bis 7,0.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Isotone Dehydratation; plasmaisotonischer Flüssigkeitsersatz bei Verlust extrazellulärer Flüssigkeiten; Trägerlösung für kompatible Arzneimittel und Elektrolytkonzentrate.

9.2 Gegenanzeigen

Hypermatriämie; Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen, besonders mit phosphat- oder carbonathaltigen Lösungen, können Ausfällungen auftreten.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf mit maximal 120 Tropfen/Minute bzw. 360 ml/Stunde und höchstens 2 000 ml/Tag (30 bis 45 ml/kg Körpergewicht und Tag).

Hinweis:

Kontrolle des Serumionogramms und der Wasserbilanz erforderlich.

¹⁾ 2,465 g Magnesiumsulfat 7 H₂O werden in Wasser zu 1,0 l gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung titriert und der Faktor bestimmt.

²⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

- 9.6 Art der Anwendung
Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 206

Ringer-Acetat-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Acetat-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Natriumchlorid	6,0	g
Kaliumchlorid	0,4	g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,134	g
Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	0,2	g
Natriumacetat 3 H ₂ O	3,7	g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0	ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid und Natriumacetat werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,003 bis 1,008 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,334 bis 1,336 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Ringer-Acetat-Lösung ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Magnesium

5 ml Infusionslösung geben mit 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % und 0,4 ml Titangelb-Lösung eine rote Färbung.

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Acetat

entsprechend der Identitätsreaktion b auf Acetat (AB.).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Gesamtchlorid, Natriumacetat, Kalium, Calcium und Magnesium.

Bestimmung des Gesamtchlorids

10,0 ml Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,44 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

50,0 ml Lösung werden mit 3,0 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % versetzt und nach Zusatz von 0,2 ml Calcon-Lösung mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ¹⁾ bis zum Farbumschlag von Rot nach Violett titriert.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg CaCl₂ · 2 H₂O.

Bestimmung des Magnesiums

Die austitrierte Lösung von der Bestimmung des Calciums wird nach Zusatz von 1 ml Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Entfärbung erhitzt und mit etwa 3 ml Salzsäure 7 % bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach Zusatz von 10 ml Pufferlösung pH 10,9 und 50 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ¹⁾ bis zum Farbumschlag nach Grün titriert.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 2,033 mg MgCl₂ · 6 H₂O.

Bestimmung des Acetats

25,0 ml Lösung werden in einer Platin- oder Quarzschale zur Trockne verdampft und bis zur vollständigen Verkohlung vorsichtig erhitzt. Der Rückstand wird mit 10,0 ml 0,1 N-Schwefelsäure 10 min auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert und mit heißem Wasser bis zur Neutralität gegenüber Lackmuspapier gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 0,20 ml Methylorange-Lösung mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung titriert.

1 ml 0,1 N-Schwefelsäure entspricht 13,61 mg C₂H₃NaO₃ · 3 H₂O.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1839.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

¹⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

- 8.3 **Hinweise**
 Apothekenpflichtig.
 Steril und pyrogenfrei.
 Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
 Theoretische Osmolarität: 276 mOsm/l.
 pH-Wert: 5,0 bis 7,5.
- 9 **Packungsbeilage**
 Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 **Anwendungsgebiete**
 Isotone und hypotone Dehydratation; Verlust extrazellulärer Flüssigkeit; plasmaisotoner Flüssigkeitsersatz; kurzfristiger Volumenersatz; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.
- 9.2 **Gegenanzeigen**
 Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung.
- 9.3 **Nebenwirkungen**
 Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und der Hinweise nicht bekannt.
- 9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
 Beim Mischen von Ringer-Acetat-Lösung besonders mit phosphat- oder carbonathaltigen Lösungen können Ausfällungen auftreten.
- 9.5 **Dosierungsanleitung**
 Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf mit maximal 180 Tropfen/Minute bzw. 540 ml/Stunde und höchstens 2 000 ml/Tag (30 bis 45 ml/kg Körpergewicht und Tag).
Hinweise:
 Kontrolle des Serumionogramms und der Wasserbilanz erforderlich.
 Vorsicht bei Hyperchlorämie.
- 9.6 **Art der Anwendung**
 Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 207

Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
 Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann

- 2 **Darreichungsform**
 Infusionslösung

- 3 **Zusammensetzung**

Natriumchlorid	6,0	g
Kaliumchlorid	0,4	g
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,134	g
Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	0,2	g
Natriumlactat-Lösung 50prozentig	6,1	g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1 000,0	ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Magnesiumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst, mit Natriumlactat-Lösung 50prozentig versetzt und mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB.).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB.): 1,004 bis 1,008 oder
- des Brechungsindex (AB.): 1,333 bis 1,335 sowie
- des pH-Wertes der unverdünnten Lösung: 5,0 bis 7,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Ringer-Lactat-Lösung ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Natrium (AB.).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen a und c auf Kalium (AB.).

Calcium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Calcium (AB.).

Magnesium

5 ml Infusionslösung geben mit 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % und 0,4 ml Titangeib-Lösung eine rote Färbung.

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB.).

Lactat

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Lactat (AB.).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene

entsprechend AB.: 10 ml/kg Körpergewicht werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Gesamtchlorid, Natriumlactat, Kalium, Calcium und Magnesium.

Bestimmung des Gesamtchlorids

10,0 ml Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 %, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Nitrobenzol versetzt und umgeschüttelt. Nach Zusatz von 2 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung bis zur rötlichgelben Färbung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Kaliums

Der Gehalt der Lösung an Kalium wird flammenphotometrisch nach AB. (Methode I) bestimmt. Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1 000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

Bestimmung des Calciums

50,0 ml Lösung werden mit 3,0 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % versetzt und nach Zusatz von 0,2 ml Calcon-Lösung mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ¹⁾ bis zum Farbumschlag von Rot nach Violett titriert.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 1,470 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Bestimmung des Magnesiums

Die aus titrierte Lösung von der Calciumbestimmung wird nach Zusatz von 1 ml Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Entfärbung erhitzt und mit etwa 3 ml Salzsäure 7 % bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach Zusatz von 10 ml Pufferlösung pH 10,9 und 50 mg Eriochromschwarz-T-Mischindikator wird mit 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung ¹⁾ bis zum Farbumschlag nach Grün titriert.

1 ml 0,01 M-Natrium-EDTA-Lösung entspricht 2,033 mg $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$.

Bestimmung des Lactats

25,0 ml Lösung werden in einer Platin- oder Quarzschale zur Trockne verdampft und bis zur vollständigen Verkohlung vorsichtig erhitzt. Der Rückstand wird mit 10,0 ml 0,1 N-Schwefelsäure 10 min auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert und mit heißem Wasser bis zur Neutralität gegenüber Lackmuspapier gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 20,0 ml Methylorange-Lösung mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung titriert.

1 ml 0,1 N-Schwefelsäure entspricht 13,61 mg $\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1849.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 276 mOsm/l.

pH-Wert: 5,0 bis 7,5.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Isotone und hypotone Dehydratation; Verlust extrazellulärer Flüssigkeit; plasmaisotoner Flüssigkeitsersatz; kurzfristiger Volumenersatz; Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Arzneimittel.

9.2 Gegenanzeigen

Hyperhydratationszustände, u. a. Wasservergiftung; Hyperlaktatämie.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und der Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen von Ringer-Lactat-Lösung besonders mit phosphat- oder carbonathaltigen Lösungen können Ausfällungen auftreten.

¹⁾ 25,0 ml 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt. Der Faktor dieser Lösung ist gleich dem Faktor der 0,1 M-Natrium-EDTA-Lösung.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, Dauertropf mit maximal 180 Tropfen/Minute bzw. 540 ml/Stunde und höchstens 2 000 ml/Tag (30 bis 45 ml/kg Körpergewicht und Tag).

Hinweise:

Kontrolle des Serumionogramms und der Wasserbilanz erforderlich.

Vorsicht bei Hyperchlorämie.

9.6 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Lfd. Nr. 208

(2-Hydroxyethyl)-salicylat – Benzylnicotinat-Salbe

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

(2-Hydroxyethyl)-salicylat – Benzylnicotinat-Salbe

2 Darreichungsform

Salbe

3 Zusammensetzung

(2-Hydroxyethyl)-salicylat	5,0 g
Benzylnicotinat	2,0 g
Weißes Vaseline	75,0 g
Dickflüssiges Paraffin	6,0 g
Wollwachsalkohole	2,0 g
Gereinigtes Wasser	10,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin und Wollwachsalkohole werden auf ca. 60 °C erhitzt. (2-Hydroxyethyl)-salicylat und Benzylnicotinat werden in frisch abgekochtem, gereinigtem Wasser bei ca. 60 °C gelöst. In die ca. 60 °C warme Fettschmelze wird die ca. 60 °C warme Lösung emulgiert. Die Salbe wird bis zum Erkalten gerührt und in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozeß-Kontrollen

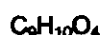
Prüfung auf Homogenität und Verstreichbarkeit:

Eine Salbenprobe muß sich auf einem Objektträger homogen und glatt zu einem dünnen Film verstreichen lassen. Bei Betrachtung unter dem Mikroskop im Durchlicht und im Phasenkontrast muß eine feine homogene Emulsion erkennbar sein.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 (2-Hydroxyethyl)-salicylat



M, 182,2

(2-Hydroxyethyl)-salicylat enthält mindestens 98,0 und höchstens 102,0 Prozent $C_9H_{10}O_4$.

Eigenschaften

Farblose bis fast farblose, ölige Flüssigkeit, die im Vakuum von 16 mbar (12 Torr) bei 169 bis 172 °C siedet, oder farblose, kristalline Masse, die bei etwa 26 °C schmilzt. Schwacher, phenolartiger Geruch. Die Substanz hat im UV Absorptionsmaxima bei

etwa 239 nm ($A_1^{1\%}$ = etwa 520) und

etwa 304 nm ($A_1^{1\%}$ = etwa 210),

gemessen an einer 0,001prozentigen Lösung in Wasser.

Die Substanz löst sich in etwa 110 Teilen Wasser sowie in etwa 6 Teilen fetten Ölen. Sie ist leicht löslich in Ethanol, Ether, Chloroform.

Dünnschichtchromatographie

Sorptionsmittel: Kieselgel 60 F₂₅₄ ¹⁾

Untersuchungslösungen

- I. 5,0prozentige Lösung: 0,500 g Substanz werden in Ethanol zu 10,0 ml gelöst.
- II. 0,5prozentige Lösung: 1,00 ml Untersuchungslösung I wird mit Ethanol zu 10,0 ml verdünnt.
- III. 0,075prozentige Lösung: 1,50 ml Untersuchungslösung II werden mit Ethanol zu 10,0 ml verdünnt.
- IV. 0,025prozentige Lösung: 0,50 ml Untersuchungslösung I werden mit Ethanol zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösungen

- I. 50 mg (2-Hydroxyethyl)-salicylat einer als Standard geeigneten Substanz werden in Ethanol zu 10,0 ml gelöst.
- II. 20 mg Salicylsäure werden in Ethanol zu 10,0 ml gelöst. 1,00 ml dieser Lösung wird mit Ethanol zu 10,0 ml verdünnt.

Aufzutragende Volumina: Auf die Platte werden getrennt je 5 µl der Untersuchungslösungen und der Referenzlösungen in der angegebenen Reihenfolge aufgetragen:

Referenzlösung II

Untersuchungslösung I

Untersuchungslösung III

Untersuchungslösung IV

Untersuchungslösung II

Referenzlösung I

Mobile Phase: Cyclohexan – Chloroform – Essigsäure 98 %
60 20 20 Volumteile

Laufstrecke: 10 cm

Trocknung: in strömender Luft bis zum Verschwinden des Fließmittelgeruchs.

Nachweis: 1. im ultravioletten Licht bei 254 nm,
2. durch Besprühen mit 10,5prozentiger Eisen(III)-chlorid-Lösung.

Auswertung: In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung II und der Referenzlösung I tritt im ultravioletten Licht bei 254 nm jeweils ein Fleck mit dem gleichen R_f-Wert und der gleichen Intensität auf.

Im Chromatogramm der Untersuchungslösung I darf im ultravioletten Licht bei 254 nm die Intensität des Nebenflecks mit dem höchsten R_f-Wert nicht größer sein als die Intensität des Flecks im Chromatogramm der Untersuchungslösung III. Daneben darf im Chromatogramm der Untersuchungslösung I ein Fleck mit dem gleichen R_f-Wert wie der Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung II auftreten. Die Intensitäten weiterer Nebenflecke dürfen nicht größer sein als die Intensität des Flecks im Chromatogramm der Untersuchungslösung IV.

Nach dem Besprühen mit 10,5prozentiger Eisen(III)-chlorid-Lösung weisen die Flecke in den Chromatogrammen der Untersuchungslösung I und der Referenzlösung II die gleiche Färbung auf.

Prüflösung: 2,50 g Substanz werden in 40,0 ml Ethanol gelöst und mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt.

Prüfung auf Identität

Die Mischung von 2 ml Prüflösung und 1 ml Wasser gibt mit 0,2 ml Eisen(III)-chlorid-Lösung (1,3 %) eine violettrote Färbung.

0,5 ml Substanz werden mit 2 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung 5 min lang im Wasserbad erwärmt. Nach Zusatz von 3 ml verdünnter Schwefelsäure entsteht ein weißer, kristalliner Niederschlag. Die Kristalle werden nach dem Abfiltrieren mit wenig kaltem Wasser und anschließend 2mal mit je 1 ml Toluol gewaschen. Nach dem Trocknen bei 80 °C haben die Kristalle einen Schmelzpunkt von etwa 158 °C, Kapillarmethode (AB.).

Prüfung auf Reinheit

Relative Dichte (AB.): = 1,252 bis 1,257

Brechungsindex (AB.): = 1,548 bis 1,551

Aussehen der Lösung: Die Mischung von 1,00 ml Substanz und 9,0 ml Ethanol 70 % muß klar sein (AB., Methode B).

¹⁾ Es sind Platten mit Fluoreszenzindikator zu verwenden, deren Schicht aus einem Kieselgel mit einem durchschnittlichen Porendurchmesser von 6 nm besteht.

Sauer reagierende Verunreinigungen: 2,00 ml Prüflösung müssen nach Zusatz von 0,10 ml Methylrot-Lösung und 0,20 ml 0,01 N-Natriumhydroxid-Lösung gelb gefärbt sein.

Chlorid: höchstens 100 ppm.

10,0 ml Prüflösung werden mit Wasser zu 15,0 ml verdünnt und nach der Grenzprüfung auf Chlorid (AB.) geprüft.

Sulfat: höchstens 250 ppm.

12,0 ml Prüflösung werden nach der Grenzprüfung auf Sulfat (AB.) geprüft.

Verhalten gegen Schwefelsäure: 0,20 ml Substanz werden mit 4,8 ml Schwefelsäure gemischt. Nach 5 min darf die Mischung nicht stärker gefärbt sein als 5,0 ml der Farbvergleichslösung B₅ (AB.).

Sulfatasche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, bestimmt mit 1,0 g Substanz.

Gehaltsbestimmung

2,000 g Substanz werden mit 25,0 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung versetzt und im Wasserbad 40 min lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten und Zusatz von 0,3 ml Phenolphthalein-Lösung wird mit 1 N-Salzsäure titriert und die zur Verseifung benötigte Menge 1 N-Natriumhydroxid-Lösung errechnet. Ein Blindversuch wird durchgeführt.

1 ml 1 N-Natriumhydroxid-Lösung entspricht 182,2 mg C₉H₁₀O₄.

6.1.2 Benzylnicotinat

C₁₃H₁₁NO₂

M, 213,2

Benzylnicotinat enthält mindestens 98,0 und höchstens 102,0 Prozent C₁₃H₁₁NO₂.

Eigenschaften

Gelbliche bis bräunlichgelbe, ölige Flüssigkeit, die bei etwa 300 °C unter Zersetzung siedet und bei Zimmertemperatur zum Erstarren neigt; stark hautreizend.

Die Substanz ist sehr schwer löslich in Wasser; mischbar mit Ethanol, Ether, Chloroform.

Dünnschichtchromatographie

Sorptionsmittel: Kieselgel GF₂₅₄

Untersuchungslösung: 0,2prozentige Lösung der Substanz in Chloroform.

Referenzlösung: 0,2prozentige Lösung von Benzylnicotinat, einer als Standard geeigneten Substanz, in Chloroform.

Aufzutragende Volumina: Auf die Platte werden getrennt je 5 µl der Untersuchungslösung und der Referenzlösung aufgetragen.

Mobile Phase: Chloroform

Laufstrecke 10 cm

Trocknung: in strömender Luft bis zum Verschwinden des Fließmittelgeruchs.

Nachweis: 1. im ultravioletten Licht bei 254 nm,

2. durch Besprühen mit modifiziertem Dragendorffs-Sprühreagenz ¹⁾.

Auswertung: In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung tritt im ultravioletten Licht bei 254 nm sowie nach dem Besprühen jeweils ein Fleck mit dem gleichen Rf-Wert und der gleichen Intensität bzw. Färbung auf.

Prüflösung: 5,00 g Substanz werden in Ethanol zu 50,0 ml gelöst.

Prüfung auf Identität

Eine Mischung von 0,5 ml Substanz und 3 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung wird vorsichtig zum Sieden erhitzt. Es tritt der typische Geruch von Benzylalkohol auf. Nach dem Erkalten wird die Mischung mit 1 ml Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Es entwickelt sich unter Grün- und anschließender Braunfärbung der Geruch von Benzaldehyd.

2 ml Prüflösung geben mit 2 ml ethanolischer Pikrinsäure-Lösung einen gelben, kristallinen Niederschlag. Die mit wenig Ethanol ausgewaschenen Kristalle des Pikrats haben nach dem Trocknen bei 105 °C einen Schmelzpunkt von 150 bis 155 °C, Kapillarmethode (AB.).

Prüfung auf Reinheit

Relative Dichte (AB.): = 1,165 bis 1,169

Absorption (AB.): Absorptionsmaximum bei 261 nm ± 2 nm ($A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 290 \pm 15$),

gemessen an einer 0,001prozentigen Lösung in 0,1 N-Salzsäure.

¹⁾ 10,0 ml Dragendorffs-Reagenz werden mit 20,0 ml Essigsäure 98 % und 100,0 ml Wasser verdünnt. Die Verdünnung ist mehrere Wochen haltbar.

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß klar (AB., Methode B) und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG₆ (AB., Methode II).

Sauer reagierende Verunreinigungen: 2,00 ml Prüflösung müssen nach Zusatz von 0,10 ml Methylrot-Lösung orangerot gefärbt sein und anschließend durch 0,10 ml 0,01 N-Natriumhydroxid-Lösung gelb gefärbt werden.

Sulfatasche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt.

Gehaltsbestimmung

0,400 g Substanz werden in 25 ml wasserfreier Essigsäure gelöst. Nach Zusatz von 25 ml Toluol und 0,75 ml Naphtholbenzein-Lösung wird die Bestimmung nach „Titration von Basen in wasserfreiem Medium“ (AB.) durchgeführt.

1 ml 0,1 N-Perchlorsäure entspricht 21,32 mg C₁₃H₁₁NO₂.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß bis gelblichweiß, weiche Salbe von charakteristischem Geruch.

6.2.2 Prüfung auf Identität

(2-Hydroxyethyl)-salicylat

0,5 g Salbe werden auf einer Tüpfelplatte mit 1 Tropfen 10,5prozentiger Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Es entsteht eine intensiv violette Färbung.

Zu 0,1 g Salbe werden 100 ml 0,1 N-Salzsäure von ca. 40 bis 50 °C gegeben. Es wird gemischt und filtriert. 5,0 ml des Filtrats werden mit 0,1 N-Salzsäure zu 20,0 ml verdünnt. Die Verdünnung hat im UV-Licht Absorptionsmaxima bei 239 nm (Absorption etwa 0,650) und bei 304 nm (Absorption etwa 0,260). Im Bereich zwischen 255 nm und 275 nm befinden sich 2 Schultern.

Benzylnicotinat

25 g Salbe werden auf dem Wasserbad geschmolzen und mit 3 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % versetzt. Die Mischung wird vorsichtig zum Sieden erhitzt. Es tritt der typische Geruch von Benzylalkohol auf. Nach dem Erkalten wird die Mischung mit 1 ml Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Es entwickelt sich unter Grün- und anschließender Braunfärbung der Geruch von Benzaldehyd.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄ wird wie folgt geprüft:

Untersuchungslösungen

I. 5prozentige Lösung:

10,0 g Salbe werden mit 10 ml Methanol versetzt und unter Rühren erwärmt. Die Mischung wird in einen 10-ml-Meßkolben filtriert und dieser unter Nachspülen mit Methanol aufgefüllt.

II. 0,5prozentige Lösung:

1,0 ml der Untersuchungslösung I wird mit Ethanol 96 % zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösungen

I. 50 mg (2-Hydroxyethyl)-salicylat einer als Standard geeigneten Substanz werden in Ethanol 96 % zu 10,0 ml gelöst.

II. 50 mg Benzylnicotinat einer als Standard geeigneten Substanz werden in Chloroform zu 25,0 ml gelöst.

III. 95 mg Salicylsäure werden in Ethanol 96 % zu 25,0 ml gelöst.

IV. 30 mg Nicotinsäure werden in Ethanol 96 % zu 25,0 ml gelöst.

Auf 2 Platten werden jeweils getrennt je 5 µl der Untersuchungslösungen und Referenzlösungen aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung aus 90 Volumteilen Chloroform, 5 Volumteilen Methanol und 5 Volumteilen Essigsäure 98 % über eine Laufstrecke von 10 cm.

Nach Trocknen der Platten im Luftstrom bis zum Verschwinden des Fließmittelgeruchs werden die Platten im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Die im Chromatogramm der Untersuchungslösung II auftretenden Flecke sind nach Lage und Intensität gleich den Flecken der Referenzlösungen I bzw. II. Die im Chromatogramm der Untersuchungslösung I auftretenden Flecke mit den gleichen R_f-Werten wie in den Referenzlösungen III bzw. IV dürfen in ihrer Intensität nicht stärker sein als jene.

Anschließend wird die eine Platte mit 10,5prozentiger Eisen(III)-chlorid-Lösung besprüht, wodurch (2-Hydroxyethyl)-salicylat und Salicylsäure violett gefärbt werden, während die zweite Platte mit modifiziertem Dragendorffs-Reagenz (bestehend aus 10 ml Dragendorffs-Reagenz, 20 ml Essigsäure 30 % und 70 ml Wasser) besprüht wird und Benzylnicotinat orange gefärbt wird.

6.2.4 Gehalt

95 bis 105 Prozent der deklarierten Mengen (2-Hydroxyethyl)-salicylat und Benzylnicotinat.

Bestimmung von (2-Hydroxyethyl)-salicylat

Etwa 0,5 g Salbe werden unter Rühren und Erwärmen in 50 ml Wasser geschmolzen. Die Mischung wird filtriert, das Filter mit Wasser nachgespült und das Filtrat zu 100,0 ml aufgefüllt. 10,0 ml dieser Lösung werden zu 100,0 ml verdünnt. Von dieser Lösung wird die Absorption im UV-Licht bei 304 nm gemessen.

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 210$$

$$\text{Gehalt [\%]} = \frac{\text{Absorption} \times 200\,000}{\text{Einwaage mg} \times 210} \times 100$$

Bestimmung von Benzylnicotinat

Etwa 2,0 g Salbe werden in 25 ml wasserfreier Essigsäure gelöst. Nach Zusatz von 1 ml Acetanhydrid, 25 ml Toluol und 0,75 ml Naphtholbenzein-Lösung wird mit 0,02 N-Perchlorsäure bis zum Farbumschlag nach Grün titriert.

1 ml 0,02 N-Perchlorsäure entspricht 4,264 mg Benzylnicotinat.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Aluminiumtuben mit Innenschutzlack.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1869.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einreiben in die Haut.

8.3 Hinweis

Apothekenpflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von schmerzhaften Muskel- und Gelenksbeschwerden, Prellungen, Zerrungen und Verstauchungen sowie von Durchblutungsstörungen der Haut.

9.2 Gegenanzeigen

(2-Hydroxyethyl)-salicylat – Benzylnicotinat-Salbe darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Abkömmlingen der Salicylsäure, der Nicotinsäure und des Benzylalkohols und Wollwachs sowie bei ausgeprägten Entzündungen der Haut, Ekzemen sowie Schuppenflechte nicht angewendet werden.

9.3 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von (2-Hydroxyethyl)-salicylat – Benzylnicotinat-Salbe können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von schmerzhaften, juckenden Hautentzündungen auftreten.

9.4 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird mit wenig Salbe die schmerzende Körperpartie 2- bis 3mal täglich eingerieben.

Hinweise:

Die Salbe darf nicht in die Augen, auf Schleimhäute oder offene Wunden gelangen.

Unmittelbar nach dem Auftragen der Salbe sind die Hände sehr gründlich mit warmem Wasser und Seife zu waschen.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Dimenhydrinat-Kapseln 50 mg

2 Darreichungsform

Kapseln

3 Eigenschaften und Prüfungen**3.1 Ausgangsstoffe**

Dimenhydrinat

 $C_{17}H_{21}NO$, $C_7H_7ClN_4O_2$ M_r 470,0

Dimenhydrinat ist das Diphenhydraminsalz des 8-Chlortheophyllins. Es enthält mindestens 53,0 und höchstens 55,5 Prozent Diphenhydramin ($C_{17}H_{21}NO$) sowie mindestens 44,5 und höchstens 47,0 Prozent 8-Chlortheophyllin ($C_7H_7ClN_4O_2$).

Eigenschaften

Weißes, kristallines, geruchloses Pulver; wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol und Chloroform, wenig löslich in Ether.

Prüfung auf Identität

Schmelzpunkt: 102 bis 107 °C (AB., Kapillarmethode).

Zur Lösung von 500 mg Substanz in 30 ml 50prozentigem Ethanol (V/V) werden 30 ml Wasser und 4 ml Ammoniak-Lösung 26 % hinzugegeben und die Lösung zweimal mit 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 10 ml Wasser gewaschen und nach der Zugabe von 2 ml Salzsäure 36 % auf dem Wasserbad fast bis zur Trockne eingedampft. Zu 10 ml einer 1prozentigen heißen Lösung des Rückstandes wird tropfenweise so viel Pikrinsäure-Lösung ¹⁾ zugefügt, bis die Ausfällung vollständig ist. Die Schmelztemperatur des Niederschlages beträgt nach Umkristallisation aus Ethanol 96 % etwa 130 °C (AB., Kapillarmethode).

250 mg Substanz werden in 15 ml 70prozentigem Ethanol (V/V) gelöst. Man fügt 15 ml Wasser und 2 ml Schwefelsäure 10 % hinzu und kühlt die Lösung 30 min lang. Zur Bildung von Kristallisationskeimen kratzt man mit einem Glasstab an der Gefäßwandung. Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und mit einigen ml kaltem Wasser gewaschen. Das 8-Chlortheophyllin schmilzt zwischen 300 und 305 °C unter Zersetzung.

10 mg des isolierten 8-Chlortheophyllins werden in 1 ml Salzsäure 36 % gelöst und dann mit 1 ml Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % versetzt. Nach dem Eindampfen zur Trockne bleibt ein rötlicher Rückstand, der sich purpurrot färbt, wenn er den Dämpfen von Ammoniak-Lösung 10 % ausgesetzt wird.

Prüfung auf Reinheit

Trocknungsverlust (AB): höchstens 0,5 Prozent nach 24stündigem Trocknen über Phosphorpentoxid bei einem Druck, der 0,7 kPa (ca. 5 Torr) nicht übersteigt; bestimmt mit 2,00 g Substanz.

Sulfatasche (AB): höchstens 0,2 Prozent mit 1,0 g Substanz bestimmt

Aussehen der Lösung

Eine Lösung von 1 g Dimenhydrinat in 100 ml Wasser muß klar und farblos sein (AB).

Bromid und Iodid

Ein Gemisch von 100 mg Substanz und 50 mg Natriumnitrit wird mit 10 ml Chloroform versetzt. Nach der Zugabe von 10 ml Salzsäure 7 % wird kräftig geschüttelt. Die Chloroformphase muß farblos bleiben.

Verwandte Substanzen

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel H.

Untersuchungslösung: 0,4 g Substanz werden in Chloroform zu 10,0 ml gelöst.

Referenzlösung: 0,5 ml Untersuchungslösung werden mit Chloroform zu 100,0 ml verdünnt.

Auf die Platte werden getrennt 5 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung aus 20 Volumteilen Methanol und 80 Volumteilen Chloroform über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach Verdun-

¹⁾ 100 ml einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure werden mit 0,25 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % versetzt.

sten des Fließmittels bei Raumtemperatur werden die Chromatogramme mit verdünntem Dragendorffs-Reagenz besprüht. Das mit der Untersuchungslösung erhaltene Chromatogramm darf nur zwei Hauptflecke zeigen. Kein im Chromatogramm der Untersuchungslösung auftretender Nebenfleck darf größer oder stärker gefärbt sein als die im Chromatogramm der Referenzlösung erhaltenen Flecke.

Gehaltsbestimmung

Gehalt an Diphenhydramin

0,150 g Substanz, in 75 ml wasserfreier Essigsäure gelöst, werden nach „Titration von Basen in wasserfreiem Medium“ (AB.) mit 0,05 N-Perchlorsäure titriert. Der Äquivalenzpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (AB.) bestimmt.

1 ml 0,05 N-Perchlorsäure entspricht 12,77 mg Diphenhydramin.

Gehalt an 8-Chlortheophyllin

0,800 g Substanz werden in einem 200-ml-Meßkolben mit 50 ml Wasser, 3 ml Ammoniak-Lösung 10 % und 6 ml 10prozentiger Ammoniumnitratlösung auf dem Wasserbad 5 min lang erwärmt. Es werden 25,00 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung zugegeben und unter regelmäßigem Schütteln 15 min lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser zu 200,0 ml aufgefüllt. Nachdem sich der Niederschlag abgesetzt hat, wird durch ein trockenes Filterpapier filtriert. Die ersten 20 ml des Filtrats werden verworfen. Von dem erhaltenen Filtrat werden 100,0 ml in einen 250-ml-Kolben pipettiert, mit Salpetersäure 12,5 % angesäuert und mit weiteren 3 ml Salpetersäure 12,5 % versetzt. Nach Zusatz von 1,5 ml 10prozentiger Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung wird mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 21,46 mg 8-Chlortheophyllin ($C_7H_7ClN_4O_2$).

3.2 Fertigarzneimittel

3.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatinesteckkapseln, an deren Außenseite kein Pulver anhaften darf.

3.2.2 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 45 min müssen 75 Prozent (Q) der deklarierten Menge Dimenhydrinat in Lösung gegangen sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min.

3.2.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Dimenhydrinat.

3.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie.

Material: Aluminiumfolie 0,009 mm Dicke, eine Seite kaschiert gegen 35 g/m² Pergamyn, andere Seite mit ca. 7 g/m² Heißsiegellack auf PVC-Basis und opake Hart-PVC-Tiefziehfolie, Dicke 0,200 mm, einseitig mit 40 g/m² PVDC beschichtet.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1879.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

- 6 Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 6.1 Anwendungsgebiete**
Vorbeugung und Behandlung von Reisekrankheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.
- 6.2 Gegenanzeigen**
Prostataadenom mit Resthambildung, Engwinkelglaukom; bei Epilepsie und in der Schwangerschaft soll Dimenhydrinat nicht eingenommen werden.
- 6.3 Nebenwirkungen**
Die Einnahme von Dimenhydrinat kann gelegentlich zu Hautreaktionen, Magen-Darm-Störungen, Mundtrockenheit und Schwierigkeiten beim Harnlassen führen. Außerdem kann Müdigkeit auftreten.
Hinweis:
Das Reaktionsvermögen kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch so beeinflusst werden, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.
- 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Die gleichzeitige Einnahme von Dimenhydrinat mit anderen zentral wirksamen Medikamenten (z. B. Psychopharmaka, Schlafmittel, Schmerzmittel) kann die Wirkung dieser Medikamente, insbesondere bei gleichzeitigem Alkoholgenuß, verstärkt werden.
- 6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung**
Soweit nicht anders verordnet, nehmen Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren 1- bis 2mal täglich 1 Kapsel, Kinder über 12 Jahren 2- bis 3mal täglich 1 Kapsel und Erwachsene 3- bis 4mal täglich 1 bis 2 Kapseln ein.
Zur Vorbeugung von Reisekrankheiten sollte 30 Minuten vor Reisebeginn 1 Kapsel eingenommen werden.
- 6.6 Dauer der Anwendung**
Dimenhydrinat soll ohne Rücksprache mit dem Arzt nur wenige Tage angewendet werden.
- 6.7 Hinweis**
Vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 210

Chlortalidon-Tabletten 100 mg

- 1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Chlortalidon-Tabletten 100 mg
- 2 Darreichungsform**
Tabletten
- 3 Zusammensetzung**
- | | |
|---|----------|
| Chlortalidon | 100,0 mg |
| Lactose 1 H ₂ O | 35,5 mg |
| Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)
(mittleres Molekulargewicht ca. 25 000) | 5,0 mg |
| Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) ringöffnend vernetzt | 7,5 mg |
| Hochdisperses Siliciumdioxid | 1,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1,0 mg |
| Gereinigtes Wasser (zum Granulieren) | |
- 4 Herstellungsvorschrift**
Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden, falls erforderlich, gesiebt. Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) wird in der für die Granulierung erforderlichen Menge gereinigtem Wasser gelöst.
Chlortalidon, Lactose und Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) ringöffnend vernetzt werden bis zur Homogenität gemischt und mit der Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)-Lösung granuliert.

Die Trocknung des Feuchtgranulates erfolgt bei 50 °C.

Nach dem Sieben des getrockneten Granulats werden hochdisperses Siliciumdioxid und Mangeliumstearat ca. 1 bis 3 min homogen untergemischt.

Das fertige Granulat wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 150 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der Restfeuchte des Granulats (Infrarotwaage): 1,0 bis 1,6 Prozent
- des Tablettengewichtes: 150,0 mg $\pm$ 7,5 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Chlortalidon



M, 338,8

Gehalt mindestens 98,0 und höchstens 102,0 Prozent 2-Chlor-5-(1-Hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny)benzolsulfonamid, bezogen auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Weißes bis gelblichweißes kristallines Pulver. Es ist praktisch unlöslich in Wasser, Ether und Chloroform; löslich in Methanol, schwer löslich in Ethanol; löslich in wäßrigen Alkalihydroxidlösungen.

Teilchengröße

Mikronisiertes Material: 80 % < 10 μm , aber kein Teilchen > 100 μm .

Prüfung auf Identität

Schmelzpunkt: Chlortalidon schmilzt unter Zersetzung bei etwa 215 °C (AB., Kapillarmethode).

50 mg Substanz geben nach dem Lösen in 3 ml Schwefelsäure 96 % eine intensive Gelbfärbung.

Die Absorption (AB.), gemessen an einer 0,01prozentigen Lösung der Substanz in einer Mischung aus 2 Teilen Salzsäure 7 % und 98 Teilen Methanol in einer Schichtdicke von 1 cm, beträgt bei 275 nm etwa 0,66

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 66.$$

Das Infrarotspektrum (AB.) der Substanz zeigt im Vergleich mit dem einer Vergleichssubstanz bekannter Identität Maxima bei denselben Wellenlängen mit den gleichen relativen Intensitäten. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe von Preßlingen unter Verwendung von Kaliumbromid.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung

Eine Lösung von 1,0 g Substanz in 20 ml Methanol muß klar sein (AB.). Die Absorption dieser Lösung, gemessen gegen Methanol, darf bei 410 nm nicht größer als 0,01 sein.

Verwandte Substanzen

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 1 g Substanz wird in Aceton zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösung: 10 mg 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzoesäure werden in Aceton zu 100,0 ml gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 10 μl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung aus 85 Volumteilen n-Butanol und 15 Volumteilen Ammoniak-Lösung 3,5 % über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur werden die Chromatogramme im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Das mit der Untersuchungslösung erhaltene Chromatogramm darf nur einen Hauptfleck zeigen. Kein im Chromatogramm der Untersuchungslösung auftretender Nebenfleck darf größer oder stärker sein als der im Chromatogramm der Referenzlösung erhaltene Fleck.

Chlorid

0,3 g Substanz werden mit 30 ml Wasser 5 min lang geschüttelt und dann filtriert. 15 ml der Lösung müssen der Grenzprüfung auf Chlorid (AB.) entsprechen (350 ppm).

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 0,4 Prozent, bestimmt mit 2,00 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C.

Sulfatasche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, bestimmt mit 1,0 g Substanz.

Gehaltsbestimmung

0,300 g Substanz werden in 50 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Es wird nach „Titration in wasserfreiem Medium“ (AB.) mit 0,1 N-Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung ¹⁾ titriert. Der Äquivalenzpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie (AB.) bestimmt.

1 ml 0,1 N-Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung entspricht 33,88 mg C₁₄H₁₁ClN₂O₄S.

6.1.2 Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)



M_r 111,1 · n

Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) enthält mindestens 11,5 und höchstens 12,8 Prozent Stickstoff (14,01), berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Weißes oder gelblichweißes, feines oder körniges Pulver; geruchlos oder schwacher, eigenartiger Geruch, schwach salziger Geschmack; die Substanz ist hygroskopisch.

Richtwerte für Viskositäten

Mittleres Molekulargewicht	Polymerisationsgrad n	Viskositäts-Richtwert ¹⁾ einer 10prozentigen wäßrigen Lösung mPa · s (20 °C)	K-Wert ²⁾ (Eigenviskosität)
etwa 2 500	etwa 23	1,8 ± 0,5	11 bis 14
etwa 11 500	etwa 100	2,5 ± 1	16 bis 18
etwa 25 000	etwa 225	4,5 ± 1	24 bis 27
etwa 49 000	etwa 360	7,0 ± 1,5	28 bis 32
etwa 700 000	etwa 6 300	500 ± 200	85 bis 95

¹⁾ Bezogen auf die getrocknete Substanz

²⁾ Der K-Wert ist eine Materialkonstante für polymere Substanzen, der mit deren Molekulargewicht in engem Zusammenhang steht. Er ermöglicht es, zwischen den Konzentrationen und Viskositäten von Lösungen solcher Stoffe eine rechnerische Beziehung aufzustellen. Bei gegebener Konzentration des gelösten Produkts und der zugehörigen relativen Viskosität der Lösung läßt sich der K-Wert nach H. FIKENTSCHER berechnen bzw. anhand einer von diesem Autor herausgegebenen Tabelle ermitteln (in Wilborn: Physik und technologische Prüfverfahren für Lacke und ihre Rohstoffe, Verlag Berliner Union, Stuttgart, 1953).

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Ethanol, Chloroform, Methylenchlorid; leicht löslich in Glycerol 85 %; praktisch unlöslich in Ether sowie Petroläther.

Prüflösung: 10,0 g Substanz werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst.

Prüfung auf Identität

5 ml Prüflösung geben mit 5 ml Trichloressigsäure-Lösung einen weißen Niederschlag.

Die Mischung von 0,5 ml Prüflösung und 5 ml Wasser gibt mit 0,2 ml 0,1 N -Iod-Lösung eine tiefrote Färbung.

Die Mischung von 1 ml Prüflösung, 5 ml Wasser und 1 ml Salzsäure gibt mit 2 ml Kaliumdichromat-Lösung eine orangefarbene Fällung.

Das Infrarotspektrum eines Kaliumbromid-Preßlings aus der getrockneten Substanz muß alle wesentlichen Absorptionsbanden aufweisen, die in dem Spektrum eines in gleicher Weise aus einer als Standard geeigneten Substanz hergestellten Preßlings auftreten. Die relativen Intensitäten der wesentlichen Absorptionsbanden müssen in beiden Spektren annähernd gleich sein.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß klar sein (AB., Methode B) und darf bei niederen Polymeren mit Eigenviskositäten (K-Werten) unter 25 nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG₄ (AB.,

¹⁾ 40 g Tetrabutylammoniumiodid werden in 80 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Nach Zusatz von 20 g fein pulverisiertem Silberoxid wird 1 h lang kräftig geschüttelt. Einige Milliliter der Mischung werden zentrifugiert; die Identitätsprüfung auf Iodid wird mit der überstehenden Flüssigkeit durchgeführt. Fällt die Reaktion positiv aus, werden weitere 2 g Silberoxid der Mischung zugesetzt und diese 30 min lang geschüttelt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis die Mischung keine Reaktion auf Iodid mehr gibt. Die Mischung wird über einen engporigen Glasinterzeptor filtriert und das Gefäß und Filter dreimal mit je 50 ml Toluol gespült. Die Waschlösungen werden mit dem Filtrat vereinigt und mit Toluol zu 1 000,0 ml verdünnt. In die Lösung wird 5 min lang kohlendioxidfreier Stickstoff eingeleitet.

Einstellung: 10 ml Dimethylformamid werden unter Zusatz von 0,05 ml einer 0,3prozentigen Lösung von Thymolblau in Methanol mit der Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung bis zur reinen Blaufärbung titriert. 0,200 g Benzoesäure werden sofort dieser Lösung zugesetzt. Bis zum Lösen der Substanz wird umgeschüttelt und mit der Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung bis zur erneuten reinen Blaufärbung titriert.

Methode II) bzw. bei den höheren Polymeren mit Eigenviskositäten (K-Werten) von 25 und darüber nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG₆ (AB., Methode II).

Alkalisch oder sauer reagierenden Verunreinigungen:

a) pH-Wert der Prüflösung (AB.): 3 bis 7

b) 10,0 ml Prüflösung müssen nach Zusatz von 2,00 ml Phenolphthalein-Lösung farblos sein und anschließend durch 1,50 ml 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung rosa gefärbt werden.

Schwermetalle: höchstens 20 ppm.

Der Rückstand der Sulfatasche-Bestimmung wird mit 0,2 ml Schwefelsäure vorsichtig erhitzt, bis die Hauptmenge der Säure abgeraucht ist. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in 5,5 ml Salzsäure (25 %) unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird noch heiß durch ein 3mal mit verdünnter Salzsäure zuvor gewaschenes Filter filtriert. Tiegel und Filter werden mit 5 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mit etwa 3,5 ml konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung annähernd neutralisiert. Anschließend wird mit Essigsäure 30 % ein pH-Wert zwischen 3 und 4 eingestellt und nach Überführen der Lösung in einen Meßkolben mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt (Untersuchungslösung). 12,0 ml Untersuchungslösung werden nach der Grenzprüfung auf Schwermetalle (AB.) geprüft.

Zur Herstellung der Referenzlösung werden 10,0 ml Blei-Standardlösung ²⁾ und 2,00 ml Untersuchungslösung gemischt.

Oxidierbare Verunreinigungen: 2,00 ml Prüflösung werden mit 50 ml Wasser verdünnt. Nach Zusatz von 6,0 ml verdünnter Schwefelsäure und 1,00 ml 0,1 N-Kaliumpermanganat-Lösung muß die Rotfärbung mindestens 5 min lang bestehenbleiben.

Monomerengehalt: höchstens 0,5 Prozent C₆H₅NO.

10,0 g Substanz werden in 80 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 1,0 g Natriumacetat aus einer Bürette mit 0,1 N-Iod-Lösung versetzt, bis die Gelbfärbung mindestens 10 s lang bestehen bleibt. Nach Zusatz von weiteren 3,00 ml 0,1 N-Iod-Lösung wird die Lösung 10 min lang stehengelassen und anschließend das überschüssige Iod mit 0,1 N-Natriumthiosulfat-Lösung unter Zusatz von 0,50 ml Stärke-Lösung zurücktitriert.

1 ml 0,1 N-Iod-Lösung entspricht 5,557 mg C₆H₅NO.

Hydrazin: höchstens 3 ppm.

2,5 g Substanz werden in einem 50-ml-Zentrifugenglas in 25 ml Wasser gelöst. Es werden 0,5 ml einer 5prozentigen Lösung von Salicylaldehyd in Methanol hinzugegeben und nach dem Umschwenken wird 15 min bei 60 °C auf dem Wasserbad erhitzt. Zu der abgekühlten Lösung fügt man 2 ml Toluol hinzu, verschließt das Zentrifugenglas, schüttelt kräftig 2 min lang und zentrifugiert dann. Die klare Toluolphase wird zur weiteren Verwendung aufgehoben. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von silanisiertem Kieselgel H.

Untersuchungslösung: Die klare Toluolphase nach dem Zentrifugieren.

Referenzlösung: 2,81 mg Salicyldiazin werden in Toluol zu 100 ml gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung aus 66 Volumteilen Methanol und 33 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von ca. 15 cm.

Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur wird die Platte in ultraviolettem Licht bei 365 nm ausgewertet. Der dem Salicyldiazin entsprechende Fleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung darf nicht größer oder stärker fluoreszierend sein als der mit der Referenzlösung erhaltene Fleck.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 5,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 16 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C bestimmt.

Sulfatasche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,5 g Substanz bestimmt. Zur Bestimmung ist ein Quarztiegel zu verwenden. Der Rückstand dient zur Durchführung der Prüfung auf Schwermetalle.

Gehaltsbestimmung

Mit 0,100 g Substanz wird die Kjeldahl-Bestimmung (Bestimmung des Stickstoffs nach Schwefelsäure-Aufschluß) nach AB. durchgeführt. Bei der Zerstörung der organischen Substanz ist der Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % m/m) 3- bis 6mal zu wiederholen, bis eine klare, schwach grünlich gefärbte Lösung erhalten wird. Das Erhitzen wird danach weitere 4 h lang über freier Flamme fortgesetzt.

6.1.3 Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) ringöffnend vernetzt (C₆H₉NO)_n

Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) ringöffnend vernetzt ist ein quervernetztes Polymeres von 1-Vinyl-2-pyrrolidon mit einem auf Grund der Unlöslichkeit nicht bestimmbareren Molekulargewicht.

²⁾ 5,5 ml Salzsäure (25 %) und 3,00 ml Blei-Standardlösung – 10 ppm Pb²⁺ – werden gemischt. Die Lösung wird mit konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung annähernd neutralisiert, mit Essigsäure 30 % auf einen pH-Wert zwischen 3 und 4 eingestellt und nach Überführen der Lösung in einen Meßkolben mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt.

Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) ringöffnend vernetzt enthält mindestens 12,0 und höchstens 13,0 Prozent Stickstoff (14,01), berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Weißes oder gelblichweißes, feines oder körniges Pulver; geruchlos oder schwacher, eigenartiger Geruch, schwach salziger Geschmack; die Substanz ist hygroscopisch; sie ist in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich.

Prüfung auf Identität

Die Aufschlammung von 1 g Substanz in 10 ml Wasser wird mit 0,1 ml 0,1 N-Iod-Lösung versetzt und 30 s lang kräftig geschüttelt. Nach Zusatz von 1 ml Stärke-Lösung tritt keine Blaufärbung auf.

Das Infrarotspektrum eines Kaliumbromid-Preßlings aus der getrockneten Substanz muß alle wesentlichen Absorptionsbanden aufweisen, die in dem Spektrum einer in gleicher Weise untersuchten Referenzsubstanz bekannter Identität auftreten. Die relativen Intensitäten der wesentlichen Absorptionsbanden müssen annähernd gleich sein.

Prüfung auf Reinheit

pH-Wert: 3,0 bis 7,5

gemessen nach AB. in einer 1prozentigen Suspension in Wasser.

Schwermetalle: höchstens 20 ppm.

Der Rückstand der Sulfatasche-Bestimmung wird mit 0,2 ml Schwefelsäure vorsichtig erhitzt, bis die Hauptmenge der Säure abgeraucht ist. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in 5,5 ml Salzsäure (25 %) unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird noch heiß durch ein 3mal mit verdünnter Salzsäure zuvor gewaschenes Filter filtriert. Tiegel und Filter werden mit 5 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mit etwa 3,5 ml konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung annähernd neutralisiert. Anschließend wird mit Essigsäure 30 % ein pH-Wert zwischen 3 und 4 eingestellt und nach Überführen der Lösung in einen Meßkolben mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt (Untersuchungslösung). 12,0 ml Untersuchungslösung werden nach der Grenzprüfung auf Schwermetalle (AB.) geprüft.

Zur Herstellung der Referenzlösung werden 10,0 ml Blei-Standardlösung ³⁾ und 2,00 ml Untersuchungslösung gemischt.

Oxidierbare Verunreinigungen: 0,20 g Substanz werden mit 2,00 ml Wasser 1 min lang geschüttelt und filtriert. Das Filter wird mit etwa 10 ml Wasser nachgewaschen und das Filtrat mit Wasser zu 50,0 ml ergänzt. Nach Zusatz von 6,0 ml verdünnter Schwefelsäure und 1,00 ml 0,1 N-Kaliumpermanganat-Lösung muß die Lösung mindestens 5 min lang rosa gefärbt bleiben.

Monomergehalt: höchstens 0,1 Prozent C_6H_9NO .

4,00 g Substanz werden 15 min lang mit 30 ml Wasser geschüttelt. Die Suspension wird durch einen Glassinter-tiegel Nr. 16 (AB.) in einen 250-ml-Erlenmeyerkolben filtriert. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 0,50 g Natriumacetat mit 0,1 N-Iod-Lösung versetzt, bis die Gelbfärbung innerhalb 10 s nicht mehr verschwindet. Danach werden weitere 3,00 ml 0,1 N-Iod-Lösung hinzugefügt, der Iodüberschuß wird nach 10 min mit 0,1 N-Natriumthiosulfat-Lösung unter Zusatz von 0,50 ml Stärke-Lösung zurücktitriert.

1 ml 0,1 N-Iod-Lösung entspricht 5,557 mg C_6H_9NO .

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 5,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 16 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C bestimmt.

Sulfatasche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,5 g Substanz bestimmt. Zur Bestimmung ist ein Quarztiegel zu verwenden. Der Rückstand dient zur Durchführung der Prüfung auf Schwermetalle.

Gehaltsbestimmung

Mit 0,100 g Substanz wird die Kjeldahl-Bestimmung (Bestimmung des Stickstoffs nach Schwefelsäure-Aufschluß) nach AB. durchgeführt. Bei der Zerstörung der organischen Substanz ist der Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % *m/m*) 3- bis 6mal zu wiederholen, bis eine klare, schwach grünlich gefärbte Lösung erhalten wird. Das Erhitzen wird danach weitere 4 h lang über freier Flamme fortgesetzt.

6.1.4 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ zu verwenden.

³⁾ 5,5 ml Salzsäure (25 %) und 3,00 ml Blei-Standardlösung – 10 ppm Pb^{2+} – werden gemischt. Die Lösung wird mit konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung annähernd neutralisiert, mit Essigsäure 30 % auf einen pH-Wert zwischen 3 und 4 eingestellt und nach Überführen der Lösung in einen Meßkolben mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrille.

6.2.2 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 60 min müssen mindestens 50 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Chlortalidon aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min.

Bestimmung des gelösten Chlortalidons: Spektralphotometrische Bestimmung im Absorptionsmaximum bei etwa 275 nm mit einer Referenzlösung bekannten Gehaltes eines als Chlortalidon geeigneten Standards in Wasser.

6.2.3 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.4 Prüfung auf Identität

Eine 0,200 g Chlortalidon entsprechende Menge Prüfsubstanz wird mit 5 ml Aceton zum Sieden erhitzt und filtriert. Zum Filtrat werden 40 ml Wasser gegeben und die Lösung stehengelassen. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und für die folgenden Prüfungen eingesetzt:

Etwa 50 mg Substanz ergeben nach Lösen in 3 ml Schwefelsäure 96 % eine intensive Gelbfärbung.

Das UV-Absorptionsspektrum (AB.) einer 0,01prozentigen Lösung der Substanz in einer 4prozentigen Lösung (V/V) von 1 N-Salzsäure in Methanol, gemessen zwischen 250 und 350 nm, zeigt Maxima bei 275 und 283 nm.

Das IR-Absorptionsspektrum (AB.) der 6 h bei einem 0,7 kPa (etwa 5 Torr) nicht überschreitenden Druck getrockneten Substanz zeigt im Vergleich mit dem einer Referenzsubstanz bekannter Identität Maxima bei denselben Wellenlängen mit den gleichen relativen Intensitäten. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe von Preßlingen unter Verwendung von Kaliumbromid.

6.2.5 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Chlortalidon.

Bestimmung

Untersuchungslösung: Eine 0,100 g Chlortalidon entsprechende Menge Prüfsubstanz (siehe 6.2.3) wird mit 30 ml Methanol 5 min am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wird 15 min geschüttelt, abgekühlt und filtriert. Rückstand und Filter werden mit Methanol gewaschen und das mit der Waschflüssigkeit vereinigte Filtrat auf 100,0 ml verdünnt. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 2 ml 1 N-Salzsäure und Methanol zu 50,0 ml aufgefüllt. Die Absorption dieser Lösung bei 275 nm wird gemessen.

Referenzlösung: 0,100 g eines als Standard geeigneten Chlortalidons werden in Methanol zu 100,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit 2 ml 1 N-Salzsäure und Methanol zu 50,0 ml aufgefüllt. Die Absorption dieser Lösung bei 275 nm wird gemessen.

Als Kompensationslösung dient bei beiden Messungen eine 4prozentige Lösung (V/V) von 1 N-Salzsäure in Methanol.

Berechnung:

$$\text{mg Chlortalidon pro Tablette} = \frac{A_U \times E_R \times G \times T}{A_R \times E_P \times 100}$$

A_U = Absorption der Untersuchungslösung

A_R = Absorption der Referenzlösung

E_P = Einwaage Tablettenpulver in Milligramm

E_R = Einwaage Standard in Milligramm

G = Gehalt des als Standard eingesetzten Chlortalidons

T = Tablettengewicht in Milligramm

6.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

- 7 Behältnisse**
Dichtschließende Behältnisse aus Glas oder Tiefziehfolie.
Material: Aluminiumfolie 0,009 mm Dicke, eine Seite kaschiert gegen 35 g/m² Pergamyn, andere Seite mit ca. 7 g/m² Heißsiegellack auf PVC-Basis und opake Hart-PVC-Tiefziehfolie, Dicke 0,200 mm, einseitig mit 40 g/m² PVDC beschichtet.
- 8 Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 8.1 Zulassungsnummer**
1889.99.99
- 8.2 Art der Anwendung**
Zum Einnehmen.
- 8.3 Hinweis**
Verschreibungspflichtig.
- 9 Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 Anwendungsgebiete**
Flüssigkeitsansammlungen in Geweben (Ödeme); erhöhter Blutdruck (Hypertonie) leichten bis mittleren Schweregrades.
- 9.2 Gegenanzeigen**
Chlortalidon darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/Minute und Serumkreatinin über 2,5 mg % bzw. 221 µmol/l), bei schweren Leberfunktionsstörungen (Coma hepaticum), bei erniedrigtem Kaliumspiegel im Blut, der auf eine Behandlung nicht anspricht, bei schwerem Natriummangel im Blut (Hyponatriämie). Während der Schwangerschaft soll Chlortalidon nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Bei Eklampsie, Präeklampsie und Schwangerschaftsödemen sollte Chlortalidon nicht verordnet werden.
- 9.3 Nebenwirkungen**
Die Anwendung von Chlortalidon kann bei längerfristiger Einnahme zu Elektrolytveränderungen, insbesondere zu einer Erniedrigung des Serumkaliumspiegels führen. Bei einigen Patienten wurden beobachtet: Störungen im Magen-Darm-Bereich wie Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen; auf verstärkte Harnausscheidung zurückzuführende Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Schwäche- und Schwindelgefühl.
Weiterhin wurden vereinzelt Störungen des Harnsäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels beobachtet. Bei entsprechend disponierten Patienten sollten daher Harnsäure, Blutzucker und Blutfette kontrolliert werden.
In Einzelfällen können Kopfschmerzen, Hautreaktionen mit Juckreiz und Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie) auftreten.
Hinweise:
Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Chlortalidon bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt besonders bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.
- 9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Chlortalidon kann die Wirkung gleichzeitig gegebener blutdrucksenkender Mittel verstärken.
Eine kombinierte Therapie mit Lithium sollte vermieden werden, da die Toxizität von Lithium dadurch verstärkt wird.
Bei Diabetikern kann Chlortalidon die Wirkung von blutzuckersenkenden Medikamenten beeinflussen; daher werden regelmäßige Blut- und Harnzuckerkontrollen empfohlen. Die blutdrucksenkende und natriumausscheidende Wirkung von Chlortalidon kann durch gleichzeitige Gabe von Indometacin wie auch anderen, die Prostaglandinsynthese hemmenden Substanzen, z. B. Acetylsalicylsäure, abgeschwächt werden.
Chlortalidon kann das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen. Vor der gleichzeitigen Einnahme anderer Medikamente (insbesondere Narkotika, Barbiturate) ist der behandelnde Arzt um Rat zu fragen; die Wirkung von Alkohol kann verstärkt werden.

Die corticosteroidbedingte Kaliumausscheidung kann durch Chlortalidon verstärkt werden und dadurch ein erhöhter Kaliumverlust entstehen. Aus einem Kaliumverlust kann eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Digitalispräparaten resultieren.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die Dosierung zu Beginn der Behandlung bei Ödemen 1 bis 2 Tabletten, bei Bluthochdruck 1 Tablette zum Frühstück. Zur Dauerbehandlung sollte jeden zweiten Tag ½ bis 1 Tablette zum Frühstück eingenommen werden.

Bei längerer Therapiedauer ist eine kaliumreiche Kost angebracht (Bananen, Gemüse, getrocknete Früchte).

9.6 Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Lfd. Nr. 211

Folsäure-Tabletten 5 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Folsäure-Tabletten 5 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Zusammensetzung

Folsäure	5,0 mg
Lactose 1 H ₂ O	97,1 mg
Cellulosepulver	6,0 mg
Talkum	10,0 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,0 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Folsäure, Lactose, Cellulosepulver, Talkum und hochdisperses Siliciumdioxid werden bis zur Homogenität gemischt.

Anschließend wird das Magnesiumstearat ca. 1 bis 3 min untergemischt.

Die fertige Preßmischung wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 120 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweise:

Der Wassergehalt der Folsäure ist bei der Einwaage zu berücksichtigen. Der Ausgleich für ein konstantes Tablettengewicht erfolgt durch Lactose.

Preßmischung und Bulkware sind dicht verschlossen und vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozeß-Kontrolle

Überprüfung des Tablettengewichtes: 120 mg $\pm$ 6 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Lactose

Direkt tablettierbare Lactose:

Teilchengröße maximal 25 Prozent < 63 μ m,
maximal 10 Prozent > 400 μ m.

6.1.2 Cellulosepulver

Teilchengröße 100 Prozent < 100 μ m.

6.1.3 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ zu verwenden.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Gelbe bis orangegelbe, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrille.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Die unter Bestimmung des Gehalts (6.2.4) angegebene Verdünnung zeigt Absorptionsmaxima bei 256, bei 283 und bei 365 nm. Das Verhältnis der Absorption bei 256 nm zu der bei 365 nm liegt zwischen 2,80 und 3,00.

6.2.3 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Folsäure aufgelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml Phosphat-Pufferlösung pH 7,4.

Methode: Blattprüfer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min.

Bestimmungsmethode: Spektralphotometrische Bestimmung im Absorptionsmaximum bei etwa 283 nm im Vergleich mit einer Referenzlösung von 1 mg einer als Standard geeigneten Folsäure in 100 ml Phosphat-Pufferlösung pH 7,4.

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Folsäure.

Bestimmung

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben. Eine etwa 50 mg Folsäure entsprechende Menge Tablettenpulver wird mit 100,0 ml 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Nach kräftigem Schütteln wird filtriert. 2,0 ml des Filtrats werden mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung zu 100,0 ml verdünnt. Die Absorption (AB.) dieser Verdünnung wird im Absorptionsmaximum bei etwa 256 nm gegen 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung gemessen. Der Gehalt an Folsäure wird mit Hilfe der spezifischen Absorption

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 590 \text{ berechnet.}$$

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt zwei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschießende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie.

Material: Aluminiumfolie 0,020 mm Dicke mit ca. 6 g/m^2 Heißsiegellack auf PVC-Basis und opake Hart-PVC-Tiefziehfolie, 0,200 mm Dicke, einseitig mit 40 g/m^2 PVDC beschichtet.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1909.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Megaloblastenanämie auf Grund von nachgewiesenem Folsäuremangel.

Folsäuremangel durch Mangel- oder Fehlernährung, chronischen Alkoholismus, gastrointestinale Erkrankungen mit eingeschränkter Folsäureresorption.

Gesteigerter Folsäurebedarf, wie z. B. in der Schwangerschaft und während der Stillzeit, bei Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate oder bei chronischem Blutverlust.

Folsäuremangel als Folge einer Therapie mit Folsäureantagonisten (z. B. Trimethoprim, Methotrexat), mit Antiepileptika (z. B. Barbituraten, Phenytoin, Primidon) sowie infolge langfristiger Anwendung hormonaler Kontrazeptiva.

9.2 Gegenanzeigen

Folsäure darf nicht angewendet werden bei Megaloblastenanämie infolge isolierten Vitamin-B₁₂-Mangels. Bei Megaloblastenanämie unbekannter Ursache sollte vor Behandlungsbeginn geprüft werden, ob ein Folsäuremangel vorliegt.

9.3 Nebenwirkungen

In Einzelfällen können allergische Reaktionen mit Juckreiz, Hautausschlag, Atembeschwerden und Schock auftreten. Nach hohen Dosen kann die Krampfbereitschaft unter zusätzlicher Therapie mit Antiepileptika zunehmen. Weiterhin wurden nach hohen Dosen Störungen im Magen-Darm-Trakt, Alpträume, Erregungen und Depressionen beobachtet.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Folsäure darf nicht gleichzeitig mit, sondern ggf. nur nach Folsäureantagonisten gegeben werden.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene bei Folsäuremangelzuständen 1- bis 3mal täglich 1 Tablette über 3 bis 4 Wochen, Kinder die Hälfte. Bei der Behandlung von Vergiftungen mit Folsäureantagonisten als Fortsetzung einer initial durchgeführten parenteralen Behandlung 4mal 2 bis 3 Tabletten pro Tag.

9.6 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 212

Pyridoxinhydrochlorid-Tabletten 40 mg**1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Pyridoxinhydrochlorid-Tabletten 40 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Zusammensetzung

Pyridoxinhydrochlorid	40,0 mg
Calciumhydrogenphosphat 2 H ₂ O	72,5 mg
Maisstärke	12,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	24,0 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,7 mg
Magnesiumstearat	0,8 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Pyridoxinhydrochlorid, Calciumhydrogenphosphat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid werden bis zur Homogenität gemischt. Anschließend wird das Magnesiumstearat ca. 1 bis 3 min untergemischt.

Die fertige Preßmischung wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 150 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweis:

Preßmischung und Bulkware sind vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozeß-Kontrolle

Überprüfung des Tablettengewichtes: 150 mg $\pm$ 7,5 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Ausgangsstoffe****6.1.1 Pyridoxinhydrochlorid**

Teilchengröße maximal 6 Prozent $> 200 \mu\text{m}$.

6.1.2 Calciumhydrogenphosphat

Qualität zur Direkttablettierung mit einem Korngrößenspektrum zwischen 50 und 400 μm .

6.1.3 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ zu verwenden.

6.2 Fertigarzneimittel**6.2.1 Aussehen, Eigenschaften**

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrinne.

6.2.2 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und zerrieben.

6.2.3 Prüfung auf Identität

Prüflösung

Eine 0,10 g Pyridoxinhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz wird in 5 ml Wasser 5 min lang extrahiert und filtriert.

In 0,2 ml Prüflösung entsteht auf Zusatz von 0,1 ml 10,5prozentiger Eisen(III)-chlorid-Lösung eine rote Färbung, die beim Ansäuern mit Salzsäure 7 % in Gelb übergeht. 2 ml Prüflösung werden auf dem Wasserbad bis auf etwa 0,5 ml eingeeengt und mit 3 ml einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure versetzt. Innerhalb einiger Stunden scheiden sich gelbe Nadeln des Pyridoxin pikrates ab, die nach dem Absaugen, Waschen mit eiskaltem Wasser und 2 h langem Trocknen bei 100 bis 105 °C zwischen 154 und 159 °C schmelzen (AB.).

2,5 ml Prüflösung werden mit 0,1 N-Salzsäure zu 50 ml verdünnt, 2,5 ml der Verdünnung werden mit 0,025 M-Phosphat-Pufferlösung pH 6,88 ¹⁾ zu 100,0 ml verdünnt. Die Lösung zeigt Absorptionsmaxima bei etwa 254 nm und bei etwa 324 nm, gemessen in einer Schichtdicke von 1 cm gegen 0,025 M-Phosphat-Pufferlösung pH 6,88 ¹⁾. Die mit Salpetersäure 12,5 % angesäuerte Prüflösung gibt die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB.).

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Pyridoxinhydrochlorid.

Bestimmung

Eine etwa 25 mg Pyridoxinhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz (6.2.2) wird mit 50 ml 0,1 N-Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbad unter gelegentlichem Umschütteln 15 min lang erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit 0,1 N-Salzsäure zu 100,0 ml verdünnt und filtriert. Die ersten 20 ml des Filtrates werden verworfen. 5,0 ml des Filtrates werden mit 0,1 N-Salzsäure zu 100,0 ml verdünnt und die Absorption (AB.) im Absorptionsmaximum bei etwa 290 nm gegen 0,1 N-Salzsäure gemessen. Der Gehalt an Pyridoxinhydrochlorid wird mit Hilfe der spezifischen Absorption

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 430 \text{ berechnet.}$$

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

Material: Aluminiumfolie 0,020 mm Dicke mit ca. 6 g/m² Heißsiegelack auf PVC-Basis und opake Hart-PVC-Tiefziehfolie, 0,200 mm Dicke, einseitig mit 40 g/m² PVDC beschichtet.

¹⁾ 3,40 g Kaliumdihydrogenphosphat und 3,55 g Natriummonohydrogenphosphat, beide Substanzen zuvor 2 h lang bei 110 bis 130 °C getrocknet, werden in kohlendioxidfreiem Wasser zu 1 000,0 ml gelöst.

- 8 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 8.1 Zulassungsnummer
1919.99.99
- 8.2 Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
- 8.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.
- 9 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 9.1 Anwendungsgebiete
Vorbeugung und Behandlung von Vitamin-B₆-Mangelzuständen; Vitamin-B₆-abhängige Anämie; Vitamin-B₆-abhängige Krämpfe bei Neugeborenen und Säuglingen; zur Vorbeugung von Nervenschäden bei der Therapie mit hydrazidhaltigen Arzneimitteln (z. B. Isoniazid); zur unterstützenden Behandlung von Erbrechen in der Schwangerschaft, bei der Narkose und bei Reisekrankheiten.
- 9.2 Gegenanzeigen
Nicht bekannt.
- 9.3 Nebenwirkungen
Bei Beachtung der Dosierungsanleitung nicht bekannt.
- 9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Vitamin B₆ kann in hohen Dosen die Wirkung von L-Dopa abschwächen.
- 9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung
Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene täglich 2 bis 4 Tabletten. Bei Kindern und Säuglingen richtet sich die Dosierung nach dem jeweiligen Krankheitsbild und erfolgt nach Anweisung des Arztes.
Als Zusatzmedikation bei der Therapie mit Isonicotinsäurehydrazid (Isoniazid) werden 20 Gewichtsprozente der jeweils verabreichten Isoniazid-Menge empfohlen.
- 9.6 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 213

Riboflavin-Tabletten 10 mg

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Riboflavin-Tabletten 10 mg
- 2 **Darreichungsform**
Tabletten
- 3 **Zusammensetzung**
- | | |
|---|---------|
| Riboflavin | 10,0 mg |
| Lactose 1 H ₂ O | 75,0 mg |
| Maisstärke | 20,0 mg |
| Mikrokristalline Cellulose | 15,0 mg |
| Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) | |
| (mittleres Molekulargewicht ca. 25 000) | 5,0 mg |
| Talkum | 2,5 mg |
| Hochdisperses Siliciumdioxid | 0,8 mg |
| Hydriertes Rizinusöl | 1,7 mg |
| Gereinigtes Wasser (zum Granulieren) | |

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden, falls erforderlich, gesiebt.

Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) wird in der für die Granulierung erforderlichen Menge gereinigten Wassers gelöst.

Riboflavin, Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Talkum werden bis zur Homogenität gemischt und mit der Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)-Lösung granuliert. Die Trocknung des Feuchtgranulates erfolgt bei max. 60 °C. Nach dem Sieben des getrockneten Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid und hydriertes Rizinusöl homogen untergemischt.

Das fertige Granulat wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 130,0 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweise:

Der Wassergehalt des Riboflavins ist ggf. bei der Einwaage zu berücksichtigen und wird mit Lactose ausgeglichen.

Granulat und Bulkware sind vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

– der Restfeuchte des Granulates (Infrarotwaage): 1,8 bis 2,2 Prozent

– des Tablettengewichtes: 130,0 mg $\pm$ 6,5 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ zu verwenden.

6.1.2 Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)

$(\text{C}_5\text{H}_7\text{NO})_n$

$M_r 111,1 \cdot n$

Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) enthält mindestens 11,5 und höchstens 12,8 Prozent Stickstoff (14,01), berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Weißes oder gelblichweißes, feines oder körniges Pulver; geruchlos oder schwacher, eigenartiger Geruch, schwach salziger Geschmack; die Substanz ist hygroskopisch.

Richtwerte für Viskositäten

Mittleres Molekulargewicht	Polymerisationsgrad n	Viskositäts-Richtwert *) einer 10prozentigen wäßrigen Lösung mPa · s (20 °C)	K-Wert **) (Eigenviskosität)
etwa 2 500	etwa 23	$1,8 \pm 0,5$	11 bis 14
etwa 11 500	etwa 100	$2,5 \pm 1$	16 bis 18
etwa 25 000	etwa 225	$4,5 \pm 1$	24 bis 27
etwa 49 000	etwa 360	$7,0 \pm 1,5$	28 bis 32
etwa 700 000	etwa 6 300	500 ± 200	85 bis 95

*) Bezogen auf die getrocknete Substanz

**) Der K-Wert ist eine Materialkonstante für polymere Substanzen, der mit deren Molekulargewicht in engem Zusammenhang steht. Er ermöglicht es, zwischen den Konzentrationen und Viskositäten von Lösungen solcher Stoffe eine rechnerische Beziehung aufzustellen. Bei gegebener Konzentration des gelösten Produkts und der zugehörigen relativen Viskosität der Lösung läßt sich der K-Wert nach H. FIKENTSCHER berechnen bzw. anhand einer von diesem Autor herausgegebenen Tabelle ermitteln (in Wilborn: Physik und technologische Prüfverfahren für Lacke und ihre Rohstoffe, Verlag Berliner Union, Stuttgart, 1953).

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Ethanol, Chloroform, Methylenchlorid; leicht löslich in Glycerol 85 %; praktisch unlöslich in Ether sowie Petroläther.

Prüflösung: 10,0 g Substanz werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst.

Prüfung auf Identität

5 ml Prüflösung geben mit 5 ml Trichloressigsäure-Lösung einen weißen Niederschlag.

Die Mischung von 0,5 ml Prüflösung und 5 ml Wasser gibt mit 0,2 ml 0,1 N-Iod-Lösung eine tiefrote Färbung.

Die Mischung von 1 ml Prüflösung, 5 ml Wasser und 1 ml Salzsäure gibt mit 2 ml Kaliumdichromat-Lösung eine orangegelbe Fällung.

Das Infrarotspektrum eines Kaliumbromid-Preßlings aus der getrockneten Substanz muß alle wesentlichen Absorptionsbanden aufweisen, die in dem Spektrum eines in gleicher Weise aus einer als Standard geeigneten Substanz hergestellten Preßlings auftreten. Die relativen Intensitäten der wesentlichen Absorptionsbanden müssen in beiden Spektren annähernd gleich sein.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß klar sein (AB., Methode B) und darf bei niederen Polymeren mit Eigenviskositäten (K-Werten) unter 25 nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG₄ (AB., Methode II) bzw. bei den höheren Polymeren mit Eigenviskositäten (K-Werten) von 25 und darüber nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG₆ (AB., Methode II).

Alkalisch oder sauer reagierende Verunreinigungen:

a) pH-Wert der Prüflösung (AB.): 3 bis 7

b) 10,0 ml Prüflösung müssen nach Zusatz von 2,00 ml Phenolphthalein-Lösung farblos sein und anschließend durch 1,50 ml 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung rosa gefärbt werden.

Schwermetalle: höchstens 20 ppm.

Der Rückstand der Sulfataschebestimmung wird mit 0,2 ml Schwefelsäure vorsichtig erhitzt, bis die Hauptmenge der Säure abgeraucht ist. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in 5,5 ml Salzsäure (25 %) unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird noch heiß durch ein 3mal mit verdünnter Salzsäure zuvor gewaschenes Filter filtriert. Tiegel und Filter werden mit 5 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mit etwa 3,5 ml konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung annähernd neutralisiert. Anschließend wird mit Essigsäure 30 % ein pH-Wert zwischen 3 und 4 eingestellt und nach Überführen der Lösung in einen Meßkolben mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt (Untersuchungslösung). 12,0 ml Untersuchungslösung werden nach der Grenzprüfung auf Schwermetalle (AB.) geprüft.

Zur Herstellung der Referenzlösung werden 10,0 ml Blei-Standardlösung ¹⁾ und 2,00 ml Untersuchungslösung gemischt.

Oxidierbare Verunreinigungen: 2,00 ml Prüflösung werden mit 50 ml Wasser verdünnt. Nach Zusatz von 6,0 ml verdünnter Schwefelsäure und 1,00 ml 0,1 N-Kaliumpermanganat-Lösung muß die Rotfärbung mindestens 5 min lang bestehenbleiben.

Monomergehalt: höchstens 0,5 Prozent C₆H₅NO.

10,0 g Substanz werden in 80 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 1,0 g Natriumacetat aus einer Bürette mit 0,1 N-Iod-Lösung versetzt, bis die Gelbfärbung mindestens 10 s lang bestehenbleibt. Nach Zusatz von weiteren 3,00 ml 0,1 N-Iod-Lösung wird die Lösung 10 min lang stehengelassen und anschließend das überschüssige Iod mit 0,1 N-Natriumthiosulfat-Lösung unter Zusatz von 0,50 ml Stärke-Lösung zurücktitriert.

1 ml 0,1 N-Iod-Lösung entspricht 5,557 mg C₆H₅NO.

Hydrazin: höchstens 3 ppm.

2,5 g Substanz werden in einem 50-ml-Zentrifugenglas in 25 ml Wasser gelöst. Es werden 0,5 ml einer 5prozentigen Lösung von Salicylaldehyd in Methanol hinzugegeben und nach dem Umschwenken wird 15 min bei 60 °C auf dem Wasserbad erhitzt. Zu der abgekühlten Lösung fügt man 2 ml Toluol hinzu, verschließt das Zentrifugenglas, schüttelt kräftig 2 min lang und zentrifugiert dann. Die klare Toluolphase wird zur weiteren Verwendung aufgehoben. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von silanisiertem Kieselgel H.

Untersuchungslösung: Die klare Toluolphase nach dem Zentrifugieren.

Referenzlösung: 2,81 mg Salicylaldazin werden in Toluol zu 100 ml gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung aus 66 Volumteilen Methanol und 33 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von ca. 15 cm.

Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur wird die Platte in ultraviolettem Licht bei 365 nm ausgewertet. Der dem Salicylaldazin entsprechende Fleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung darf nicht größer oder stärker fluoreszierend sein als der mit der Referenzlösung erhaltene Fleck.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 5,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 16 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C bestimmt.

¹⁾ 5,5 ml Salzsäure (25 %) und 3,00 ml Blei-Standardlösung – 10 ppm Pb²⁺ – werden gemischt. Die Lösung wird mit konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung annähernd neutralisiert, mit Essigsäure 30 % auf einen pH-Wert zwischen 3 und 4 eingestellt und nach Überführen der Lösung in einen Meßkolben mit Wasser zu 25,0 ml ergänzt.

Sulfatasche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,5 g Substanz bestimmt. Zur Bestimmung ist ein Quarztiegel zu verwenden. Der Rückstand dient zur Durchführung der Prüfung auf Schwermetalle.

Gehaltsbestimmung

Mit 0,100 g Substanz wird die Kjeldahl-Bestimmung (Bestimmung des Stickstoffs nach Schwefelsäure-Aufschluß) nach AB. durchgeführt. Bei der Zerstörung der organischen Substanz ist der Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung (30 % *m/m*) 3- bis 6mal zu wiederholen, bis eine klare, schwach grünlich gefärbte Lösung erhalten wird. Das Erhitzen wird danach weitere 4 h lang über freier Flamme fortgesetzt.

6.1.3 Hydriertes Rizinusöl

Durch Hydrierung von Rizinusöl gewonnenes Fettgemisch; die Substanz enthält hauptsächlich das Triglycerid der 12-Hydroxyoctadecansäure.

Eigenschaften

Weißes bis schwach gelbliches Pulver, Schuppen oder Perlen; leicht löslich in Chloroform, praktisch unlöslich in Ethanol, Ether und Petroläther. Die Substanz schmilzt zwischen 80 und 88 °C.

Prüfung auf Reinheit

Prüflösung: 2,0 g Substanz werden in Chloroform zu 20 ml gelöst.

Aussehen der Lösung (AB.): Die Prüflösung muß klar und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung G₆.

Säurezahl (AB.): höchstens 4.

10,00 g Substanz werden in 25 ml Toluol unter Erwärmen gelöst und mit Ethanol 96 % zu 50 ml verdünnt. Die Lösung wird während der Titration auf einer Temperatur von 30 bis 40 °C gehalten.

Hydroxylzahl (AB.): 150 bis 162 (Methode A).

Iodzahl (AB.): höchstens 5.

Verseifungszahl (AB.): 175 bis 185, mit 2,00 g Substanz bestimmt.

Schwermetalle (AB.): 1,0 g Substanz muß der Grenzprüfung C auf Schwermetalle entsprechen (20 ppm). Zur Herstellung der Referenzlösung werden 2,0 ml Blei-Lösung (10 ppm Pb²⁺) verwendet.

Wasser: höchstens 0,1 Prozent, nach der Karl-Fischer-Methode bestimmt. 10,00 g Substanz werden in 10 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit 20 ml wasserfreiem Methanol verdünnt.

Asche (AB.): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,000 Substanz bestimmt.

Lagerung

Vor Licht geschützt.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Gelbe bis orangegelbe, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchrille.

6.2.2 Prüfsubstanz

Mindestens 20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.3 Prüfung auf Identität

Eine etwa 1 mg Riboflavin entsprechende Menge Prüfsubstanz (6.2.2) wird in 100 ml Wasser suspendiert. Nach Filtration zeigt die Lösung im durchscheinenden Licht eine gelbgrüne Färbung und im reflektierenden Licht eine intensive, gelbgrüne Fluoreszenz, die auf Zusatz von Mineralsäuren oder Alkali verschwindet.

Die für die Gehaltsbestimmung (6.2.5) hergestellte Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Die Lösung zeigt vier Absorptionsmaxima bei etwa 223 nm, 267 nm, 375 nm und 444 nm. Das Verhältnis der Absorption der Maxima bei 375 nm und 267 nm muß zwischen 0,314 und 0,333 und das Verhältnis der Absorptionen der Maxima bei 444 nm und 267 nm muß zwischen 0,364 und 0,388 liegen.

6.2.4 Auflösungsgeschwindigkeit

Innerhalb von 20 min müssen mindestens 80 Prozent (Q) der pro Tablette deklarierten Menge Riboflavin gelöst sein.

Auflösungsmedium: 900 ml einer Mischung von 180 ml 0,2prozentiger (V/V) Essigsäure, 66,5 ml 0,1 molarer Natriumacetat-Lösung und 653,5 ml Wasser.

Methode: Blattrührer-Methode.

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min.

Bestimmung des gelösten Riboflavin: Spektralphotometrische Bestimmung bei 444 nm analog 6.2.5, „Gehalt“.

Hinweis

Die Prüfung muß unter Ausschluß von direkter Lichteinwirkung erfolgen.

6.2.5 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Riboflavin.

Die Gehaltsbestimmung muß unter Ausschluß von direkter Lichteinwirkung durchgeführt werden.

Eine etwa 75,0 mg Riboflavin entsprechende Menge Prüfsubstanz (6.2.2) wird mit einer Mischung von 150 ml Wasser und 2 ml Essigsäure 98 % versetzt und im Wasserbad unter häufigem Schütteln erwärmt, bis das Riboflavin gelöst ist. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser zu 1 000,0 ml verdünnt und filtriert. 10,0 ml dieser Lösung werden mit 3,5 ml einer 0,1 molaren Natriumacetat-Lösung versetzt und mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt.

Die Absorption (AB.) wird im Absorptionsmaximum bei etwa 444 nm gemessen.

Der Gehalt an $C_{17}H_{20}N_4O_6$ wird mit Hilfe der spezifischen Absorption

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 323 \text{ berechnet.}$$

6.2.6 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7

Behältnisse

Dichtschießende Behältnisse aus Braunglas oder Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

Material: Aluminiumfolie 0,020 mm Dicke mit ca. 6 g/m² Heißsiegellack auf PVC-Basis und opake Hart-PVC-Tiefziehfolie, 0,200 mm Dicke, einseitig mit 40 g/m² PVDC beschichtet.

8

Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1929.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Vitamin-B₂-Mangelzustände, wie entzündliche Veränderungen der Haut und Schleimhäute; Störungen der Vitamin-B₂-Resorption, wie z. B. bei chronischer Entzündung der Darmschleimhaut (Enteritiden) oder Fettstuhl.

9.2 Gegenanzeigen

Nicht bekannt.

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Resorption von Riboflavin kann durch gleichzeitige Gabe von Probenecid vermindert werden.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1- bis 2mal täglich 1 Tablette ein, Kinder 1-bis 2mal täglich ½ Tablette.

9.6 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Abführtee I

2 Darreichungsform

Tee

3 Zusammensetzung

Fenchel	10,0 g
Kamillenblüten	10,0 g
Pfefferminzblätter	20,0 g
Sennesblätter	60,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Fenchel, Kamillenblüten, Pfefferminzblätter und Sennesblätter werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen**5.1 Fertigarzneimittel****5.1.1 Aussehen, Eigenschaften**

Abführtee I ist ein aromatisch riechendes Teegemisch aus dünnen, getrockneten und geschnittenen Blättern von grüner bis graugrüner und braungrüner Farbe. Die Mischung enthält getrocknete Blütenköpfchen mit gelben Röhrenblüten und weißen Zungenblüten und zylindrische, unten breit abgerundete, oben etwas verschmälerte Früchte von gelblichgrüner bis gelbbrauner Farbe. Die Früchte sind häufig in Teilfrüchte zerfallen.

5.1.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.1.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Fenchel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Kamillenblüten

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Pfefferminzblätter

entsprechend Prüfung auf mikroskopische Merkmale (AB.).

Sennesblätter

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

5.1.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Fenchel, Kamillenblüten, Pfefferminzblättern und Sennesblättern.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Abführtee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.1.4 Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt ein Jahr.**6 Behältnisse**

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

- 326 36
- 7.1 Zulassungsnummer
1939.99.99
- 7.2 Art der Anwendung
Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.
- 7.3 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.
- 8 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 8.1 Anwendungsgebiete
Verstopfung; alle Erkrankungen, bei denen eine leichte Darmentleerung mit weichem Stuhl erwünscht ist, wie z. B. bei Analfissuren, Hämorrhoiden und nach rektal-analen operativen Eingriffen.
- 8.2 Gegenanzeigen
Abführtee I ist nicht anzuwenden bei Vorliegen von Darmverschluß, während der Schwangerschaft und der Stillzeit.
- 8.3 Nebenwirkungen
Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht bekannt.
Bei häufiger und langdauernder Anwendung oder bei Überdosierung ist ein erhöhter Verlust von Wasser und Salzen, insbesondere von Kaliumsalzen möglich. Weiterhin kann es zur Ausscheidung von Eiweiß (Albuminurie) und Blut (Hämaturie) im Urin kommen sowie zur Pigmenteinlagerung in der Darmschleimhaut (Melanosis coli). Schädigungen von Darmnerven (Plexus myentericus) können ebenfalls auftreten.
- 8.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Auf Grund erhöhter Kaliumverluste kann die Wirkung von Herzglykosiden verstärkt werden.
- 8.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung
1 bis 2 gehäufte Teelöffel voll Tee werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.
Soweit nicht anders verordnet, werden morgens und/oder abends vor dem Schlafengehen eine Tasse frisch bereiteter Tee getrunken.
- 8.6 Dauer der Anwendung
Der Tee soll nur einige Tage getrunken werden. Bei längerer Anwendung sollte der Arzt gefragt werden.
Hinweis:
Um den Darm zu normaler Funktion zu erziehen, ist auf eine ballaststoffreiche Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie möglichst viel Bewegung zu achten.
- 8.7 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 215

Beruhigungstee I

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Beruhigungstee I
- 2 **Darreichungsform**
Tee

3 Zusammensetzung

Baldrianwurzel	40,0 g
Pomeranzenschale	10,0 g
Hopfenzapfen	20,0 g
Melissenblätter	15,0 g
Pfefferminzblätter	15,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Baldrianwurzel, Hopfenzapfen, Melissenblätter, Pfefferminzblätter und Pomeranzenschale werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Ausgangsstoffe

5.1.1 Hopfenzapfen

Hopfenzapfen bestehen aus den getrockneten Fruchtständen von *Humulus lupulus* LINNÉ. Sie enthalten mindestens 0,5 Prozent Flavonoide, berechnet als Rutosid und bezogen auf die bei 105 °C getrocknete Droge.

Beschreibung

Die Fruchtstände bestehen aus eiförmigen, dachziegelartig übereinanderliegenden, gelblichgrünen Deckblättern und ebensolchen Vorblättern. Am Grunde der letzteren sitzt je eine kleine nußartige Frucht, die wie ihr Vorblatt reichlich mit goldgelben Drüsen besetzt ist. Die Fruchtstände können einen etwa 1 cm langen Stiel tragen und gegebenenfalls zu zweien oder dreien zusammenhängen.

Mikroskopische Merkmale: Die Epidermis der Deck- und Vorblätter des Fruchtstandes besteht aus stark wellig gebogenen Zellen und trägt, namentlich bei den Deckblättern, besonders auf der Außenseite, dünnwandige, einzellige Haare. Außerdem kommen neben den Drüsenhaaren kurzgestielte Drüsenhaare mit einzelligen Köpfchen vor. Die für die Droge charakteristischen Drüsenhaare sind 150 bis 250 µm große becher- oder kreiselförmige, in der Flächenansicht scheibenförmige Gebilde.

Der Drüsenkörper baut sich aus polygonalen Tafelzellen auf. Je nach dem Entwicklungsstand der Drüse ist die Kutikula, die Abdrücke der Sekretzellen aufweisen kann, nicht oder durch Sekretauusscheidung haubenförmig abgehoben. Das zwischen den beiden Epidermen der Deck- und Vorblätter liegende Parenchym besteht aus sehr dünnwandigen, chlorophyllhaltigen, schlauchförmigen Zellen, zwischen denen sich große Interzellularräume befinden.

Die Fruchtwand zeigt in der Flächenansicht polygonale, dickwandige Zellen mit einem blauvioletten Pigment. Die sklerenchymatischen Zellschichten der Samenschale setzen sich aus großen, länglich gestreckten, hellbraunen Zellen zusammen, deren Wände stark verdickt, geschichtet und von zahlreichen Tüpfeln durchsetzt sind.

Die Schnittdroge ist gekennzeichnet durch die hell gelbgrünen, dünnhäutigen Blattstückchen der eiförmigen Nebenblätter und der schiefeiförmigen, am Grunde einseitig eingerollten Vorblätter. Die Blattstückchen sind deutlich parallelnervig. Sie tragen am Ende goldgelbe, glänzende, sandkorngroße Drüsenhaare.

Prüfung auf Identität

Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 1,0 g gepulverte Droge (300 bis 700) wird 10 min unter gelegentlichem Schütteln auf dem Wasserbad mit 10,0 ml Methanol extrahiert. Das klare Filtrat wird zur Chromatographie verwendet.

Referenzlösungen: Je 5 mg Rutosid und Hyperosid und 3 mg Chlorogensäure werden in 5,0 ml Methanol gelöst.

Zur Chromatographie werden jeweils 50 µl der Untersuchungslösung und 10 µl der Referenzlösungen bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt über eine Laufstrecke von 15 cm mit einer Mischung aus 68 Volumteilen Ethylacetat, 7 Volumteilen wasserfreier Ameisensäure, 7 Volumteilen Essigsäure 98 % und 18 Volumteilen Wasser.

Nach vollständigem Entfernen des Fließmittels wird die Platte mit einer 1prozentigen Lösung von Diphenylboryl-oxyethylamin in Methanol besprüht und unmittelbar danach im ultravioletten Licht bei 365 nm ausgewertet.

Im Chromatogramm der Referenzlösungen erscheint im R_f-Bereich von 0,5 die orange Zone des Rutosids, im R_f-Bereich von 0,55 die blau fluoreszierende Zone der Chlorogensäure und im R_f-Bereich von 0,6 die orange Zone des Hyperosids.

Im Chromatogramm der Untersuchungslösung erscheint in Höhe des Rutosids eine ebenfalls orange Zone. Etwa in gleicher Höhe der Chlorogensäure erscheint in der Probe eine bläulichweiß fluoreszierende Zone und etwa in Höhe des Hyperosids eine orange Zone. Zusätzlich können im R_f-Bereich unter dem Rutosid orangegelbe sowie im R_f-Bereich oberhalb des Hyperosids gelborange und schwach violette Flecke auftreten.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 1 Prozent. Braune, mißfarbige und unangenehm käseartig riechende Droge ist zu verwerfen.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 8 Prozent.

Asche (AB.): höchstens 12 Prozent.

Kupfer: höchstens 400 ppm.

Bestimmung: Vom gut zerkleinerten und durchgemischten Material werden genau 10,0 g mit 50 ml 20prozentiger Schwefelsäure (m/m) 30 min auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird heiß abgenutscht oder abzentrifugiert; der Rückstand wird mit je 50 ml einer 5prozentigen Schwefelsäure (m/m) dreimal gründlich nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden auf dem Wasserbad auf etwa 50 ml eingeeengt und quantitativ in ein weites 1-Liter-Becherglas übergeführt.

Nach Zusatz von 10 ml Schwefelsäure 96 % und einigen Tropfen einer Antischaumemulsion wird die Lösung zum Sieden erhitzt und in kleinen Portionen so lange mit Salpetersäure 65 % versetzt, bis das anfänglich starke Schäumen der Flüssigkeit aufhört. Anschließend wird der Aufschluß quantitativ in einen Kjeldahlkolben übergeführt, bis zum kräftigen Abrauchen erhitzt und tropfenweise so lange mit Salpetersäure 65 % versetzt, bis die Farbe der Flüssigkeit hellgelb bleibt. Nach erneutem Abrauchen und Abkühlen wird Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % zugegeben und aufgekocht. Dies wird so oft wiederholt, bis die Farbe des Aufschlusses höchstens noch schwach gelb ist.

Die überschüssige Schwefelsäure wird bis auf wenige Milliliter abgeraucht. Der erkaltete Aufschluß wird quantitativ in einen 1 000-ml-Meßkolben gespült.

Die Lösung wird unter Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit Ammoniak-Lösung 26 % versetzt, bis ein pH von etwa 3 bis 5 erreicht ist. Nach Auffüllen mit destilliertem Wasser und kräftigem Durchmischen wird die Lösung filtriert. 50 ml des Filtrats werden in einem 100-ml-Schütteltrichter viermal mit je 10 ml Reagenzlösung ¹⁾ 1 min lang ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden durch einen Trichter über wenig entfettete Watte in einen 50-ml-Meßkolben gespült, die Watte mit wenig Reagenzlösung ¹⁾ nachgespült und mit Reagenzlösung ¹⁾ aufgefüllt. Die Absorption bei 436 nm wird in 1-cm-Küvetten gemessen.

Eichung: Die Auswertung erfolgt über eine Eichkurve. Hierfür werden Verdünnungen der Kupferreferenzlösung ²⁾ entsprechend 10 bis 50 µg Kupfer parallel zur Probe (ab Reagenzzusatz) aufgearbeitet. Die gemessenen Absorptionen werden gegen µg Kupfer aufgetragen. Die Eichkurve verläuft im genannten Bereich linear.

Berechnung:

$$\text{ppm} = \frac{a \times 20}{b}$$

a = µg Kupfer aus der Eichkurve

b = Einwaage der Droge in Gramm

Gehaltsbestimmung

Extraktgehalt mit verdünntem Methanol: mindestens 25 Prozent.

10,0 g Droge werden mit einem Gemisch von 210,0 ml Methanol und 90 ml Wasser 10 min unter Rückfluß im Wasserbad extrahiert. Nach dem Abkühlen wird filtriert. Die ersten 10 ml Filtrat werden verworfen. Vom Gesamtfiltrat werden 30,0 ml (= 24,5 g) auf dem Wasserbad bei etwa 70 °C eingedampft. Der Rückstand wird bei 105 °C bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Extraktgehalt mit Wasser: mindestens 18 Prozent.

10,0 g gepulverte Droge (355 bis 710) werden mit 300 g Wasser für 10 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das verdampfte Wasser ergänzt und filtriert. 30,0 g des Filtrats werden bei 105 °C bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Flavonoidgehalt: mindestens 0,5 Prozent, berechnet als Rutosid.

Etwa 0,6 g gepulverte Droge (355) werden in einen 100-ml-Rundkolben mit 1,0 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Methenamin, 20 ml Aceton und 2 ml Salzsäure 25 % versetzt und 30 min lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird durch wenig Watte in einen 100-ml-Meßkolben filtriert. Drogenrückstand und Watte werden im Rundkolben zweimal 10 min lang mit je 20 ml Aceton unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und die Lösungen nach dem Abkühlen durch Watte in den Meßkolben filtriert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Aceton auf 100,0 ml aufgefüllt.

20,0 ml der Lösung werden in einem Scheidetrichter mit 20 ml Wasser versetzt und einmal mit 15 ml sowie dreimal mit 10 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die in einem Scheidetrichter vereinigten Ethylacetat-Ausschütte-

¹⁾ 0,2 g Bleiacetat, $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ werden in 10 ml gereinigtem Wasser gelöst und zu 10 ml 10prozentiger Kalium-Natrium-Tartratlösung gegeben.

Mit Kaliumhydroxid-Lösung wird bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und nach Zufügen von 10 ml 10prozentiger Kaliumcyanidlösung gut umgeschüttelt. Nach Zusatz von 0,25 g Natriumdiethyldithiocarbamat in wenig gereinigtem Wasser wird mit 500 ml Chloroform gut durchgeschüttelt. Nach Abtrennung der Chloroformschicht wird diese zweimal kräftig mit gereinigtem Wasser ausgeschüttelt und durch ein trockenes Filter gegeben. Das Filtrat wird auf 2 l aufgefüllt, in einer braunen, gut verschlossenen Flasche, kühl aufbewahrt.

²⁾ Eine Lösung von 3,929 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 500 ml Wasser wird mit Schwefelsäure 10 % auf pH 2 bis 3 eingestellt und im Meßkolben auf 1 Liter aufgefüllt (1 mg Cu^{2+} /ml).

lungen werden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, anschließend in einen 50-ml-Meßkolben abgelassen und mit Ethylacetat auf 50,0 ml aufgefüllt (Stammlösung).

10,0 ml dieser Lösung werden mit 1,0 ml Aluminiumchlorid-Reagenz versetzt und mit methanolischer Essigsäure-Lösung zu 25,0 ml verdünnt (Untersuchungslösung).

Gleichzeitig werden 10,0 ml der Stammlösung mit methanolischer Essigsäure-Lösung zu 25,0 ml verdünnt (Kompensationslösung).

Nach 30 min wird die Absorption (AB.) der Untersuchungslösung bei 425 nm in einer Schichtdicke von 1 cm gegen die Kompensationslösung gemessen.

Der Berechnung des Gehalts an Flavonoiden, berechnet als Rutosid, wird eine spezifische Absorption von $A_{1\%}^{1\text{cm}} = 315$ zugrunde gelegt.

Berechnung:

$$\text{Prozentgehalt an Flavonoiden, berechnet als Rutosid} = \frac{a \times 5 \times 5 \times 100 \times 100}{315 \times b \times c \times 4}$$

a = gefundene Absorption der Probe

b = Drogeneinwaage in Gramm

c = 100 – Trocknungsverlust in Gramm

5.1.2 Pomeranzenschale

Der Gehalt an ätherischem Öl muß zum Zeitpunkt der Herstellung des Tees eine Mindesthaltbarkeit der Droge von einem Jahr gewährleisten, wobei davon auszugehen ist, daß der Gehalt an ätherischem Öl in den Behältnissen nach 6 absolut um etwa 0,2 Prozent pro Jahr abnimmt. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich aus der Differenz des Gehaltes an ätherischem Öl zum Zeitpunkt der Herstellung und dem im Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Beruhigungstee I ist ein charakteristisch durchdringend nach Valeriansäure und Menthol riechendes Teegemisch aus dünnen getrockneten und geschnittenen Blättern von grüner bis hell gelbgrüner und graugrüner Farbe. Die Mischung enthält gelblich bis rötlichbraune Stücke von Pomeranzenschale und beigefarbene bis hell graubraune Wurzelstücke.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Baldrianwurzel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Hopfenzapfen

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.1.

Melissenblätter

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Pfefferminzblätter

entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).

Pomeranzenschale

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

5.2.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Baldrianwurzel, Hopfenzapfen, Melissenblättern, Pfefferminzblättern und Pomeranzenschale.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Beruhigungstee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt ein Jahr.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

1949.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Nervöse Erregungszustände, Einschlafstörungen.

8.2 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

1 Eßlöffel voll Tee wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 bis 15 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.

Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3mal täglich und vor dem Schlafengehen eine Tasse frisch bereiteter Tee getrunken.

8.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 216

Blasen- und Nierentee I

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Blasen- und Nierentee I

2 Darreichungsform

Tee

3 Zusammensetzung

Birkenblätter	20,0 g
Queckenwurzelstock	20,0 g
Riesengoldrutenkraut	20,0 g
Hauhechelwurzel	20,0 g
Süßholzwurzel	20,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Birkenblätter, Queckenwurzelstock, Riesengoldrutenkraut, Hauhechelwurzel und Süßholzwurzel werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen**5.1 Ausgangsstoffe****5.1.1 Queckenwurzelstock**

Queckenwurzelstock besteht aus dem von den Wurzeln weitgehend befreiten, getrockneten Rhizom von *Agropyron repens* (L.) P. BEAUV. Der Extraktgehalt beträgt mindestens 30 Prozent.

Beschreibung

Queckenwurzelstock ist geruchlos, schmeckt fade und schwach süßlich.

Die Schnittdroge besteht aus strohgelben, glänzenden, längsgefurchten, hohlen Stengelgliedern und den mit sehr dünnen, fadenförmigen Wurzeln und kurzen, gefransten, häutigen Niederblattscheiden besetzten Knotenstückchen der langen, ästigen Wurzelstockstücke.

Mikroskopische Merkmale: Unter der aus sehr dickwandigen, tangential etwas gestreckten Zellen bestehenden Epidermis liegt ein zweischichtiges Hypoderm aus ebenfalls verdickten Zellen. Daran schließt sich die aus lockerem Parenchym bestehende Rinde an, die von einigen kleinen Leitbündeln durchzogen wird. Diese Leitbündel sind bis zu zwei Schichten von stark verdickten Fasern umgeben. Diejenigen dieser Leitbündel, die in der Nähe der Endodermis liegen, werden auf ihrer Innenseite von endodermisähnlichen Zellen begleitet. Die Endodermis besteht aus im Querschnitt U-förmig verdickten, getüpfelten Zellen. Der Innenseite der Endodermis angelagert ist der äußere der beiden Kreise, in denen die Leitbündel des Zentralzylinders angeordnet sind. Jedes Leitbündel besteht aus einem Leptom, zwei Tüpfelgefäßen und Parenchym. Die Zwischenräume zwischen den Bündeln sind durch verholzte, stark verdickte Fasern ausgefüllt. Der innere Kreis wird von den größeren Leitbündeln gebildet, die außer den beiden Tüpfelgefäßen noch ein Spiralgefäß enthalten. Sie sind von einer Lage derbwandiger Zellen umgeben. Das Markparenchym ist, soweit enthalten, dem der Rinde gleich. Stärke und Oxalatkristalle fehlen.

Prüfung auf Identität

Schnitte der Droge werden in einen Tropfen 1-Naphthol-Lösung eingebracht und anschließend mit zwei Tropfen Schwefelsäure 96 % versetzt. Die Schnittstellen und die Lösung müssen sich violett färben.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): Drogenteile, deren Schnittflächen sich mit Iod-Lösung nach 1 min blauschwarz färben, dürfen nicht vorhanden sein. Die Droge darf höchstens 2 Prozent andere Pflanzenbestandteile und nur die geschnittene Droge darf höchstens 15 Prozent grau- bis schwarzverfärbte Bestandteile enthalten.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 10 Prozent.

Sulfatasche (AB.): höchstens 5 Prozent, mit 1,0 g der gepulverten Droge bestimmt.

Salzsäureunlösliche Asche (AB.): höchstens 1,5 Prozent.

Extraktgehalt

1,00 g gepulverte Droge (355 bis 710) wird mit 100 g Wasser 10 min lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das verdampfte Wasser ergänzt und der Auszug filtriert.

Die ersten 20 ml des Filtrats werden verworfen. Mit 20,0 g Filtrat wird die Bestimmung des Trockenrückstandes (AB.) durchgeführt.

$$\text{Extraktgehalt} = \frac{g \times 500}{e} \text{ Prozent (m/m)}$$

g = Gewicht des Trockenrückstandes in Gramm

e = Einwaage an Droge in Gramm

5.1.2 Riesengoldrutenkraut

Riesengoldrutenkraut besteht aus den während der Blütezeit gesammelten, getrockneten, oberirdischen Teilen von *Solidago serotina* AIT. (= *Solidago gigantea* AIT.) mit mindestens 6,0 Prozent Flavonoiden, berechnet als Rutosid und bezogen auf die bei 105 °C getrocknete Droge.

Beschreibung

Riesengoldrutenkraut riecht aromatisch und schmeckt schwach zusammenziehend.

Der grünlichgelbe oder rötlich überlaufene, oft etwas weißlich bereifte Stengel ist rundlich, mehr oder weniger gerillt und markig. Er ist kahl und glatt; lediglich im obersten verzweigten Teil behaart. Die Laubblätter sind am Rand rau und in und oberhalb der Mitte scharf gesägt. Sie sind sitzend, lanzettlich, lang zugespitzt, mehr oder weniger deutlich dreinervig und gewöhnlich kahl. Die mittleren Blätter sind 9 bis 12 cm lang und 1 bis 2 cm breit. Nach oben verkleinern sie sich allmählich. Die kleinen Köpfchen sind zahlreich, einseitwendig nach oben gerichtet, in zusammengesetzten, bogig gekrümmten Trauben, die am Ende des Stengels eine pyramidenförmige Rispe bilden. Der Hüllkelch ist glockenförmig. Die einzelnen Blättchen sind 3 bis 4 mm lang, lineal länglich, mehrreihig, sich dachziegelartig deckend und meist gelblichgrün. Die Blüten sind goldgelb. Die weiblichen Randblüten (10 bis 17) haben eine 2 mm lange, den Hüllkelch etwas überragende Zunge. Die zwittrigen Scheibenblüten sind röhrig. Der Fruchtknoten ist meist behaart und gereift 1 mm lang. Der Pappus ist einreihig aus 3 mm langen, feinen, weißen, rauhen Borsten.

Mikroskopische Merkmale: Die obere Blattepidermis zeigt in der Flächenansicht fast geradwandig bis buchtig polygonale, teilweise knotig verdickte Zellen mit meist stark runzeliger Kutikula. Die Zellen der unteren Epidermis sind fast geradwandig bis stark wellig-buchtig, oft schwach knotig verdickt, mit wenig runzeliger Kutikula.

Spaltöffnungen vom anomocytischen Typ befinden sich vorwiegend unterseits. Die Blätter sind oberseits nahezu unbehaart, unterseits finden sich auf den Nerven zur Blattspitze hin bogenförmig gekrümmte 5- bis 6zellige Gliederhaare, deren derbwandige Zellen zur Spitze hin länger und schmaler werden. Das Mesophyll ist aus 1 bis 2 Reihen relativ schmaler Palisadenzellen und einem lockeren, interzellularreichen Schwammparenchym aufgebaut. In Begleitung der Gefäße befinden sich häufig Exkretbehälter. Der Fruchtknoten einer Scheibenblüte ist mit Zwillingshaaren besetzt. Die kugeligen Pollenkörner haben 3 Keimporen und eine stachelige Exine. Die Pappusborsten sind am Grund 3 bis 5 Reihen breit, bestehen aus langgestreckten Zellen, deren zugespitzte freie Enden aus der Borste herausragen.

Prüfung auf Identität

Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G.

Untersuchungslösung: 1,0 g gepulverte Droge (710) wird 2 min lang mit 5 ml Methanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert.

Referenzlösung: Je 5 mg Kaffeesäure, Hyperosid, Chlorogensäure und Rutosid werden in Methanol zu 10 ml gelöst.

Zur Chromatographie werden je 20 µl Untersuchungs- und Referenzlösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen.

Entwicklung und Nachweis: Mit einer Mischung von 88 Volumteilen Ethylacetat, 6 Volumteilen wasserfreier Ameisensäure und 6 Volumteilen Wasser wird über eine Laufstrecke von 15 cm entwickelt. Nach vollständigem Entfernen des Fließmittels wird die Schicht wenige min auf 120 °C erhitzt und noch heiß mit 10 ml (für eine Schicht von 20 cm × 20 cm) einer 1prozentigen Lösung von Diphenylboryloxyethylamin in Methanol besprüht. Anschließend wird mit einer 5prozentigen Lösung von Polyethylenglykol 4 000 in Methanol nachgesprüht. Die Auswertung des Chromatogramms erfolgt im ultravioletten Licht bei 365 nm.

Im Chromatogramm der Referenzlösung sind im Rf-Bereich um 0,1 die orange fluoreszierende Rutosidzone, im Rf-Bereich von 0,3 bis 0,4 die hellblau fluoreszierende Chlorogensäurezone, direkt darüber die orange fluoreszierende Hyperosid- und um Rf 0,9 die hellblau fluoreszierende Kaffeesäurezone zu erkennen.

Im Chromatogramm der Untersuchungslösung sind im unteren bis mittleren Rf-Bereich eine sehr schwach ausgeprägte Rutosidzone, eine intensive Chlorogensäurezone und eine schwach ausgeprägte Hyperosidzone zu erkennen. Im Rf-Bereich von 0,4 bis 0,6 befinden sich 2 bis 3 weitere, orange fluoreszierende Zonen, von denen die um Rf 0,6 (Quercitrin) besonders intensiv ist. Im Rf-Bereich von 0,8 bis 0,9 erscheint eine hellblau fluoreszierende Zone. Weitere Zonen geringer Intensität können vorhanden sein.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 1 Prozent. Dicht, flaumartig behaarte Stengel- oder Laubblattanteile dürfen höchstens vereinzelt enthalten sein.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 8,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (355) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Asche (AB.): höchstens 6,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Etwa 0,150 g gepulverte Droge (250) werden in einem 100-ml-Rundkolben mit 1,0 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Methenamin, 20 ml Aceton und 2 ml Salzsäure 25 % versetzt und 30 min lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird durch wenig Watte in einen 100-ml-Meßkolben filtriert. Drogenrückstand und Watte werden im Rundkolben zweimal mit je 20 ml Aceton 10 min lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt; die Lösungen werden nach dem Abkühlen durch Watte in den Meßkolben filtriert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Aceton auf 100 ml aufgefüllt. 20,0 ml der Lösung werden in einem Scheidetrichter mit 20 ml Wasser versetzt, einmal mit 15 ml und dreimal mit je 10 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die in einem Scheidetrichter vereinigten Ethylacetat-Ausschüttelungen werden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, anschließend in einen 50-ml-Meßkolben abgelassen und mit Ethylacetat auf 50 ml aufgefüllt (Stammlösung).

10,0 ml dieser Lösung werden mit 1,0 ml Aluminiumchlorid-Reagenz versetzt und mit methanolischer Essigsäure-Lösung zu 25,0 ml verdünnt (Untersuchungslösung).

Gleichzeitig werden 10,0 ml der Stammlösung mit methanolischer Essigsäure-Lösung zu 25,0 ml verdünnt (Kompensationslösung).

Nach 30 min wird die Absorption (AB.) der Untersuchungslösung bei 425 nm in einer Schichtdicke von 1 cm gegen die Kompensationslösung gemessen.

Der Berechnung des Gehaltes an Flavonoiden, berechnet als Rutosid, wird eine spezifische Absorption

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} = 315 \text{ zugrunde gelegt.}$$

Berechnung:

$$\text{Prozentgehalt an Flavonoiden, berechnet als Rutosid} = \frac{A \times 5 \times 5 \times 100 \times 100}{315 \times b \times 4 \times c}$$

A = Absorption der Untersuchungslösung

b = Einwaage in Gramm

c = 100 – Trocknungsverlust in Prozent

5.1.3 Hauhechelwurzel

Die Droge besteht aus den getrockneten, im Herbst geernteten Wurzeln und Wurzelstöcken von *Ononis spinosa* LINNÉ.

Beschreibung

Hauhechelwurzeln haben einen schwach eigenartigen Geruch und einen süßlich-bitteren, herben und kratzen- den Geschmack.

Der kurze, etwas knorrige Wurzelstock trägt mehrere verholzte Sproßbasen und etwa 1,5 bis 6 mm. dicke, sproßbürtige Wurzeln. Nach unten geht er in die, je nach Alter 0,7 bis 2 cm dicke und bis etwa 50 cm lange, pfahlförmige, kaum verzweigte Hauptwurzel über. Diese ist oft gedreht und gebogen, durch tiefe Längsfurchen zerklüftet bis aufgespalten und mehr oder weniger stark seitlich zusammengedrückt. Die außen dunkel graubraunen, innen fast weißen Wurzeln sind faserig, sehr hart und kaum zu brechen. An Querschnittstellen ist der strahlige, meist exzentrische Bau des blaßgelblichen Holzkörpers zu erkennen, der von unterschiedlich breiten, weißen Markstrahlen durchzogen wird.

Mikroskopische Merkmale: Den äußeren Abschluß bildet ein brauner, aus dünnwandigen Zellen bestehender Kork, an den dickeren Wurzeln eine meist schwärzlichbraune Schuppenborke. Die anschließende schmale Rinde führt einzelne Calciumoxalatkristalle. Sie wird von dickwandigen, farblosen, unverholzten Bastfaserbündeln durchzogen, die von Kristallzellreihen begleitet werden.

Im Holz wechseln kompakte Holzstrahlen mit hellen Markstrahlen, die vom diarchen, primären Xylem ausgehen. Die Markstrahlen erweitern sich nach außen und sind bis zu 20, in Kambiumnähe bis zu 30 Zellen breit. Ihre Zellen besitzen getüpfelte Wände. Die Holzstrahlen führen Netz- und Hoftüpfelgefäße von 40 bis 80 µm Durchmesser, die von wenigen kleinen, derbwandigen, feingetüpfelten Holzparenchymzellen umgeben werden sowie zahlreiche, von Kristallreihen begleitete Holzfaserbündel mit dicken aber nur in den äußersten Schichten verholzten Wänden. Die in allen parenchymatischen Zellen reichlich enthaltene Stärke ist kleinkörnig.

Der Wurzelstock ist durch ein zentrales Mark aus großen Parenchymzellen gekennzeichnet.

Prüfung auf Identität

Dünnschichtchromatographie

Sorptionsmittel: Kieselgel G

Untersuchungslösung: 2,0 g gepulverte Droge (180) werden mit 30 ml Methanol 30 min lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung filtriert.

Aufzutragendes Volumen: Auf die Platte werden 20 µl der Untersuchungslösung bandförmig aufgetragen.

Mobile Phase: Toluol + Chloroform + Ethanol
40 40 10 Volumteile

Laufstrecke: 15 cm

Trocknung: in strömender Luft bis zum Verschwinden des Fließmittelgeruchs.

Nachweis: 1. im ultravioletten Licht bei 365 nm,
2. durch Besprühen mit Anisaldehyd-Lösung mit nachfolgendem Erhitzen im Trockenschrank auf 105 °C bis zur deutlichen Farbentwicklung der Zonen.

Auswertung: Im Chromatogramm treten im ultravioletten Licht bei 365 nm eine Reihe gut getrennter, in verschiedenen Farben fluoreszierender Zonen auf, von denen zwei intensiv hellblau fluoreszierende Zonen besonders auffallen. Die eine befindet sich etwa im mittleren Rf-Bereich, die andere, ein wenig schwächere, im oberen Drittel des Chromatogramms.

Nach dem Besprühen zeigt sich zwischen den markierten, hellblau fluoreszierenden Zonen die rotviolette Bande des Onocols (Onocerin).

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 3,0 Prozent.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 10,0 Prozent.

Asche (AB.): höchstens 7,0 Prozent.

Extraktgehalt: mindestens 15,0 Prozent.

1,00 g gepulverte Droge mit einer Teilchengröße zwischen Sieb 300 und Sieb 710 wird mit 100 g Wasser 10 min lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das verdampfte Wasser ergänzt und der Auszug filtriert. Die ersten 20 ml des Filtrats werden verworfen. Mit 20,0 g Filtrat wird die Bestimmung des Trockenrückstandes (AB.) durchgeführt. Der Extraktgehalt wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Extraktgehalt} = \frac{g \times 500}{e} \text{ Prozent (m/m)}$$

g = Gewicht des Trockenrückstandes in Gramm

e = Einwaage an Droge in Gramm

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Blasen- und Nierentee I ist ein Teegemisch aus getrockneten und geschnittenen, oberseits dunkelgrünen, unterseits hellen graugrünen Blättern, geschnittenen hellen Wurzelstücken, goldgelben Blüten und grün gelben Stengelteilen. Das Teegemisch hat einen arteigenen Geruch.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Birkenblätter

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Queckenwurzelstock

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.1.

Riesengoldrutenkraut

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.2.

Hauhechelwurzel

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.3.

Süßholzwurzel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

5.2.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Birkenblättern, Queckenwurzelstock, Riesengoldrutenkraut, Hauhechelwurzel und Süßholzwurzel.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Blasen- und Nierentee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt drei Jahre.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

1959.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Zur Erhöhung der Harnmenge bei Katarrhen im Bereich von Niere und Blase; zur Vorbeugung von Harngrieß und Harnsteinbildung.

8.2 Gegenanzeigen

Wasseransammlungen (Ödeme) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit.

Bei chronischen Nierenerkrankungen soll vor der Anwendung von Blasen- und Nierentee der Arzt befragt werden.

8.3 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

2 bis 3 Teelöffel voll Tee werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 15 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich 1 Tasse frisch bereiteter Tee zwischen den Mahlzeiten getrunken.

8.4 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 217

Brusttee

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Brusttee

2 Darreichungsform

Tee

3 Zusammensetzung

Anis	10,0 g
Süßholzwurzel	10,0 g
Isländisches Moos	20,0 g
Eibischwurzel	30,0 g
Huflattichblätter	30,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Anis, Süßholzwurzel, Isländisches Moos, Eibischwurzel und Huflattichblätter werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen**5.1 Ausgangsstoffe****5.1.1 Isländisches Moos**

Isländisches Moos besteht aus dem getrockneten Thallus von *Cetraria islandica* (L.) ACHARIUS s. l.

Beschreibung

Die Droge hat einen schwachen Geruch und einen leicht bitteren, etwas schleimigen Geschmack. Der bis 15 cm lange Thallus ist unregelmäßig gabelig verzweigt, mit 0,3 bis 1,5 cm breiten, kahlen rinnenförmigen oder fast flachen, steifen, brüchigen, etwa 0,5 mm dicken Bändern, die mitunter gekraust und am Rande ausgefranst erscheinen (Pyknidien). Die Oberseite ist grünlich bis olivbraun, die Unterseite grauweiß bis hellbräunlich, mit weißlichen, vertieften Flecken (sogenannte Atemöffnungen). Sehr selten kommen braune, scheibenförmige Apothecien vor.

Mikroskopische Merkmale: Im Querschnitt sind zwei helle Randschichten und eine grüne Markschrift zu erkennen. Die obere Rindenschicht ist meistens etwas dicker als die untere. Die Randschichten bestehen außen aus 3 bis 4 Lagen englumigem und dickwandigem, fast isodiametrischem, reich verflochtenem Hyphengeflecht, das nach innen weitlumiger wird (Scheinparenchym). Die dazwischen liegende Markschrift besteht aus locker

verschlungenen Hyphen, zwischen denen 10 bis 15 µm große, kugelige, olivgrüne bis braune Algenzellen (Gonidien) eingebettet sind. An den weißgefleckten Stellen oder Unterseite fehlen die Randschichten, und die Marksicht ist hier breiter entwickelt.

Prüfung auf Identität

A. 1,0 g pulverisierte Droge (355) wird mit 10 ml Wasser übergossen und 2 bis 3 min lang aufgeköcht. Die bitter schmeckende, graubraune Lösung erstarrt nach dem Erkalten gallertartig.

B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 0,10 g pulverisierte Droge (355) wird 2 bis 3 min mit 2,0 ml Aceton auf etwa 50 °C erwärmt und nach Abkühlen filtriert.

Referenzlösung: 5 mg Kaffeesäure werden in 2,0 ml Methanol gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 20 µl Untersuchungslösung und 10 µl Referenzlösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen. Die Startzonen werden im Kaltluftstrom 5 min lang getrocknet.

Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 80 Volumteilen Chloroform, 10 Volumteilen Essigsäure 98 % und 10 Volumteilen Methanol über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur wird die Platte im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung ist im unteren Drittel die relativ große, fluoreszenzmindernde Zone der Fumarprotocetrarsäure zu erkennen. Sie liegt etwa in der Höhe der ebenfalls fluoreszenzmindernden Zone der Kaffeesäure im Chromatogramm der Referenzlösung. Die Chromatogramme werden mit etwa 10 ml einer 0,1prozentigen Lösung (m/V) von p-Phenylendiamin in Ethanol 96 % (für eine 20-cm- × 20-cm-Platte) besprüht. Die Fumarprotocetrarsäurezone färbt sich ockergelb und zeigt im ultravioletten Licht bei 365 nm eine intensive, gleichfarbige Fluoreszenz. Die Kaffeesäure im Chromatogramm der Referenzlösung fluoresziert bereits auf der unbesprühten Platte blau. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung sind weitere, schwach fluoreszierende Zonen erkennbar.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 5 Prozent.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 12,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (355) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Asche (AB.): höchstens 3,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge bestimmt.

Quellungszahl (AB.): mindestens 4,5, mit pulverisierter Droge (355) bestimmt.

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Brusttee ist ein leicht aromatisch nach Anethol riechendes Teegemisch aus getrockneter und geschnittener, oberseits bräunlichgrüner oder kastanienbrauner, unterseits grauweißlicher Strauchflechte mit weißen, eingesenkten Flecken und geschnittenen, oberseits gelblichen bis dunkelgrünen, unterseits dicht wolligweiß-filzig behaarten Blättern. Das Teegemisch enthält außerdem geschnittene hell- bis dunkelgelbe und faserig rauhe Wurzelstückchen und gelblichgrüne oder grünlichgraue, zweiteilige Spaltfrüchte.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Anis

entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).

Süßholzwurzel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Isländisches Moos

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.1.

Eibischwurzel

entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).

Huflattichblätter

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

- 5.2.3 Gehalt**
80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Anis, Süßholzwurzel, Isländischem Moos, Eibischwurzel, Huflattichblättern.
Bestimmung
Eine geeignete Menge Brusttee wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.
- 5.2.4 Haltbarkeit**
Für die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 ist der Gehalt an ätherischem Öl im Anis bestimmend. Dieser nimmt in den Behältnissen nach 6 absolut um etwa 0,2 Prozent pro Jahr ab. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des Gehaltes an ätherischem Öl zum Zeitpunkt der Herstellung und dem im Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.
- 6 Behältnisse**
Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².
- 7 Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 7.1 Zulassungsnummer**
1969.99.99
- 7.2 Art der Anwendung**
Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.
- 7.3 Hinweis**
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.
- 8 Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 8.1 Anwendungsgebiete**
Zur Reizlinderung bei Katarrhen der oberen Luftwege mit trockenem Husten.
- 8.2 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung**
Etwa 1 Eßlöffel voll Tee wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.
Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich, besonders morgens nach dem Aufwachen und abends vor dem Schlafengehen, eine Tasse frisch bereiteter Tee getrunken.
- 8.3 Hinweis**
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 218

Erkältungstee I

- 1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Erkältungstee I
- 2 Darreichungsform**
Tee

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Holunderblüten	30,0 g
Lindenblüten	30,0 g
Mädesüßblüten	20,0 g

Sonstige Bestandteile:

Hagebuttenschalen	20,0 g
-------------------	--------

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Holunderblüten, Lindenblüten, Mädesüßblüten und Hagebuttenschalen werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen**5.1 Ausgangsstoffe****5.1.1 Holunderblüten**

Die Droge besteht aus den getrockneten Blüten von *Sambucus nigra* LINNÉ und enthält mindestens 0,8 Prozent Flavonoide, berechnet als Quercetin ($C_{15}H_{10}O_7$; M_r 302,2) und bezogen auf die getrocknete Droge.

Beschreibung

Holunderblüten haben einen charakteristischen Geruch und einen zunächst geringen, später süßlichen kratzenden Geschmack. Sie werden beim Kauen schleimig.

Die Blüte besteht aus einem Kelch mit 5 sehr kleinen Zipfeln, einer tief fünfspaltigen Blumenkrone, 5 Staubblättern und einem 3fächerigen Fruchtknoten; sie ist radial und kurz gestielt.

Der Kelch ist klein, grün bis braungrün und unbehaart. Die Kelchzipfel sind dreieckig. Die Blumenkrone ist gelblich und stark geschrumpft; in aufgequollenem Zustand ist sie bis 7 mm breit. Die Kronblätter sind breitoval und am Grunde zu einer kurzen Röhre verwachsen. Die Staubblätter stehen alternierend mit den etwa gleichlangen Kronlappen. Sie sind mit der Kronröhre verwachsen und haben 2 große, gelbe, nach außen gewendete Antheren. Der Fruchtknoten ist unterständig und nahezu kugelig. Auf einem kurzen, kegelförmigen Polster sitzen 3 kopfförmige Narben. Die Blütenknospen sind gelblich, kugelförmig und bis 2 mm groß.

Mikroskopische Merkmale: Die Kutikula sämtlicher Blütenteile ist feinwellig gestreift. Die Epidermiszellen der Kelchblattzipfel haben gerade bis schwach wellige und ungleich starke Seitenwände. In der äußeren Epidermis liegen anomocytische Spaltöffnungen mit 4 bis 5 Nebenzellen. Sie sind etwa 40 µm lang und etwa 50 µm breit. Am Rand der Kelchblattzipfel kommen vereinzelt vergleichsweise dickwandige Deckhaare vor. Sie sind einzellig, bis etwa 120 µm lang, an der Basis etwa 50 µm breit und mehr oder weniger zugespitzt. Selten sind Drüsenhaare anzutreffen. Sie haben einen 2- bis 4zelligen Stiel und ein mehrzelliges, ovales Köpfchen.

Die Kronlappen sind kahl. Die Epidermis der Außenseite besitzt Spaltöffnungen. Die Seitenwände der Epidermiszellen sind auf der Außenseite stark wellig-buchtig, auf der Innenseite gerade oder nur wenig gewellt. Das Mesophyll besteht aus 5 oder 6 Lagen dünnwandiger, kurzarmiger Zellen mit Interzellularen. Jeder Kronblattzipfel ist von 3 am oberen Ende nur wenig verzweigten Leitbündeln durchzogen.

Die Staubblätter haben kahle Filamente. Die Epidermis der Antheren trägt Papillen. Die Zellen des Endotheciums sind mit bügelförmigen Wandverdickungen versehen. Die Pollen sind etwa 20 µm groß, kugelig bis abgerundet 3kantig. Die 3 Keimporen sind schlitzförmig, die Exine erscheint fein granuliert, bei starker Vergrößerung netzartig.

Die Epidermiszellen des Fruchtknotens haben gerade oder nur schwach wellige Seitenwände. Der Fruchtknoten enthält je Fach eine hängende Samenanlage.

In allen Teilen der Blüte kommen vereinzelt Kristallsandzellen vor.

Prüfung der Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 1,0 Prozent. Blüten vom *Sambucus ebulus* LINNÉ, die rötliche bzw. ziegelrote Blütenstiele, Kelche und Staubgefäße sowie eine rosafarbene Krone haben, dürfen nicht vorhanden sein.

Blütenstandsachsen: höchstens 10,0 Prozent.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 10,0 Prozent.

Asche (AB.): höchstens 10,0 Prozent.

Extraktgehalt: mindestens 30,0 Prozent.

1,00 g gepulverte Droge mit einer Teilchengröße zwischen Sieb 300 und Sieb 710 wird mit 100 g Wasser 10 min lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das verdampfte Wasser ergänzt und der Auszug filtriert. Die

ersten 20 ml des Filtrats werden verworfen. Mit 20,0 g Filtrat wird die Bestimmung des Trockenrückstandes (AB.) durchgeführt:

Der Extraktgehalt wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Extraktgehalt} = \frac{g \times 500}{e} \text{ Prozent (m/m)}$$

g = Gewicht des Trockenrückstandes in Gramm

e = Einwaage an Droge in Gramm

Gehaltsbestimmung

0,400 g gepulverte Droge (300) werden in einem 100-ml-Rundkolben mit 1 ml einer 0,5prozentigen Lösung von Methenamin, 20 ml Aceton und 2 ml Salzsäure (25 % m/V) versetzt und 30 min lang im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird durch wenig Watte in einen 100-ml-Meßkolben filtriert. Drogenrückstand und Watte werden im Rundkolben zweimal mit je 20 ml Aceton 10 min lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt; die Lösungen werden nach dem Abkühlen durch Watte in den Meßkolben filtriert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Aceton zu 100,0 ml verdünnt, 20,0 ml der Lösung werden in einem Schütteltrichter mit 20 ml Wasser versetzt, einmal mit 15 ml und dreimal mit je 10 ml Ethylacetat ausgeschüttelt.

Die in einem Schütteltrichter vereinigten Ethylacetat-Ausschüttelungen werden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, anschließend in einen 50-ml-Meßkolben abgelassen und mit Ethylacetat zu 50,0 ml verdünnt (Stammlösung).

10,0 ml der Stammlösung werden mit 1 ml Aluminiumchlorid-Reagenz versetzt und mit methanolischer Essigsäure-Lösung zu 25,0 ml verdünnt (Untersuchungslösung).

Gleichzeitig werden 10,0 ml der Stammlösung mit methanolischer Essigsäure-Lösung zu 25,0 ml verdünnt (Kompensationslösung).

Nach 30 min wird die Absorption der Untersuchungslösung bei 425 nm in einer Schichtdicke von 1,000 cm gegen die Kompensationslösung gemessen.

Der Berechnung des Gehalts liegt die spezifische Absorption des Quercetins

$$A_{1\%}^{1\text{cm}} = 500 \text{ zugrunde.}$$

Der Gehalt wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Gehalt} = \frac{A \times 62\,500}{500 \times e \times (100 - t)} \text{ Prozent (m/m) Flavonoide, berechnet als Quercetin } C_{15}H_{10}O_7$$

A = gemessene Absorption

e = Drogeneinwaage in Gramm

t = Trocknungsverlust in Prozent

5.1.2 Mädesüßblüten

Mädesüßblüten bestehen aus den getrockneten Blüten von *Filipendula ulmaria* MAXIM.

Beschreibung

Mädesüßblüten riechen charakteristisch nach Salicylsäuremethylester und schmecken zusammenziehend bitter.

Die Ganzdroge besteht aus den gelblichweißen bis zu 8 mm breiten radiären Blüten, die teilweise einen kurzen Stiel tragen. Der Blütenboden ist schwach krugförmig vertieft und trägt am Rande fünf dreieckig abgerundete, braungelbe Kelchblätter, die vollständig nach unten geklappt sind. Die Kelchzipfel sowie der Blütenboden sind flaumig behaart. Die fünf Korollblätter sind 2,5 bis 3 mm lang. Sie sind rundlich oval, ganz fein kurz genagelt, nicht verwachsen, stehen weit auseinander und haben einen glatten Rand. Staubblätter sind zahlreich (20 bis 40) vorhanden. Ihre Filamente sind länger als die Kronblätter (bis zu 5 mm) und tragen ca. 0,5 mm große rundliche Antheren. Am Grunde des Blütenbodens sitzen fünf bis zwölf Fruchtknoten, die nicht verwachsen und spiralg gedreht angeordnet sind. Jeder Fruchtknoten trägt einen nach außen gebogenen Griffel mit kugelig abgeflachter Narbe. In der Droge sind vollständig entfaltete Blüten äußerst selten, weil Staub- und Kronblätter in getrocknetem Zustand sehr leicht abfallen. Häufig sind bis zu 2 mm große, kugelige Blütenknospen vorhanden.

Die Schnittdroge ist gekennzeichnet durch die kugeligen, gelblichweißen Blütenknospen, zahlreiche bis 3 mm lange, schmale, rundlich ovale, abgefallene Kronblätter und sehr viele, weniger als 1 mm große Staubblattfragmente.

Mikroskopische Merkmale: Die äußere Epidermis der Blütenachse und der Kelchblätter besteht aus geradlinig polygonalen Zellen und führt zahlreiche anomocytische Spaltöffnungen. Sie trägt zahlreiche einzellige, spitze, gekrümmte, meist 50 bis 150 µm lange Haare mit verhältnismäßig dicker Wand. Die Epidermis der Innenseite ist kahl und spaltöffnungsfrei. Im Mesophyll der Kelchblätter und im Gewebe der Achse finden sich, der Außenseite genähert, zahlreiche Oxalatdrüsen. Die äußere Kronblattepidermis zeigt in Flächenansicht vielfach zickzackförmig verlaufende Zellwände und führt vereinzelt Spaltöffnungen. Die inneren Epidermiszellen sind feinwellig

begrenzt, papillös. Im Mesophyll finden sich selten Oxalatdrusen. Die fibröse Schicht der Antheren besteht aus Zellen mit sternförmig verdickter Innenwand und dementsprechend durch Leisten verstärkten Seitenwänden. Die Pollenkörner sind kugelig, etwa 16 bis 20 µm dick mit glatter Exine und haben drei Austrittsspalten. Die Fruchtknotenwand ist von einer Epidermis aus kleinen gradlinig polygonalen Zellen bedeckt, auf die eine kleinzellige Schicht mit kleinen Oxalateinzelkristallen folgt. Die innersten beiden Zellschichten der Fruchtknotenwand bestehen aus schmalen dünnwandigen, gestreckten Zellen, die sich unter rechtem Winkel kreuzen, von denen die in der Querrichtung verlaufenden die innere Karpellepidermis bilden.

Prüfung auf Identität

Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel HF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 0,1 g Droge wird 10 min lang mit 10 ml Methanol bei 65 °C im Wasserbad unter Rückfluß extrahiert und noch warm filtriert.

Referenzlösungen: Je 1 mg Rutosid, Hyperosid, Isoquercitrin und Quercetin werden in Methanol zu 2,0 ml gelöst.

Zur Chromatographie werden getrennt 20 µl der Untersuchungslösung und 2 µl der Referenzlösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen.

Entwicklung und Nachweis: Mit einer Mischung von 80 Volumteilen Ethylacetat, 8 Volumteilen wasserfreier Ameisensäure und 12 Volumteilen Wasser wird über eine Laufstrecke von 13 cm entwickelt. Nach vollständigem Entfernen des Fließmittels wird die Schicht 5 min auf 120 °C erhitzt und noch heiß mit einer 1prozentigen Lösung von Diphenylboryloxyethylamin in Methanol besprüht und einige min im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C getrocknet.

Im ultravioletten Licht bei 365 nm erscheinen auf dem Chromatogramm der Referenzlösungen im Rf-Bereich um 0,2 die orange fluoreszierende Zone des Rutosids, im Rf-Bereich um 0,4 die ebenfalls orange fluoreszierende Zone des Hyperosids, dicht oberhalb anschließend die orange fluoreszierende Zone des Isoquercitrins und knapp unterhalb der Fließmittelfront die orange fluoreszierende Zone des Quercetins. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung erkennt man auf der Höhe des Rutosids und auf der Höhe des Hyperosids die entsprechenden orange fluoreszierenden Zonen. Direkt unterhalb der Rutosidzone ist eine blau fluoreszierende Substanz zu erkennen. Direkt oberhalb der Rutosidzone schließt sich eine weitere orange Zone an. Im Rf-Bereich knapp unterhalb der Hyperosidzone überlagern sich eine orange und eine blau fluoreszierende Substanz. Auf der Höhe der Isoquercitrinzone des Chromatogramms der Referenzlösung liegt im Chromatogramm der Untersuchungslösung eine breite, intensiv gelbgrün fluoreszierende Zone. Im oberen Rf-Bereich schließt sich eine nicht vollständig getrennte grün und blau leuchtende Zone und zwei orange fluoreszierende Substanzen an. Den Abschluß des Substanzspektrums bildet im oberen Rf-Bereich eine Gruppe von insgesamt vier abwechselnd orange und blau fluoreszierenden Substanzen und eine deutlich zu erkennende, dem Quercetin entsprechende orange Zone.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 2 Prozent. Kleine, grüne, schraubig ineinandergewundene, sichelförmige Früchte der Stammpflanze und Blüten mit verwachsener Blumenkrone und kurzen Staubblattpfilamenten (Holunderblüten) dürfen nicht vorhanden sein.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 10,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (355) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Asche (AB.): höchstens 6,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge bestimmt.

5.1.3 Hagebuttenschalen

Hagebuttenschalen bestehen aus den reifen, geöffneten, von Früchten und auf dem Blütenboden aufsitzenden Haaren weitgehend befreiten und getrockneten Achsenbechern der Scheinfrucht verschiedener Arten der Gattung *Rosa* LINNÉ. Sie enthalten mindestens 0,3 Prozent Ascorbinsäure ($C_6H_8O_6$; M, 176,1).

Beschreibung

Die Droge riecht fruchtig und schmeckt süßlich-sauer. Die Achsenbecher sind rot bis orangefarben und durch das Trocknen leicht eingerollt. Ihre äußere, oft runzelige oder grubig eingefallene Oberfläche besitzt meist stärkeren Glanz als die innere, die mitunter noch einzelne Haare trägt. An einem Ende können Reste des Stengels, am anderen dürfen höchstens Reste der dunkel gefärbten Kelchblätter vorhanden sein.

Mikroskopische Merkmale: Im Querschnitt besteht die äußere Epidermis aus Zellen mit quadratischem oder gestrecktem Lumen, mit sehr dicker Außenwand und mit Radialwänden, die nach innen oft dünner werden. Darauf folgen 1 bis 3 Lagen tangential gestreckter, derbwandiger Zellen, die bald in ein lockeres, derbwandiges Parenchym übergehen, in dem zarte Leitbündel verlaufen. Die Zellen enthalten entweder orangefarbene Chromatophoren, eine große Oxalatdruse oder einen Einzelkristall. Die innere Epidermis besitzt ebenfalls eine dicke Außenwand. Vereinzelt finden sich Spaltöffnungen. Viele Zellen dieser Schicht sind steinzellartig getüpfelt und können ein 1 bis 3 mm langes, sehr dickwandiges, gegen die Basis zu verjüngtes Haar tragen, das mitunter

eine typische Kutikularstreifung aufweist. In der Flächenansicht zeigt die äußere Epidermis gerundet polygonale, dickwandige Zellen, die durch zusätzliche dünne Wände unterteilt sein können.

Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G.

Untersuchungslösung: 5 g pulverisierte Droge (710) werden 5 min lang mit 20 ml Methanol im Wasserbad extrahiert. Nach dem Erkalten wird filtriert und das Filtrat im Vakuum auf etwa 3 ml eingeeengt.

Referenzlösung: 1 mg Sudanrot G ¹⁾ wird in 2,0 ml Dichlormethan gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 20 µl Untersuchungslösung und 10 µl Referenzlösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 50 Volumteilen Ethylacetat und 50 Volumteilen Hexan über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur wird im Tageslicht ausgewertet. Im Chromatogramm der Referenzlösung erscheint eine rote Zone. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung finden sich mehrere gelbe Zonen, wobei der oberste Bereich am stärksten ausgeprägt ist. Nach Besprühen mit etwa 10 ml Anisaldehyd-Reagenz (für eine 20-cm- × 20-cm-Platte) wird 5 bis 10 min lang unter Beobachtung auf 100 bis 105 °C erhitzt. Der oberste Bereich im Chromatogramm der Untersuchungslösung färbt sich stark violett, und weitere gefärbte Zonen werden sichtbar. Knapp unterhalb der Zone der Referenzlösung sind im Chromatogramm der Untersuchungslösung 4 unmittelbar beieinanderliegende Zonen zu erkennen, wovon die zweite von oben rotviolett, die übrigen bläulichviolett bis bräunlich gefärbt sind. Die beiden äußeren Zonen sind blässer als die beiden mittleren. Zwischen diesen 4 Zonen und der stark gefärbten Zone an der Fließmittelfront dürfen, ebenso wie im unteren Teil des Chromatogramms, nur schwach gefärbte Zonen liegen.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 3 Prozent Früchte und höchstens 1 Prozent sonstige fremde Bestandteile, mit 20 g Droge bestimmt.

Die Startzone vom Chromatogramm der Untersuchungslösung unter „Prüfung auf Identität“ darf vor dem Besprühen nur gelb, keinesfalls rotstichig oder gar rot gefärbt sein (Hibiscusbüten).

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 9,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (710) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Asche (AB.): höchstens 7,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Untersuchungslösung: 0,500 g frisch pulverisierte Droge (710) werden in einem Rundkolben mit 50,0 ml Methanol, in dem zuvor 1,0 g Oxalsäure gelöst wurde, versetzt. Die Mischung wird unter Rückflußkühlung 10 min lang im Sieden gehalten, danach in Eiswasser auf 15 bis 20 °C abgekühlt und filtriert. 2,0 ml des Filtrates werden in einem 50-ml-Erlenmeyerkolben mit 2,0 ml Dichlorphenolindophenol-Lösung und nach genau 60 s mit 0,5 ml einer 10prozentigen Lösung (m/V) von Thioharnstoff in Ethanol 50 % sowie 0,7 ml Dinitrophenylhydrazin-Schwefelsäure-Lösung ²⁾ versetzt, wobei jeweils leicht umzuschwenken ist. Die Lösung wird 75 min lang bei 50 °C unter Rückflußkühlung und anschließend 5 min lang in Eiswasser aufbewahrt. Danach wird sie tropfenweise mit 5,0 ml einer Mischung von 12 ml Wasser und 50 ml Schwefelsäure 96 % versetzt. Das Zutropfen muß mindestens 90 s und darf höchstens 120 s dauern. Während des Zutropfens muß die Lösung im Eiswasser bleiben und kräftig umgeschwenkt werden. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird die Absorption der Lösung bei 520 nm gegen die nachstehend beschriebene Kompensationslösung a) gemessen.

Kompensationslösung a): 2,0 ml des Filtrates der Untersuchungslösung werden wie vorstehend angegeben behandelt, wobei jedoch die Dinitrophenylhydrazin-Schwefelsäure-Lösung erst unmittelbar vor den Messungen zugegeben wird.

Referenzlösung: 40,0 mg Ascorbinsäure werden in einer frisch hergestellten 2prozentigen Lösung (m/V) von Oxalsäure in Methanol zu 100,0 ml gelöst. 5,0 ml der Lösung werden mit der methanolischen Oxalsäure-Lösung zu 100,0 ml verdünnt. 2,0 ml dieser Referenzlösung werden wie die 2,0 ml des Filtrates behandelt. Die Absorption wird bei 520 nm gegen die nachstehend beschriebene Kompensationslösung b) gemessen.

Kompensationslösung b): 2,0 ml der Referenzlösung werden wie Kompensationslösung a) behandelt.

¹⁾ Sudanrot G
C₁₇H₁₄N₂O₂ M, 278,3
C. I. Nr. 12150

Sudanrot G; 1-(2-Methoxyphenylazo)-2-naphthol

Rötlichbraunes Pulver; praktisch unlöslich in Wasser, löslich in Chloroform.

Dünnschichtchromatographie (AB.): Auf eine Schicht von Kieselgel G werden 10 µl einer 0,01prozentigen Lösung (m/V) der Substanz in Dichlormethan aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt über eine Laufstrecke von 10 cm mit dem gleichen Lösungsmittel. Das Chromatogramm darf nur einen Hauptfleck zeigen.

²⁾ 1,5 g Dinitrophenylhydrazin werden in 50 ml einer 20prozentigen Lösung (V/V) von Schwefelsäure 96 % in Wasser gelöst.
Bei Bedarf frisch herstellen.

Die Berechnung des Prozentgehaltes an Ascorbinsäure erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Prozent Ascorbinsäure} = \frac{2,5 \times A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = Absorption der Untersuchungslösung

A_2 = Absorption der Referenzlösung

m_1 = Einwaage der Droge in Gramm

m_2 = Einwaage der Ascorbinsäure in Gramm

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Erkältungstee I ist ein charakteristisch nach Salicylsäuremethylester riechendes Teegemisch aus getrockneten und geschnittenen gelblichweißen bis bräunlichgelben und gelbgrünen Blüten, gelblichgrünen Hochblättern sowie roten bis orangefarbenen, leicht eingerollten Achsenbechern von Scheinfrüchten.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Holunderblüten

entsprechend mikroskopischer Merkmale unter 5.1.1.

Lindenblüten

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Mädesüßblüten

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.2.

5.2.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Holunderblüten, Lindenblüten, Mädesüßblüten.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Erkältungstee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt drei Jahre.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

1979.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Fieberhafte Erkältungskrankheiten, bei denen eine Schwitzkur erwünscht ist.

8.2 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Etwa 1 Eßlöffel voll Tee wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.

Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse frisch bereiteter Tee getrunken.

8.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 219

Gallentee I

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Gallentee I

2 Darreichungsform

Tee

3 Zusammensetzung

Kümmel	10,0 g
Javanische Gelbwurz	20,0 g
Löwenzahn	30,0 g
Mariendistel Früchte	20,0 g
Pfefferminzblätter	20,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Kümmel, Javanische Gelbwurz, Löwenzahn, Mariendistel Früchte und Pfefferminzblätter werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen**5.1 Ausgangsstoffe****5.1.1 Löwenzahn**

Die Droge besteht aus der getrockneten, im Frühjahr vor der Blüte geernteten, gesamten Pflanze von *Taraxacum officinale* WEBER.

Beschreibung

Löwenzahn hat einen schwachen, eigenartigen Geruch und bitteren Geschmack.

Die Droge besteht aus der Pfahlwurzel, dem Wurzelstock, den Blattrosetten und den Blütenknospen.

Die oben in den kurzen, quer geringelten, mehrköpfigen Wurzelstock übergehende, etwa 10 bis 20 cm lange und etwa 0,5 bis 1,5 cm dicke Wurzel ist spindelförmig, nur wenig verzweigt, grob längsfurchig, hart und glatt brechend. Die Außenseite ist gewöhnlich dunkelbraun, seltener – bei kultivierten Pflanzen – hell gelblichbraun. Auf dem Querbruch ist ein kleiner gelber, bei Lupenbetrachtung fein poröser, nicht strahliger Holzkörper und eine breite weißliche bis hell bräunliche Rinde mit zahlreichen feinen, dunkleren, konzentrischen Ringen zu erkennen.

Die Blätter sind lanzettlich, schrotsägezählig gelappt, gegen die meist rotvioletten Blattstiele verschmälert, mit einem großen dreieckigen Endlappen versehen und kahl oder leicht wollig behaart.

Die Blütenstandsknospen stehen auf hohlen, blattlosen Stielen. Sie sind von einem Hüllkelch aus lineallanzettlichen, grünen an der Spitze oft dunkleren Blättern eingeschlossen und führen gelbe Zungenblüten mit einem kurz gestielten, aus einfachen, höchstens kurz gezähnelten Haaren bestehenden Pappus.

Die von einem braunen, wenig schichtigen Kork bedeckten Wurzeln besitzen eine breite, aus dünnwandigen, farblosen Parenchymzellen bestehende sekundäre Rinde. Diese führt in jeder Siebröhrenzzone tangential angeordnete Gruppen englumiger, gegliederter Milchröhren mit gelblichgrauem, körnigem Inhalt. Die Milchröhren anastomosieren mehrfach miteinander und bilden ein im tangentialen Längsschnitt erkennbares, netzartiges Röhrensystem. Der Holzkörper führt zahlreiche etwa 15 bis 70 µm weite Netzgefäße, die unregelmäßig über den Querschnitt zwischen dünnwandigen Holzparenchymzellen und ebensolchen langgestreckten Ersatzfasern verteilt sind. Sklerenchymfasern finden sich weder im Holz noch in der Rinde. Die Parenchymzellen führen Inulin.

Die Blätter sind dorsiventral, mit lockerem, zweireihigem, kurzzeitigem Palisadenparenchym. Die Epidermis beider Blattseiten besteht aus zartwandigen, welligen Zellen und führt anomocytische Spaltöffnungen. Auf beiden Blattflächen verstreut finden sich lange Gliederhaare aus zahlreichen langgestreckten, dünnwandigen, meist kollabierten Zellen. Diese Gliederhaare können auch – besonders häufig über den Blattnerven – auf einem einzellreihigen, seltener zweizellreihigen Stiel aus jeweils 6 bis 8 kurzen, breiten, gewöhnlich nicht kollabierten Zellen stehen. Solche Stiele kommen zuweilen auch mit nur einer einzigen spaltförmigen Endzelle, sehr selten mit einem ein- oder zweizelligen Köpfchen vor.

Die Blütenstiele sind durch langgestreckte, geradwandige Epidermiszellen mit gestreifter Kutikula und durch die fast parallel verlaufenden, faserfreien Leitbündel gekennzeichnet, die von zahlreichen gegliederten Milchröhren begleitet werden.

Die Hüllkelchblätter besitzen langgestreckte Epidermiszellen – auf der Außenseite mit in Reihen angeordneten Spaltöffnungen. An der oft dunkleren Spitze sind die Epidermiszellen derbwandig, polygonal und breitpapillös. Das Mesophyll wird von vielen schmalen Leitbündeln mit nur 1 bis 3 Spiralgefäßen und von sehr zahlreichen, netzartig anastomosierenden, gegliederten Milchröhren durchzogen.

Alle Teile der Zungenblüten sind durch das mehr oder weniger reiche Vorkommen gelber, öliger Tropfen gekennzeichnet, besonders die Ligula, die längliche bis polygonale, oberseits papillöse Epidermiszellen besitzt und im mittleren und unteren Teil 3- bis 6zellige, lange, häufig gewundene, zuweilen kollabierte Gliederhaare trägt. Auf dem Griffel finden sich derbwandige, kurze, spitze, einzellige Haare. Die Papillen auf den Narbenschenkeln sind lang und relativ spitz. Die runden, 30 bis 40 µm großen, feinstacheligen Pollenkörner haben 3 Keimporen und eine erhabene Netzstruktur. Die Pappushaare bestehen aus zahlreichen derbwandigen, faserartigen Zellen, die an der Innenseite glatt aneinanderschließen, während die Spitzen der peripheren Zellen zahnartig nach außen gebogen sind.

Prüfung auf Identität

Die Droge gibt die histochemischen Nachweise auf Inulin und Schleim (AB.).

Dünnschichtchromatographie

Sorptionsmittel: Kieselgel G

Untersuchungslösung: 1,0 g gepulverte Droge (180) wird mit 10 ml Methanol 1 h lang unter Rühren extrahiert, anschließend filtriert und das Filtrat mit Methanol zu 10,0 ml ergänzt.

Aufzutragendes Volumen: 50 µl der Untersuchungslösung werden bandförmig aufgetragen.

Mobile Phase: Cyclohexan + Ether
90 10 Volumteile

Laufstrecke: 10 cm (ohne Kammersättigung).

Trocknung: In strömender Luft bis zum Verschwinden des Fließmittelgeruchs.

Nachweis: Durch Besprühen mit Anisaldehyd-Lösung und nachfolgendem Erhitzen im Trockenschrank auf 100 °C bis zur deutlichen Farbentwicklung der Zonen.

Auswertung: In dem Chromatogramm der Untersuchungslösung sind in der oberen Hälfte 2 Zonen von violetter bis blavioletter Färbung zu erkennen, von denen die blaviolette direkt unter der Fließmittelfront liegt. In der unteren Hälfte treten mehrere schwach graugrüne Zonen auf. Über dem Start sind eine graue und darüber eine rotviolette Zone erkennbar.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 1,0 Prozent. Blütenknospen mit einem ungestielten, aus gefiederten Haaren bestehenden Pappus dürfen nicht vorhanden sein (Leontodon-Gattung). Wurzeln mit schmaler Rinde und einem großen Holzkörper, dessen Querschnitt bei Lupenbetrachtung eine deutlich strahlige Struktur durch zahlreiche breite Markstrahlen aufweist, dürfen nicht vorhanden sein (Cichorium intybus).

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 10,0 Prozent.

Asche (AB.): höchstens 15,0 Prozent.

Extraktgehalt: mindestens 25,0 Prozent.

1,00 g gepulverte Droge mit einer Teilchengröße zwischen Sieb 300 und Sieb 710 wird mit 100 g Wasser 10 min lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das verdampfte Wasser ergänzt und der Auszug filtriert. Die ersten 20 ml des Filtrats werden verworfen. Mit 20,0 g Filtrat wird die Bestimmung des Trockenrückstandes (AB.) durchgeführt.

Der Extraktgehalt wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Extraktgehalt} = \frac{g \times 500}{e} \text{ Prozent (m/m)}$$

g = Gewicht des Trockenrückstandes in Gramm

e = Einwaage an Droge in Gramm

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Gallentee I ist ein aromatisch riechendes Teegemisch, das aus dünnen getrockneten und geschnittenen Blättern, dunkelbraunen, getrockneten und geschnittenen Wurzelstücken, orangegelben bis gelbbraunen oder graubraunen geschnittenen Wurzelstücken und gelben Blütenknospen besteht, die oft von dunklen Blättern eingeschlossen sind.

Außerdem enthält das Teegemisch deutlich erkennbare graubraune Spaltfrüchte, die in ihre Teilfrüchte zerfallen sind, und schiefe eiförmig-längliche Früchte (Achänen) von glänzend braunschwarzer oder graubrauner Farbe.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Kümmel

entsprechende Prüfung auf Identität (AB.).

Javanische Gelbwurz

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Löwenzahn

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.1.

Mariendistel Früchte

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Pfefferminzblätter

entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).

5.2.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Kümmel, Javanischer Gelbwurz, Löwenzahn, Mariendistel-Früchten und Pfefferminzblättern.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Gallentee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt zwei Jahre unter der Voraussetzung einer 2jährigen Haltbarkeit des Kümmels. Der Gehalt an ätherischem Öl im Kümmel nimmt in den Behältnissen nach 6 pro Jahr absolut um etwa 0,3 Prozent ab. Die Haltbarkeit des Kümmels errechnet sich somit aus der Differenz des Gehaltes an ätherischem Öl zum Zeitpunkt der Herstellung und dem im Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

1989.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Zur Unterstützung bei der Behandlung von nichtentzündlichen Gallenblasenbeschwerden und bei Störungen im Bereich des Gallenabflusses; Beschwerden im Bereich von Magen und Darm wie Völlegefühl, Blähungen und Verdauungsbeschwerden.

8.2 Gegenanzeigen

Entzündungen oder Verschuß der Gallenwege; Darmverschuß.

8.3 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Etwa 1 Eßlöffel voll Tee wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 bis 15 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse frisch bereiteter Tee eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten getrunken.

8.4 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 220

Hustentee

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Hustentee

2 Darreichungsform

Tee

3 Zusammensetzung

Eibischwurzel	25,0 g
Fenchel	10,0 g
Isländisches Moos	10,0 g
Spitzwegerichkraut	15,0 g
Süßholzwurzel	10,0 g
Thymian	30,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Eibischwurzel, Fenchel, Isländisches Moos, Spitzwegerichkraut, Süßholzwurzel und Thymian werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Ausgangsstoffe

5.1.1 Isländisches Moos

Isländisches Moos besteht aus dem getrockneten Thallus von *Cetraria islandica* (L.) ACHARIUS s. l.

Beschreibung

Die Droge hat einen schwachen Geruch und einen leicht bitteren, etwas schleimigen Geschmack. Der bis 15 cm lange Thallus ist unregelmäßig gabelig verzweigt, mit 0,3 bis 1,5 cm breiten, kahlen rinnenförmigen oder fast flachen, steifen, brüchigen, etwa 0,5 mm dicken Bändern, die mitunter gekraust und am Rande ausgefranst erscheinen (Pyknidien).

Die Oberseite ist grünlich bis olivbraun, die Unterseite grauweiß bis hellbräunlich, mit weißlichen, vertieften Flecken (sogenannte Atemöffnungen). Sehr selten kommen braune, scheibenförmige Apothecien vor.

Mikroskopische Merkmale: Im Querschnitt sind zwei helle Randschichten und eine grüne Markschrift zu erkennen. Die obere Rindschicht ist meistens etwas dicker als die untere. Die Randschichten bestehen außen aus 3 bis 4 Lagen englumigem und dickwandigem, fast isodiametrischem, reich verflochtenem Hyphengeflecht, das nach innen weiltumiger wird (Scheinparenchym). Die dazwischen liegende Markschrift besteht aus locker verschlungenen Hyphen, zwischen denen 10 bis 15 µm große, kugelige olivgrüne bis braune Algenzellen

(Gonidien) eingebettet sind. An den weißgefleckten Stellen der Unterseite fehlen die Randschichten, und die Markschrift ist hier breiter entwickelt.

Prüfung auf Identität

- A. 1,0 g pulverisierte Droge (355) wird mit 10 ml Wasser übergossen und 2 bis 3 min lang aufgeköcht. Die bitter schmeckende, graubraune Lösung erstarrt nach dem Erkalten gallertartig.
- B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 0,10 g pulverisierte Droge (355) wird 2 bis 3 min mit 2,0 ml Aceton auf etwa 50 °C erwärmt und nach Abkühlen filtriert.

Referenzlösung: 5 mg Kaffeesäure werden in 2,0 ml Methanol gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 20 µl Untersuchungslösung und 10 µl Referenzlösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen. Die Startzonen werden im Kaltluftstrom 5 min lang getrocknet.

Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 80 Volumteilen Chloroform, 10 Volumteilen Essigsäure 98 % und 10 Volumteilen Methanol über eine Laufstrecke von 10 cm.

Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur wird die Platte im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung ist im unteren Drittel die relativ große, fluoreszenzmindernde Zone der Fumarprotocetrarsäure zu erkennen. Sie liegt etwa in der Höhe der ebenfalls fluoreszenzmindernden Zone der Kaffeesäure im Chromatogramm der Referenzlösung. Die Chromatogramme werden mit etwa 10 ml einer 0,1prozentigen Lösung (m/V) von p-Phenylendiamin in Ethanol 96 % (für eine 20-cm- × 20-cm-Platte) besprüht. Die Fumarprotocetrarsäurezone färbt sich ockergelb und zeigt im ultravioletten Licht bei 365 nm eine intensive, gleichfarbige Fluoreszenz. Die Kaffeesäure im Chromatogramm der Referenzlösung fluoresziert bereits auf der unbesprühten Platte blau. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung sind weitere, schwach fluoreszierende Zonen erkennbar.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 5 Prozent.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 12,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (355) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Asche (AB.): höchstens 3,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge bestimmt.

Quellungszahl (AB.): mindestens 4,5, mit pulverisierter Droge (355) bestimmt.

5.1.2 Spitzwegerichkraut

Spitzwegerichkraut besteht aus dem getrockneten Kraut von *Plantago lanceolata* LINNÉ.

Beschreibung

Die Droge hat einen schwachen, heuartigen Geruch und einen leicht salzigen, höchstens schwach bitteren Geschmack. Der Hauptanteil der Droge besteht aus den bis 30 cm langen und bis 4 cm breiten, oliv- bis braungrünen Laubblättern.

Ihre schmale Spreite ist länglich bis lanzettlich und spitz, der Rand glatt bis undeutlich gezähnt. Sie wird von 3 bis 7 fast parallel verlaufenden Hauptnerven durchzogen und ist je nach Varietät unbehaart oder kurz – seidenartig oder weniger zottig behaart.

Die Blätter sind bisweilen an der Basis rotviolett überlaufen. Der rinnenförmige Blattstiel ist kurz bis sehr lang. Die Blütenschäfte sind 5furchig, kantig, bis 50 cm lang und tragen eiförmige oder walzige, bräunlichweiße Blütenachsen.

Mikroskopische Merkmale: Ein wichtiges Merkmal ist der im Querschnitt erkennbare äquifaziale Blattaufbau. Die Blattoberseite zeigt eine 2-, seltener 3reihige Palisadenschicht, während die Blattunterseite aus 1 bis 2 solchen Schichten besteht. Das mehrlagige Schwammparenchym nimmt fast die Hälfte der Gesamtbreite des Mesophylls ein. Oft ist eine deutliche Unterscheidung in Palisaden- und Schwammparenchym nur schwer feststellbar. Im Flächenschnitt weisen die beiden Epidermen unregelmäßig wellige Zellen und Spaltöffnungen auf, die von meist 2 senkrecht zur Spalte orientierten Nebenzellen umgeben sind (diacytischer Typ, AB.); daneben kommen auch Spaltöffnungen vom anomocytischen Typ (AB.) vor. Hauptsächlich auf der Blattunterseite finden sich, besonders an den Nerven und am Blattrand, die sehr charakteristischen „Gelenkhaare“. Sie bestehen aus einer sehr kurzen, den übrigen Epidermiszellen an Größe übertreffenden, fast kugeligen, in der Epidermis versenkten Basalzelle, einer kurzen, zylinderförmigen Halszelle, an die sich 2 lange, verdickte Zellen anschließen, wobei die obere etwas über die untere heruntergezogen ist, und so ein auffälliges „Gelenk“ bilden. Die Endzelle hat meist ein fadenförmiges Lumen und läuft spitz aus. Diese Endzelle ist häufig abgebrochen, und vereinzelt können Haare, die noch ein zweites Gelenk haben, auftreten. Ferner finden sich sehr lange, dünnwandige, vielfach gedrehte Deckhaare mit meistens zum Teil kollabierten Zellen. Auf beiden Epidermen sitzen vereinzelt Drüsenhaare, die sich aus einer fast zylindrischen Stielzelle, einem aus mehreren Reihen kleiner Zellen bestehenden Köpfchen und einer kurzen Endzelle zusammensetzen. Bei den auf der Blattoberseite eingesenk-

ten, auf der Unterseite hervorspringenden Hauptnerven sind unter den Epidermen 1 bis 3 Lagen Kollenchym zu finden. Das fächerförmig angeordnete Leitbündel ist von dünnwandigen, schlanken Sklerenchymfasern und reichlichem Parenchym umgeben. Die Kutikula des Stengels ist dünn und schwach gefaltet. Die Epidermiszellen der Kelch- und Kronblätter sind gestreckt und haben stark wellige bis buchtige Seitenwände. Die Spaltöffnungen und Haare gleichen denen der Laubblätter. Die äußeren Epidermiszellen der Fruchtwand haben gerade Seitenwände und gleichartige Spaltöffnungen wie die Laubblätter. In den Zellen aller Organe befinden sich verschieden große Lipidtröpfchen, während Calciumoxalatkristalle völlig fehlen.

Prüfung auf Identität

Chromatographie (AB.): Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel H.

Untersuchungslösung: 0,5 g pulverisierte Droge (355) werden 5 min lang auf dem Wasserbad bei 65 °C mit 5 ml Methanol geschüttelt. Die abgekühlte, filtrierte Lösung dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung: 5 mg Naphtholgelb S werden in 1,0 ml Methanol gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 20 µl Untersuchungslösung und 10 µl Referenzlösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 60 Volumteilen Ethylacetat, 20 Volumteilen Essigsäure 98 % und 20 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von 10 cm. Man läßt das Fließmittel bei Raumtemperatur verdunsten, besprüht die Schicht mit etwa 5 ml (für eine 20-cm- × 20-cm-Platte) Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung¹⁾, erhitzt unter Beobachtung 10 min auf 100 bis 105 °C und wertet im Tageslicht aus. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung erscheint in der unteren Hälfte, etwa in Höhe der gelben Zone im Chromatogramm der Referenzlösung, die sich langsam über Braungrau nach Blaugrau anfärbende starke Zone des Aucubins. Wenige schwache, meist gleichfarbige Zonen sind im Chromatogramm der Untersuchungslösung vorhanden. An der Fließmittelfront liegt eine schmale, dunkle Chlorophyllzone.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): Die Bestimmung wird mit 30 g Droge durchgeführt. Die Droge darf höchstens 5 Prozent dunkelbraune bis schwarzbraune Bestandteile enthalten und höchstens 2 Prozent sonstige fremde Bestandteile.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 10,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (355) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Asche (AB.): höchstens 15,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Quellungszahl (AB.): mindestens 6, mit 1,00 g pulverisierter Droge (710) bestimmt.

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Hustentee ist ein aromatisch riechendes Teegemisch aus getrockneten und geschnittenen, teilweise behaarten Blättern von grüner und braungrüner Farbe, aus braunen und bräunlichvioletten Blüten, aus weißlichen und graubraunen geschnittenen Wurzelstücken, aus olivgrünen bis braunen Thallusteilen sowie aus zylindrischen, unten breit abgerundeten, oben etwas verschmälerten gelblichgrünen bis gelbbraunen Früchten.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Eibischwurzel

entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).

Fenchel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Isländisches Moos

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.1.

Spitzwegerichkraut

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.2.

Süßholzwurzel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

¹⁾ 0,2 g Dimethylaminobenzaldehyd werden ohne Erwärmen in einer Mischung von 5,5 ml Salzsäure 36 % und 4,5 ml Wasser gelöst. Bei Bedarf frisch herstellen.

Thymian

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

5.2.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Eibischwurzel, Fenchel, Isländischem Moos, Spitzwegerichkraut, Süßholzwurzel, Thymian.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Hustentee wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt ein Jahr.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

2009.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Bei Anzeichen von Bronchitis sowie bei Katarrhen der oberen Luftwege.

8.2 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Etwa 1 Eßlöffel voll Tee wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.

Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse frisch bereiteter Tee getrunken.

8.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 221

Magentee I

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Magentee I

2 Darreichungsform

Tee

3 Zusammensetzung

Enzianwurzel	20,0 g
Pomeranzenschale	20,0 g
Tausendgüldenkraut	25,0 g
Wermutkraut	25,0 g
Zimt	10,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Enzianwurzel, Pomeranzenschale, Tausendgüldenkraut, Wermutkraut und Zimt werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Ausgangsstoffe

5.1.1 Pomeranzenschale

Der Gehalt an ätherischem Öl muß zum Zeitpunkt der Herstellung des Tees eine Mindesthaltbarkeit der Droge von einem Jahr gewährleisten, wobei davon auszugehen ist, daß der Gehalt an ätherischem Öl in den Behältnissen nach 6 absolut um etwa 0,2 Prozent pro Jahr abnimmt. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des Gehaltes an ätherischem Öl zum Zeitpunkt der Herstellung und dem im Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

5.1.2 Wermutkraut

Der Gehalt an ätherischem Öl muß zum Zeitpunkt der Herstellung des Tees eine Mindesthaltbarkeit der Droge von einem Jahr gewährleisten, wobei davon auszugehen ist, daß der Gehalt an ätherischem Öl in den Behältnissen nach 6 absolut um etwa 0,1 Prozent pro Jahr abnimmt. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des Gehaltes an ätherischem Öl zum Zeitpunkt der Herstellung und dem im Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

5.1.3 Zimt

Zimt besteht aus der von der Außenrinde befreiten Rinde junger Schößlinge von *Cinnamomum zeylanicum* NEES mit mindestens 1,2 Prozent (V/m) ätherischem Öl.

Beschreibung

Zimt riecht aromatisch und schmeckt charakteristisch leicht süß, etwas brennend und würzig.

Die Droge besteht aus den 0,2 bis 0,8 mm dicken, ineinandergeschobenen und zu Röhren oder Doppelröhren eingerollten Rindenstücken; diese sind außen glatt, gelbbraun, mit schwach ausgeprägten Narben der Blattansätze und Achselknospen und feiner, weißlicher und wellenförmiger Längsstreifung. Die Innenseite ist etwas dunkler und längsgestreift. Der Bruch ist kurzfasrig.

Mikroskopische Merkmale: Die Droge wird außen begrenzt von wenigen Schichten dünnwandiger, tangential gestreckter, meist durch das Schalen zerrissener, braunwandiger Parenchymzellen der primären Rinde. Die Grenze zur sekundären Rinde bildet ein geschlossener Steinzellring, dem außen in unregelmäßigen Abständen Bündel primärer Bastfasern anliegen. Diese sind bis 250 µm lang, beiderseits zugespitzt, im Querschnitt rundlich polygonal mit verholzten und getüpfelten Wänden. Der mehrere Schichten breite Steinzellring ist zusammengesetzt aus meist tangential gestreckten, 40 bis 150 µm, meist 40 bis 70 µm langen und etwa 35 µm breiten Zellen mit deutlich geschichteten, getüpfelten und meist allseitig gleichmäßig verdickten Wänden. Die sekundäre Rinde wird von meist 2reihigen, bis 20 Zellen hohen Markstrahlen durchzogen, die sich nach außen etwas erweitern. In den dazwischenliegenden Teilen wechseln breite Schichten braunwandigen Parenchyms mit meist kollabierten und nur schwer erkennbaren Siebelementen ab. Im Parenchym finden sich außerdem 30 bis 60 µm weite Schleimzellen, große Ölzellen, vereinzelte Steinzellen und zahlreiche, verholzte, bis auf ein enges Lumen verdickte und undeutlich getüpfelte Fasern.

Diese sind etwa 30 µm breit, bis 70 µm lang, im Querschnitt meist deutlich tangential verbreitet. Sie stehen einzeln oder sind zu kurzen, tangentialen Reihen gruppiert. In den Parenchym- und Markstrahlzellen finden sich selten über 10 µm große, einfache oder zusammengesetzte Stärkekörner. In den Markstrahlzellen außerdem zahlreiche, kleine, etwa 7 µm lange Calciumoxalatnadeln.

Prüfung auf Identität

Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 0,1 g gepulverte Droge (500) wird mit 2 ml Dichlormethan 15 min lang geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wird vorsichtig im Wasserbad bis fast zur Trockne eingedunstet und der Rückstand in 0,4 ml Toluol aufgenommen.

Referenzlösung: 50 µl Zimtaldehyd und 10 µl Eugenol werden in Toluol zu 10 ml gelöst.

Zur Chromatographie werden getrennt je 10 µl der Referenz- und Untersuchungslösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen.

Entwicklung und Nachweis: Mit Dichlormethan wird über eine Laufstrecke von 10 cm bei Kammersättigung entwickelt. Nach dem Verdunsten des Fließmittels werden zunächst im ultravioletten Licht bei 254 nm die fluoreszenzminimierenden und im ultravioletten Licht bei 365 nm die fluoreszierenden Zonen markiert.

Die Chromatogramme der Untersuchungs- und Referenzlösung weisen im mittleren Rf-Bereich eine fluoreszenzmindernde Zone auf (Zimtaldehyd). Direkt oberhalb dieser Zone liegt eine schwächer fluoreszenzmindernde Zone (Eugenol). Im langwelligen ultravioletten Licht ist auf dem Chromatogramm der Untersuchungslösung direkt unterhalb der Zimtaldehydzone eine hellblau fluoreszierende Zone zu erkennen (o-Methoxyzimtaldehyd). Nach dem Besprühen mit Dianisidin-Reagenz ¹⁾ färbt sich die Zimtaldehydzone in den Chromatogrammen der Referenz- und Untersuchungslösung gelbbraun.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 2 Prozent.

Sulfatasche (AB.): höchstens 6,0 Prozent, mit 2,0 g gepulverter Droge bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Ätherisches Öl (AB.): Bestimmung mit 20,0 g frisch gepulverter Droge (250 bis 710) und 200 ml 0,1 N-Salzsäure als Destillationsflüssigkeit in einem 500-ml-Rundkolben; Destillation 3 h lang bei 2,5 bis 3,5 ml pro min; 0,50 ml Xylol als Vorlage.

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Magentee I ist ein aromatisch riechendes Teegemisch aus getrockneten und geschnittenen, teilweise behaarten Blättern von grüner und silbergrauer Farbe, rosaroten und gelben bis bräunlichen Blütenteilen und Stengelfragmenten, aus gelben bis gelbbraunen geschnittenen Wurzelstücken, aus hellbraunen Rindenstücken sowie aus weißlichgelben und rötlichbraunen geschnittenen Fruchtwänden.

5.2.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Enzianwurzel

entsprechend Beschreibung (AB.).

Pomeranzenschale

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Tausendgüldenkraut

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Wermutkraut

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Zimt

entsprechend Prüfung auf Identität unter 5.1.1.

5.2.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Enzianwurzel, Pomeranzenschale, Tausendgüldenkraut, Wermutkraut, Zimt.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Magentee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt ein Jahr.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

¹⁾ 2,5 g o-Dianisidin werden in 10 ml Eisessig gelöst.

- 7.1 Zulassungsnummer
2019.99.99
- 7.2 Art der Anwendung
Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.
- 7.3 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.
- 8 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 8.1 Anwendungsgebiete
Bei Magenbeschwerden, wie z. B. durch mangelnde Magensaftbildung; zur Appetitanregung.
- 8.2 Gegenanzeigen
Magen- und Darmgeschwüre.
- 8.3 Nebenwirkungen
Gelegentlich können bei bitterstoffempfindlichen Personen Kopfschmerzen ausgelöst werden.
- 8.4 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung
2 Teelöffel voll Tee werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 5 bis 10 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.
Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse frisch bereiteter Tee mäßig warm eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten getrunken.
- 8.5 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 222

Magen- und Darmtee I

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Magen- und Darmtee I
- 2 **Darreichungsform**
Tee
- 3 **Zusammensetzung**
- | | |
|--------------------|--------|
| Baldrianwurzel | 25,0 g |
| Kümmel | 25,0 g |
| Pfefferminzblätter | 25,0 g |
| Kamillenblüten | 25,0 g |
- 4 **Herstellungsvorschrift**
Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Baldrianwurzel, Kümmel, Pfefferminzblätter und Kamillenblüten werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.
- 5 **Eigenschaften und Prüfungen**
- 5.1 **Fertigarzneimittel**
- 5.1.1 **Aussehen, Eigenschaften**
Magen- und Darmtee I ist ein charakteristisch durchdringend nach Valeriansäure und Menthol riechendes Teegemisch aus dünnen, getrockneten und geschnittenen Blättern von grüner bis hell gelbbrauner Farbe. Die Mischung enthält getrocknete Blütenköpfchen mit gelben Röhrenblüten, weißen Zungenblüten und graubraune Spaltfrüchte, die in ihre Teilfrüchte zerfallen sind.

5.1.2 Prüfung auf Identität

Die nach 5.1.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.

Baldrianwurzel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Kümmel

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

Pfefferminzblätter

entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).

Kamillenblüten

entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).

5.1.3 Gehalt

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Baldrianwurzel, Kümmel, Pfefferminzblättern und Kamillenblüten.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Magen- und Darmtee I wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.1.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt zwei Jahre unter der Voraussetzung einer 2jährigen Haltbarkeit des Kümmels. Der Gehalt des ätherischen Öls im Kümmel nimmt in den Behältnissen nach 6 pro Jahr absolut um etwa 0,3 Prozent ab. Die Haltbarkeit des Kümmels errechnet sich somit aus der Differenz des Gehaltes an ätherischem Öl zum Zeitpunkt der Herstellung und dem im Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

6 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

2029.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Beschwerden wie Völlegefühl, Blähungen und leichte krampfartige Magen-Darm-Störungen; nervöse Herz-Magen-Beschwerden.

8.2 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

1 Eßlöffel voll Tee wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, bedeckt etwa 10 Minuten ziehen gelassen und dann durch ein Teesieb gegeben.

Soweit nicht anders verordnet, wird mehrmals täglich eine Tasse frisch bereiteter Tee warm zwischen den Mahlzeiten getrunken.

8.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Kürbissamen

2 Darreichungsform

Samen

3 Eigenschaften und Prüfungen**3.1 Ausgangsstoff****3.1.1 Kürbissamen**

Kürbissamen sind die getrockneten Samen von *Cucurbita pepo* LINNÉ und Cultivars von *Cucurbita pepo* LINNÉ. Die Droge enthält mindestens 35 Prozent mit Ether extrahierbare Bestandteile und mindestens 0,1 Prozent Phytosterine.

3.2 Beschreibung

Kürbiskerne schmecken schleimig, ölig süßlich und haben einen charakteristischen Geruch, sobald die Kerne gebrochen sind. Der Samen ist bis 25 mm lang, eiförmig, die beiden Breitseiten sind flach gewölbt, etwa doppelt so lang wie breit und stark erhaben berandet. Die Farbe ist schmutzigweiß bis erdfarbig. In dem verjüngten und zugespitzten Ende ist die Mikropyle zu erkennen; das entgegengesetzte Ende ist abgerundet. Die Außenseite ist meistens von einem dünnen, farblosen Häutchen überzogen oder mit Resten derselben besetzt.

Bei Kulturformen, die als „schalenlos gewachsen“ bezeichnet werden, fehlt die zähe Samenschale vollständig. Die Samenkerne sind von einem graugrünen Häutchen überzogen.

Die Schnittdroge besteht aus Samenschalenstückchen und grünlichweißen, mit einer grünen Haut bedeckten Samenbruchstückchen.

Mikroskopische Merkmale: Für die aus vielen ganz verschiedenartig gebauten Zellschichten bestehende dicke Samenschale sind vor allem die innere Steinzellschicht und die beiderseits von ihr liegenden Zellschichten aus fein und dicht getüpfelten, dünnwandigen Zellen charakteristisch. Die Steinzellschicht ist einreihig, erscheint jedoch auf Querschnitten teilweise zweireihig, weil ihre Zellen, wie Flächenschnitte zeigen, unregelmäßig wellige Formen haben, so daß sie oft nur in Teilen angeschnitten werden. Die vor den Steinzellen nach außen angeordneten Zellen sind sehr klein, wenig verdickt, aber stark getüpfelt.

Die auf der Innenseite der Steinzellschicht liegenden Zellen sind groß, ebenfalls nur schwach verdickt und reich getüpfelt. Besonders auffallend sind die Tüpfelfelder an den Berührungsstellen benachbarter Zellen des als Stemparenchym ausgebildeten Gewebes.

Der von der Samenschale eingeschlossene Keimling besteht fast ganz aus den beiden großen Kotyledonen. Das Kotyledonargewebe ist kleinzellig und enthält neben Plasma und fettem Öl reichlich Aleuronkörner, die zum Teil Eiweißkristalle und Globoide erkennen lassen.

Im mikroskopischen Bild des Samens der weichschaligen Sorten fehlen die wellig buchtigen Steinzellen und das netzförmig getüpfelte Stemparenchym.

3.3 Prüfung auf Identität

Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel HF₂₅₄.

Untersuchungslösung: 2,00 g gepulverte Droge (710) werden mit 10 ml Methanol 10 min lang im Wasserbad bei 65 °C unter Rückfluß extrahiert. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat mit Methanol auf 10,0 ml ergänzt.

Referenzlösung A: 10,0 mg β -Sitosterol werden in Methanol zu 10,0 ml gelöst.

Referenzlösung B: 10 μ l Linolsäure werden in Methanol zu 10 ml gelöst.

Zur Chromatographie werden getrennt 50 μ l der Untersuchungslösung und je 10 μ l der Referenzlösungen A und B bandförmig (20 mm $\times$ 3 mm) im Abstand von 20 mm aufgetragen.

Entwicklung und Nachweis: Mit einer Mischung von 95 Volumteilen Chloroform und 5 Volumteilen Ethanol 96 % wird über eine Laufstrecke von 15 cm entwickelt. Nach vollständigem Entfernen des Fließmittels wird die Schicht mit 20 ml (für eine Schicht von 20 cm $\times$ 20 cm) einer Mischung von 8 Volumteilen einer 2prozentigen Lösung von Vanillin in Ethanol 96 % und 2 Volumteilen Phosphorsäure 85 % besprüht, 10 min lang im Trockenschrank bei 105 °C erhitzt und anschließend im Tageslicht ausgewertet.

Im Chromatogramm der Referenzlösung A erscheint bei Rf 0,5 bis 0,6 die blaviolette Zone des β -Sitosterols und in dem der Referenzlösung B um Rf 0,3 die blaue Zone der Linolsäure. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung weist eine deutliche Linolsäurezone und im Rf-Bereich der Leitsubstanz β -Sitosterol eine

deutliche Zone von Phytosterinen auf. Im oberen Drittel des Chromatogramms sind weitere, intensive, blau bis violett gefärbte Zonen zu erkennen. Eine intensiv blaue Zone liegt nahe der Fließmittelfront.

Das Chromatogramm wird zur Gehaltsbestimmung aufbewahrt.

3.4 Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (AB.): höchstens 1 Prozent.

Trocknungsverlust (AB.): höchstens 12,0 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (710) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Sulfatasche (AB.): höchstens 6,0 Prozent, mit 1,000 g gepulverter Droge bestimmt.

3.5 Gehaltsbestimmung

Mit Ether extrahierbare Bestandteile: 10,0 g gepulverte Droge (710) werden in einer Soxhletapparatur extrahiert bis die abgelaufene Lösung farblos ist. Als Vorlage dient ein gewogener 250-ml-Rundkolben. Nach Beendigung der Extraktion wird das Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C abdestilliert, der Kolben kurz im Warmluftstrom getrocknet und 2 h lang in einen mit Blaugel beschickten Exsikkator gestellt. Anschließend wird der Kolben zurückgewogen. Aus der Differenz der Wägungen wird der Gehalt berechnet.

Phytosterine

In dem bei der Prüfung auf Identität angefertigten Chromatogramm muß die Phytosterinzone in Größe und Farbintensität mindestens der β -Sitosterolzone des Chromatogramms der Referenzlösung A entsprechen.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1559.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

5.3 Hinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Therapie von Funktionsstörungen im Bereich der Blase und von Beschwerden beim Wasserlassen.

6.2 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden morgens und abends 1 bis 2 gehäufte Eßlöffel voll (15 bis 30 g) Kürbissamen gemahlen oder zerkaut mit Flüssigkeit eingenommen.

Bei Samen mit harter Schale wird diese vorher entfernt.

6.3 Dauer der Anwendung

Um eine Wirkung zu erzielen, ist erfahrungsgemäß eine Anwendung über Wochen oder Monate erforderlich.

6.4 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.“

3. Die Monographie lfd. Nr. 58 „Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg“ Zulassungsnummer 1899.99.98 wird wie folgt geändert:
 - a) Dem Punkt 6.1 Buchstabe a wird folgender Absatz angefügt:

„Hinweis:
Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.“
 - b) In Punkt 6.2 erhält der letzte Absatz folgende Fassung:

„Acetylsalicylsäure-Kapseln 500 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit, sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von acetylsalicylsäurehaltigen Arzneimitteln ist bisher allerdings nicht erwiesen.“
4. Die Monographie lfd. Nr. 59 „Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg“ Zulassungsnummer 1899.99.99 wird wie folgt geändert:
 - a) Dem Punkt 6.1 Buchstabe a wird folgender Absatz angefügt:

„Hinweis:
Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.“
 - b) In Punkt 6.2 erhält der letzte Absatz folgende Fassung:

„Acetylsalicylsäure-Tabletten 500 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit, sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von acetylsalicylsäurehaltigen Arzneimitteln ist bisher allerdings nicht erwiesen.“
5. In der Monographie lfd. Nr. 163 „Salbeiblätter“ wird unter Punkt 6.2 folgender Satz gestrichen:

„Zur Behandlung des Nachtschweißes wird der Tee 2 Stunden vor dem Zubettgehen getrunken.“
6. Nach dem ersten Absatz der Nummer 2 der „Allgemeinen Bestimmungen und Methoden“ wird folgender Absatz eingefügt:

„Soweit für bei der Prüfung von Ausgangsstoffen und Fertigarzneimitteln verwendete Reagenzien, Maßlösungen und Methoden keine näheren Angaben gemacht werden, sind die Reagenzien, Maßlösungen und Methoden des Arzneibuches zu verwenden.“
7. Nach Nummer 16 der „Allgemeinen Bestimmungen und Methoden“ werden folgende Nummern 17 und 18 angefügt:
 - „17. Die einzelnen Drogen müssen so geschnitten sein, daß eine gleichmäßige Mischung erhalten wird, mit der die vorgeschriebenen qualitativen und quantitativen Prüfungen durchführbar sind.
Apiaceenfrüchte dürfen nur zerkleinert werden, wenn zusätzliche Haltbarkeitsuntersuchungen für die Zerkleinerungsgrade durchgeführt werden.
 18. Bei Tablettenformulierungen können die in den Monographien angegebenen Mengen der Hilfsstoffe quantitativ bis zu 10 Prozent des Tablettengewichts geändert werden. Dabei dürfen sich die in der Monographie vorgeschriebene Gesamtmenge der Hilfsstoffe und das Tablettengewicht nicht ändern. Das Endprodukt muß im übrigen den in der Monographie beschriebenen Anforderungen entsprechen.“

03.02.87

G

Berichtigung

zur

Dritten Verordnung zur Änderung der Verordnung über
Standardzulassungen

Der Chef des Bundeskanzleramtes teilt durch Schreiben vom 3. Februar 1987 mit, daß die Monographie mit der lfd. Nr. 214 in der Anlage zu der oben genannten Verordnung bis zum Abschluß einer Arzneimittelprüfung zu streichen ist. Hierdurch ergeben sich die aus der Anlage ersichtlichen Korrekturen.

Änderungen zur Bundesratsdrucksache 626/86

Dritte Verordnung zur Änderung der Verordnung
über Standardzulassungen

1. Auf dem Vorblatt ist unter "A. Zielsetzung" und "B. Lösung"
die Zahl 38 durch 37 zu ersetzen
2. In der Anlage wird die Nummer 1 wie folgt geändert:
 - a) In der ersten Zeile wird die Zahl 223 durch die
Zahl 222 ersetzt.
 - b) Die Position unter lfd.Nr. 214 (Abführtee I)
wird gestrichen.
 - c) Die Positionen unter lfd.Nr. 215 bis 223 werden
Positionen unter lfd.Nr. 214 bis 222.
3. In der Anlage wird die Nummer 2 wie folgt geändert:
 - a) In der ersten Zeile wird die Zahl 223 durch die
Zahl 222 ersetzt.
 - b) Die Monographie unter lfd.Nr. 214 wird gestrichen.
 - c) Die Monographien unter lfd.Nr. 215 bis 223 werden
Monographien unter lfd.Nr. 214 bis 222.

12. 12. 86

G

Verordnung

des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Dritte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen

A. Zielsetzung

Ziel der Dritten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen ist es, weitere 38 Fertigarzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, von der Verpflichtung zur Einzelzulassung und der damit verbundenen Erarbeitung von Zulassungsunterlagen freizustellen.

Zudem soll die Zulassungsbehörde von der Bearbeitung vieler gleichartiger Zulassungsanträge entlastet werden.

B. Lösung

Die Rechtsverordnung unterstellt nach § 36 des Arzneimittelgesetzes weitere 38 Fertigarzneimittel der Standardzulassung (Freistellung von der Einzelzulassung).

C. Alternativen

keine

D. Kosten

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, insbesondere das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

626/86

12. 12. 86

G

Verordnung

des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Dritte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen

Der Chef
des Bundeskanzleramtes
121 (312) – 231 03 – Sta 7/86

Bonn, den 12. Dezember 1986

An den Herrn
Präsidenten des Bundesrates

Hiermit übersende ich die von dem Bundesminister für Jugend, Familie,
Frauen und Gesundheit zu erlassende

Dritte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 80 Abs. 2
des Grundgesetzes herbeizuführen.

Dr. Schäuble

.626/86

**Dritte Verordnung
zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen**

Vom

1987

Auf Grund des § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), Absatz 1 geändert durch das Gesetz vom 16. August 1986 (BGBl. I S. 1296), wird nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Standardzulassungen im Einvernehmen mit den Bundesministern für Wirtschaft, für Arbeit und Sozialordnung und für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten mit Zustimmung des Bundesrates verordnet:

Artikel 1

Die Verordnung über Standardzulassungen vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 12. März 1986 (BGBl. I S. 354), wird wie folgt geändert:

1. Die Überschrift wird wie folgt gefaßt: „Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln“.

2. § 1 wird wie folgt gefaßt:

„§ 1

Die in der Anlage in Teil I, 1. Abschnitt und in Teil II, 1. Abschnitt bezeichneten Fertigarzneimittel sind von

der Pflicht zur Einzelzulassung nach § 21 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes freigestellt, soweit sie die für sie in Teil I, 2. Abschnitt, Teil II, 2. Abschnitt und Teil III der Anlage festgelegten Anforderungen erfüllen (Standardzulassungen).“

3. Die Anlage wird nach Maßgabe der Anlage zu dieser Verordnung geändert.“)

Artikel 2

Diese Verordnung gilt nach § 14 des Dritten Überleitungsgesetzes in Verbindung mit § 99 des Arzneimittelgesetzes auch im Land Berlin.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt am Tage nach der Verkündung in Kraft.

Bonn, den

1987

Der Bundesminister
für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

^{*)} Die Anlage zu dieser Verordnung wird als Anlageband zu dieser Ausgabe des Bundesgesetzblattes ausgegeben. Abonnenten des Bundesgesetzblattes Teil I wird der Anlageband auf Anforderung kostenlos übersandt.

Begründung

Die Ermächtigung nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ermöglicht es, nach Anhörung von Sachverständigen im Einvernehmen mit den Bundesministern für Wirtschaft, für Arbeit und Sozialordnung und für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten mit Zustimmung des Bundesrates durch Rechtsverordnung Ausnahmen von der nach § 21 AMG vorgesehenen Einzelzulassung von Fertigarzneimitteln zuzulassen. Sinn der Ermächtigung ist es, die Zulassungsbehörde von der Belastung durch viele gleichartige Einzelzulassungen und den pharmazeutischen Unternehmer von der Einzelzulassung und der damit verbundenen Erarbeitung von Zulassungsunterlagen zu befreien und zugleich die Übersichtlichkeit des Arzneimittelmarktes zu erhöhen.

Durch die Verordnung über Standardzulassungen vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601) sowie durch die Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen vom 25. Februar 1985 (BGBl. I S. 446) und die Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen vom 12. März 1986 (BGBl. I S. 354) wurden 185 Arzneimittel zur Anwendung bei Menschen sowie drei Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren monographisch beschrieben und von der Einzelzulassung freigestellt. Durch die vorliegende Verordnung kommen weitere Monographien von 38 Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen hinzu. Radioaktive Arzneimittel und Arzneimittel, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet wurden, sind von der Änderungsverordnung nicht betroffen. Deshalb ist das Einvernehmen des Bundesmini-

sters für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit nicht erforderlich. § 1 wird an die geänderte Systematik der Anlage angepaßt.

Das Bundesgesundheitsamt hat nach Anhörung von Sachverständigen im Rahmen des Stufenplanes nach § 63 AMG zur Risikoabwehr bei acetylsalicylsäurehaltigen Arzneimitteln Maßnahmen getroffen, die in den Monographien lfd. Nr. 58 und 59 im Hinblick auf das mögliche Auftreten eines Reye-Syndroms Änderungen zur Folge haben. Diese Änderungen entsprechen denen der relevanten Einzelzulassungen.

Die Streichung in der Monographie lfd. Nr. 163 ist durch die Festlegung der Anwendungsgebiete in Punkt 6.1 bedingt.

Durch die Erweiterung der „Allgemeinen Bestimmungen“ im Teil III der Anlage werden die Anforderungen an den Zerkleinerungsgrad von Schnittdrogen für Teemischungen näher bestimmt. Eine weitere Bestimmung erlaubt bei Tablettenformulierungen innerhalb der Hilfsstoffe quantitative Änderungen.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, insbesondere das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten, da für die Hersteller keine zusätzlichen Kosten bei der Herstellung von Arzneimitteln nach Monographien dieser Verordnung entstehen werden.

20.02.87

Beschluß

des Bundesrates

zur

Dritten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standard-
zulassungen

Der Bundesrat hat in seiner 573. Sitzung am 20. Februar 1987 beschlossen, der Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grundgesetzes zuzustimmen.