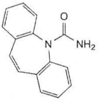
01/2017:0543

CARBAMAZEPINUM

Karbamazepina

Carbamazepine; Carbamazépine



$C_{15}H_{12}N_2O$ m.cz. 236,3
[298-46-4]

DEFINICJA

5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepino-5-karboksyamid.

Zawartość: od 98,0% do 102,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w chlorku metylenu, dość trudno rozpuszczalna w acetonie i w etanolu (96%).

Substancja wykazuje polimorfizm (*5.9*). Dopuszczalna postać krystaliczna odpowiada *karbamazepinie CSP.*

TOŻSAMOŚĆ

A. Temperatura topnienia (*2.2.14*): od 189°C do 193°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).
Porównanie: karbamazepina CSP.
Przygotowanie: badać substancje w postaci pastylek bez wcześniejszego przygotowania.

BADANIA

Kwasowość lub zasadowość. Do 1,0 g substancji badanej dodać 20 mL *wody pozbawionej dwutlenku węgla OD*, wytrząsać 15 min i przesączyć. Do 10 mL przesączu dodać 0,05 mL *roztworu fenoloftaleiny OD1* i 0,5 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM*; roztwór jest czerwony. Dodać 1,0 mL *kwasu solnego (0,01 mol/L) RM*; roztwór jest bezbarwny. Dodać 0,15 mL *roztworu czerwieni metylowej OD*; roztwór jest czerwony.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Roztwór badany (a). Rozpuścić 60,0 mg substancji badanej w *metanolu OD2* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL. Poddać ultradźwiękom. Uzupełnić 10,0 mL tego roztworu *wodą OD* do 20,0 mL.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 10,0 mL roztworu badanego (a) mieszaniną równych objętości *metanolu OD2* i *wody OD* do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 7,5 mg *karbamazepiny CSP*, 7,5 mg *karbamazepiny zanieczyszczenia A CSP* i 7,5 mg *iminodibenzylu OD* (zanieczyszczenie E) w *metanolu OD2*, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną równych objętości *metanolu OD2* i *wody OD* do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 60,0 mg *karbamazepiny CSP* w *metanolu OD2* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL. Poddać ultradźwiękom. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu mieszaniną równych objętości *metanolu OD2* i *wody OD* do 50,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami nitrylowymi OD1* (10 μm).

Faza ruchoma: tetrahydrofuran OD, metanol OD2, woda OD (3:12:85 *V/V/V*); do 1000 mL tego roztworu dodać 0,2 mL *bezwodnego kwasu mrówkowego OD* i 0,5 mL *trietyloaminy OD.*

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

Wprowadzenie: 20 μL roztworu badanego (a) i roztworu porównawczego (a).

Czas analizy: 8-krotność czasu retencji karbamazepiny.

Retencja względna w porównaniu z karbamazepiną (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,9; zanieczyszczenie E = ok. 3,5.

Przydatność układu:
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 1,7 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i karbamazepiny na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Wartości graniczne:
- *zanieczyszczenia A, E:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni odpowiadającego piku na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,15%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* nie więcej niż powierzchnia piku karbamazepiny na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 5-krotność powierzchni piku karbamazepiny na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,5-krotność powierzchni piku karbamazepiny na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Chlorki (*2.4.4*): nie więcej niż 140 μg/g.

Zawiesić 0,715 g substancji badanej w 20 mL *wody OD* i utrzymywać 10 min we wrzeniu. Ochłodzić i uzupełnić *wodą OD* do 20 mL. Przesączyć przez sączek membranowy (nominalna wielkość porów 0,8 μm). Uzupełnić 10 mL przesączu *wodą OD* do 15 mL.

Strata masy po suszeniu (*2.2.32*): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 2 h w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (*2.2.29*) jak podano w badaniu substancji pokrewnych z następującymi zmianami.

Wprowadzenie: roztwór badany (b) i roztwór porównawczy (b).

Przydatność układu:
- *powtarzalność:* roztwór porównawczy (b).

Obliczyć procentową zawartość karbamazepiny ($C_{15}H_{12}N_2O$) z deklarowanej zawartości *karbamazepiny CSP.*

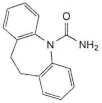
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

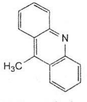
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określane: A, E.

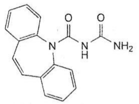
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum (2034)*. Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także *5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): *B, C, D, F, G.*



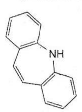
A. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepino-5-karboksyamid (10,11-dihydrokarbamazepina),



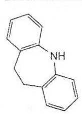
B. 9-metyloakrydyna,



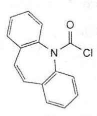
C. (5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-ylokarbonylo)mocznik (*N*-karbamoilokarbamazepina),



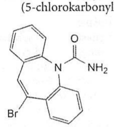
D. 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina (iminostylben),



E. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina (iminodibenzyl),



F. 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepino-5-karbonylu chlorek (5-chlorokarbonyloiminostylben),



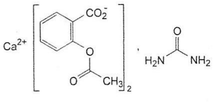
G. 10-bromo-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepino-5-karboksyamid (10-bromokarbamazepina).

01/2017:1185

CARBASALATUM CALCICUM

Karbazalat wapniowy

Carbasalate calcium; Carbasalate calcique



$C_{19}H_{18}CaN_2O_9$ m.cz. 458,4

[5749-67-7]

DEFINICJA

Równocząsteczkowy związek wapnia di[2-(acetyloksy)benzoesanu] i mocznika.

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie i w dimetyloformamidzie, praktycznie nierozpuszczalna w acetonie i w bezwodnym metanolu.

Chronić substancję przed wilgocią podczas postępowania. Badanie w roztworach wodnych musi być wykonane natychmiast po przygotowaniu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, E.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym (*2.2.25*).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Do 1,0 mL roztworu dodać 75 mL *wody OD* i 5 mL *rozcieńczonego kwasu solnego OD*, zmieszać i uzupełnić *wodą OD* do 100,0 mL. Badać natychmiast.

Zakres widma: 220–350 nm.

Maksima absorpcji: przy 228 nm i 276 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji:

- przy 228 nm: od 363 do 379;
- przy 276 nm: od 49 do 53.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. karbazalatu wapniowego.

C. Rozpuścić 0,1 g substancji badanej w 10 mL *wody OD*, utrzymywać 2 min we wrzeniu i ochłodzić. Roztwór wykazuje reakcję (a) na salicylany (*2.3.1*).

D. Ogrzewać 0,2 g substancji badanej z 0,2 g *wodorotlenku sodu OD*; powstaje żółte lub żółtawobrunatne zabarwienie, a pary zmieniają zabarwienie *czerwonego papierka lakmusowego OD* na niebieskie.

E. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na wapń (*2.3.1*).

BADANIA

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu nie jest intensywniejsza niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (*2.2.1*), a roztwór jest bezbarwny (*2.2.2, metoda II*).

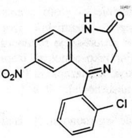
Rozpuścić 2,5 g substancji badanej w 50 mL *wody OD*.

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

CLONAZEPAMUM ❖
KLONAZEPAM

Clonazepam, Clonazépam

Nazwa chemiczna: 5-(2-Chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on



$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ m.cz. 315,72

Zawartość klonazepamu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Bardzo jasnożółty, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia ok. 239°C (str. 53^{I}).

Rozpuszczalność. Substancja trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD i metanolu OD, bardzo trudno rozpuszcza się w eterze etylowym OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie.

UWAGA: roztwory do badań przygotować bezpośrednio przed użyciem i chronić przed światłem; badania wykonać tak szybko jak to jest możliwe.

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w metanolu OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 340 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 248 nm ($a^{1\%}_{1cm}$ wynosi ok. 460) i ok. 310 nm ($a^{1\%}_{1cm}$ wynosi ok. 367) (str. 92^{II}).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 20 mg substancji w 5 ml kwasu solnego (425 g/l) OD, dodać 10 ml wody, ogrzewać 5 min, ochłodzić, dodać 2 ml roztworu azotynu sodu (1 g/l) OD i po 1 min 1 ml kwasu amidosulfonowego (5 g/l) OD. Po 1 min dodać 1 ml roztworu dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (1 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie.

2. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF_{254} OD

Faza ruchoma: nitrometan OD – octan etylu OD (17:3)

Nanieść po 5 µl acetonowych roztworów: substancji o stężeniu 0,8 mg/ml (roztwór A), substancji porównawczej klonazepamu OD o stężeniu 0,8 mg/ml (roztwór B) i mieszaniny substancji klonazepamu i flunitrazepamu OD o stężeniach 0,8 mg/ml (roztwór C).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). Położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Na chromatogramie roztworu C powinny być dwie plamy.

Czystość

1. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42^{II}).

2. Strata masy po suszeniu 4 h nie większa niż 5,0% (str. 63^{II}).

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF_{254} OD

Faza ruchoma: octan etylu OD – 1,1,1-trichloroetan OD (1:1)

Nanieść po 10 µl acetonowych roztworów substancji o stężeniu 20 mg/ml (roztwór A), substancji porównawczych 2-amino-2'-chloro-5-nitrobenzofenonu OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór B) i 3-amino-4-(2-chlorofenylo)-6-nitro-1*H*-chinolin-2-onu OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór C).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, obejrzeć w nadfiolecie (254 nm) i wywołać kwasem siarkowym (178 g/l) OD, ogrzewać 30 min w temp. 105°C, a następnie spryskać kolejno roztworem azotynu sodu (10 g/l) OD, roztworem sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD i roztworem dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (1 g/l) OD w etanolu (350 g/l) OD. Po każdym spryskaniu suszyć chromatogram strumieniem ciepłego powietrza. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią dodatkowe plamy, poza plamą główną, odpowiadające położeniem plamom na chromatogramie roztworów B i C, nie powinny być od nich większe ani intensywniejsze (po 0,1%). Jeżeli na chromatogramie roztworu A wystąpi inna dodatkowa plama, poza plamą główną i plamami odpowiadającymi plamom na chromatogramie roztworów B i C, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu A_1 (0,1%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,275 g substancji, rozpuścić w 50 ml bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować potencjometrycznie (str. 90^{I}) kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 31,57 mg klonazepamu ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe; w leczeniu padaczki.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,0005 – 0,002	0,002 – 0,006
Domięśniowo	0,001	
Dożylnie	0,001	
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,008	0,02
Domięśniowo	0,003	

CLONAZEPAMI TABULETTAE

TABLETKI KLONAZEPAMU

Preparatem są tabletki z klonazepamem ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ – m.cz. 315,72), którego zawartość w tabletce nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183^{II}).

Jednolitość zawartości substancji leczniczej

Jednolitość zawartości substancji leczniczej w tabletce powinna odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (badanie ZA, str. 184^{I}); przed wykonaniem badania ustalić średnią masę badanych tabletek.

W kolbie miarowej poj. 50 ml, zawierającej 1 ml wody, umieścić jedną tabletkę, wytrząsać 2 min, dodać 25 ml metanolu OD, wytrząsać 30 min i uzupełnić metanolem OD. W razie potrzeby roztwór rozcieńczyć metanolem OD do stężenia ok. 1 mg w 100 ml. Zmierzyć absorbancję roztworów w maksimum przy ok. 310 nm.

Obliczyć zawartość klonazepamu ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) w każdej tabletce, przyjmując absorbowalność $a^{1\%}_{1cm}$ = 367.

Zawartość

Zawartość klonazepamu ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) w tabletce obliczyć jako średnią z wyników uzyskanych w „Jednolitość zawartości substancji leczniczej" (badanie ZA).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe; w leczeniu padaczki.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,0005 – 0,002	0,002 – 0,006
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,008	0,02

CLONAZEPAMI INIECTIO

ROZTWÓR KLONAZEPAMU DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem klonazepamu ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ – m.cz. 315,72), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectabilia* (str. 173^{II}).

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

Zawartość

Odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 1 mg klonazepamu, uzupełnić izopropanolem OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 310 nm, stosując jako odnośnik izopropanol OD.

Obliczyć zawartość klonazepamu ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a^{1\%}_{1cm}$ = 367.

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości" (str. 114^{I}).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe; w leczeniu padaczki.

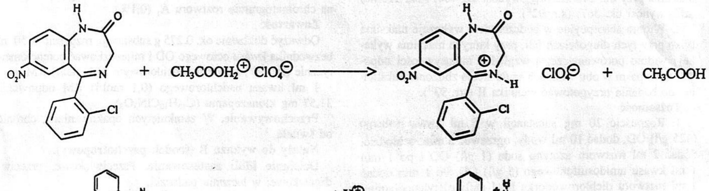
Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Domięśniowo, dożylnie	0,001	
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,003	

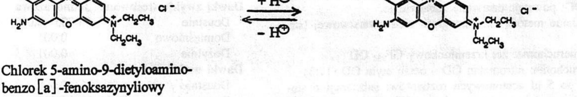
CLONAZEPAMUM

Zawartość wg FP V

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić w 50 ml bezwodnika kwasu octowego OD, dodać 1 ml roztworu błękitu nilowego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 31,57 mg klonazepamu ($C_{15}H_{10}N_3ClO_3$).


H
N
O
O_2N
N
Cl
+ $CH_3COOH_2^{\oplus}$ $ClO_4^{\ominus}$
H
N
O
O_2N
$\oplus$
N
H
Cl
$ClO_4^{\ominus}$ + CH_3COOH



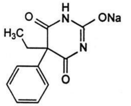
Chlorek 5-amino-9-dietyloamino-benzo[a]-fenoksazynyliowy (błękit nilowy)

Roztwór błękitu nilowego w bezwodnym kwasie octowym jest niebieski . Po przyłączeniu jednego protonu wskaźnik przechodzi w formę zabarwioną zielono.

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

PHENOBARBITALUM NATRICUM
FENOBARBITAL SODOWY

Phenobarbital sodium, Phénobarbital sodique
Nazwa chemiczna: 5-Etylo-5-fenylobarbituran sodowy



$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ m.cz. 254,22

Zawartość fenobarbitalu sodowego, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 100,5%.

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 0,1 g/ml od 9,0 do 11,0 (str. 58^{I}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i dodać 10 mg azotynu sodu OD; powstaje żółte zabarwienie.

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 1 ml metanolowego roztworu azotanu kobaltu(II) (1 g/l) OD i dodać 0,05 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

3. Rozpuścić 1 g substancji w 10 ml wody, dodać 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD osad odsączyć, przemyć wodą do zaniku reakcji na chlorki (str. 36^{I}) i suszyć 1 h; temp. topnienia od 173°C do 177°C (str. 53^{I}).

4. Substancja wykazuje reakcję (1) na sód (str. 38^{I}).

Czystość

1. Rozpuścić 1,0 g substancji w 10 ml wody; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{II}) i bezbarwny również po 1 h (metoda II) (str. 61^{I}) (substancje nierozpuszczalne).

2. Rozpuścić 1,0 g substancji w mieszaninie 13 ml wody z 2 ml roztworu wodorotlenku potasu (171 g/l) OD i wytrząsać 2 min z 25 ml eteru etylowego OD. Warstwę eterową przemyć trzykrotnie wodą porcjami po 5 ml, dodać 3 g bezwodnego siarczanu sodu OD i po 1 h przesączyć. Eter odparować; pozostałość po suszeniu 1 h nie powinna być większa niż 0,3% (związki obojętne i zasadowe).

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 μg/g; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (str. 42^{II}).

4. Strata masy po suszeniu w temp. 130°C nie większa niż 7,0% (str. 63^{II}).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji, rozpuścić w 15 ml wody, dodać 5 ml kwasu solnego (105 g/l) OD i wytrząsać trzykrotnie z eterem etylowym OD porcjami po 50 ml, 25 ml i 25 ml. Połączone wyciągi eterowe przemyć wodą dwa razy, porcjami po 5 ml. Wyciągi wodne przemyć 10 ml eteru etylowego OD. Połączone wyciągi eterowe odparować do ok. 3 ml, dodać 2 ml etanolu OD, odparować i pozostałość wysuszyć do stałej masy.

1 g pozostałości odpowiada 1,10 g fenobarbitalu sodowego ($C_{12}H_{11}N_2NaO_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwpadaczkowe.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Domięśniowo, dożylnie	0,1 – 0,2	0,4
Dawki maksymalne		
Domięśniowo, dożylnie	0,3	0,6

PHENOBARBITALUM NATRICUM PRO INIECTIONE
FENOBARBITAL SODOWY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Zawartość fenobarbitalu sodowego ($C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ – m.cz. 254,22) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectabilia* (str. 173^{II}).

Postać i właściwości. Biała substancja.

pH roztworu przygotowanego do wstrzykiwań od 8,5 do 10,0 (str. 58^{I}).

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 20 mg fenobarbitalu sodowego, dodać 60 ml buforu boranowego o pH 10,0 OD, wytrząsać 10 min i uzupełnić takim samym buforem do 100,0 ml. Uzupełnić 5,0 ml roztworu buforem boranowym o pH 10,0 OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję w maksimum przy ok. 240 nm, stosując jako odnośnik bufor boranowy o pH 10,0 OD.

Obliczyć zawartość fenobarbitalu sodowego ($C_{12}H_{11}N_2NaO_3$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a^{1\%}_{1\mathrm{cm}} = 394$.

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości" (str. 114^{I}).

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych" (str. 126^{II}); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 0,8 IU/mg fenobarbitalu sodowego (str. 1111^{II}, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwpadaczkowe.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Domięśniowo, dożylnie	0,1 – 0,2	0,4
Dawki maksymalne		
Domięśniowo, dożylnie	0,3	0,6

Wyniki B: plama główna na każdym chromatogramie roztworów badanych wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie odpowiadającego roztworu porównawczego. Plamy główne na chromatogramie roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (b) mają wartość R_F wyraźnie większą niż plamy główne na chromatogramie roztworu badanego (a) i roztworu porównawczego (a).

D. Dodać ok. 2 mg substancji badanej do 2 mL *kwasu siarkowego OD* i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 5 min pojawia się żółte zabarwienie z niebieską fluorescencją w nadfiolecie przy 365 nm. Roztwór ten przenieść do 10 mL *wody OD* i wymieszać. Zabarwienie blednie, ale niebieska fluorescencja w nadfiolecie nie znika.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (*2.2.7*): od + 167 do + 175 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić 0,125 g substancji badanej w *dioksanie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w *metanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg *prednizonu CSP* i 2 mg *prednizolonu CSP* w *metanolu OD*, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego *metanolem OD* do 100,0 mL.

Kolumna:

- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD* (5 µm);
- *temperatura:* 45°C.

Faza ruchoma:

- *faza ruchoma A:* zmieszać, w kolbie miarowej poj. 1000 mL, 100 mL *acetonitrylu OD* z 200 mL *metanolu OD* i 650 mL *wody OD*; pozostawić do zrównoważenia; uzupełnić *wodą OD* do 1000 mL i ponownie wymieszać;
- *faza ruchoma B: acetonitryl OD*;

Czas (min)	**Faza ruchoma A (% *V/V*)**	**Faza ruchoma B (% *V/V*)**
0 – 25	100	0
25 – 40	100 → 40	0 → 60
40 – 41	40 → 0	60 → 100
41 – 46	0	100
46 – 47	0 → 100	100 → 0
47 – 52	100	0

Szybkość przepływu: 2,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Równoważenie: co najmniej 30 min fazą ruchomą B, a następnie 5 min fazą ruchomą A. Dla następnych chromatogramów zastosować warunki podane od 40,0 min do 52,0 min.

Wprowadzenie: 20 µL; wprowadzić *metanol OD* jako ślepą próbę.

Czas retencji: prednizon = ok. 19 min; prednizolon = ok. 23 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- *rozdzielczość:* nie mniej niż 2,7 pomiędzy pikami prednizonu i prednizolonu; jeżeli to konieczne, dostosować stężenie acetonitrylu w fazie ruchomej A.

Wartości graniczne:

- *każde zanieczyszczenie:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,25%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 0,75-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,75%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,05-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (*2.2.32*): nie więcej niż 1,0%; po suszeniu 0,500 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w *etanolu (96%) OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu *etanolem (96%) OD* do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (*2.2.25*) w maksimum przy 238 nm.

Obliczyć zawartość prednizonu ($C_{21}H_{26}O_5$) przyjmując absorbancję właściwą równą 425.

PRZECHOWYWANIE

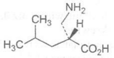
Chronić od światła.

07/2017:2777

PREGABALINUM

Pregabalina

Pregabalin; Prégabaline



$C_8H_{17}NO_2$ m.cz. 159,2

[148553-50-8]

DEFINICJA

Kwas (3*S*)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy.

Zawartość: od 98,0% do 102,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja dość trudno rozpuszczalna w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalna w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w heptanie.

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).

Porównanie: pregabalina CSP.

B. Obejrzeć chromatogramy otrzymane w badaniu czystości enancjomerycznej.

Wyniki: pik główny na chromatogramie roztworu badanego wykazuje czas retencji zgodny z czasem retencji piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego.

BADANIA

Czystość enancjomeryczna. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*): zastosować procedurę normalizacji.

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL. Derywatyzować roztwór jak podano w części „Derywatyzacja".

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 2 mg *pregabaliny zanieczyszczenia B CSP* w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu *wodą OD* do 10,0 mL. Do 20 mg *pregabaliny CSP* dodać 1,0 mL tego roztworu i uzupełnić *wodą OD* do 10,0 mL. Derywatyzować ten roztwór jak podano w części „Derywatyzacja".

Derywatyzacja. Przenieść 500 µL roztworu do fiolki reakcyjnej. Dodać 500 µL roztworu (5 g/L) *1-fluoro-2,4-dinitrofenylo-*

-5-L-alaninamidu OD w *acetonitrylu OD*. Dodać 50 µL roztworu *wodorowęglanu sodu OD* (84 g/L). Zamknąć fiolkę, zmieszać i derywatyzować, utrzymując fiolkę 1 h w temp. 40°C w bloku grzewczym z mieszaniem. Zatrzymać reakcję dodając ok. 50 µL *kwasu solnego OD* (103 g/L). Dobrze zmieszać. Do 200 µL derywatyzowanego roztworu dodać 800 µL fazy ruchomej.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD* (5 µm);
- *temperatura:* 30°C.

Faza ruchoma: acetonitryl OD, 1% (*V/V*) roztwór *trietyloaminy OD* uprzednio doprowadzony *kwasem fosforowym OD* do pH 3,0 (38:62 *V/V*).

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 340 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2,5-krotność czasu retencji pochodnej pregabaliny.

Retencja względna w porównaniu z pochodną pregabaliny (czas retencji = ok. 10 min): pochodna zanieczyszczenia B = ok. 1,3.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 4,4 pomiędzy pikami pochodnej pregabaliny i pochodnej zanieczyszczenia B.

Wartość graniczna:
- *zanieczyszczenie B:* nie więcej niż 0,15%.

Substancje pokrewne

A. Zanieczyszczenia polarne wymywające się przed pregabaliną. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 0,100 g *pregabaliny CSP* w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5 mg *kwasu migdałowego OD* (zanieczyszczenie C) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 0,5 mL roztworu roztworem badanym do 5,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii, z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu, odpowiedni dla 100% wodnych faz ruchomych OD* (5 µm);
- *temperatura:* 30°C.

Faza ruchoma: metanol OD2, roztwór *diwodorofosforanu potasu OD* (3,40 g/L) uprzednio doprowadzony *stężonym wodorotlenkiem amonowym OD* do pH 6,3 (15:85 *V/V*).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: 20 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b) i (c).

Czas analizy: 1,3-krotność czasu retencji pregabaliny.

Retencja względna w porównaniu z pregabaliną (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia C i pregabaliny.

Obliczenie procentowych zawartości:
- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia pregabaliny w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane wymywające się przed pregabaliną:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- *próg wykazywania:* 0,05%.

B. Zanieczyszczenia niepolarne wymywające się po pregabalinie. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2,5 mg *pregabaliny zanieczyszczenia D CSP* w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL (roztwór A). Rozpuścić zawartość fiolki z *pregabaliny zanieczyszczeniem A CSP* w fazie ruchomej, dodać 1,0 mL roztworu A i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii, z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu, odpowiedni dla 100% wodnych faz ruchomych OD* (5 µm);
- *temperatura:* 30°C.

Faza ruchoma: roztwór *diwodorofosforanu potasu OD* (3,40 g/L) uprzednio doprowadzony *stężonym wodorotlenkiem amonowym OD* do pH 6,3, *metanol OD2* (45:55 *V/V*).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 4-krotność czasu retencji pregabaliny.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z pregabaliną (czas retencji = ok. 4 min): zanieczyszczenie A = ok. 2,4, zanieczyszczenie D = ok. 3,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 3,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i D.

Obliczenie procentowych zawartości:
- dla zanieczyszczeń A i D, użyć stężenia każdego zanieczyszczenia w roztworze porównawczym (b);
- dla zanieczyszczeń innych niż A i D, użyć stężenia pregabaliny w roztworze porównawczym (a).

Wartości graniczne:
- *zanieczyszczenie A:* nie więcej niż 0,15%;
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane wymywające się po pregabalinie:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- *próg wykazywania:* 0,05%.

Wartość graniczna:
- *suma zanieczyszczeń w badaniu A i B:* nie więcej niż 0,5%.

Woda (*2.5.12*): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 0,130 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (*2.2.29*) jak podano w badaniu A substancji pokrewnych z następującą zmianą.

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (a).

Obliczyć procentową zawartość pregabaliny ($C_8H_{17}NO_2$) uwzględniając podaną zawartość *pregabaliny CSP*.

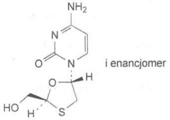
ZANIECZYSZCZENIA

Badanie A substancji pokrewnych: C.

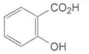
Badanie B substancji pokrewnych: A, D.

Zanieczyszczenia indywidualnie określane: *A, B*.

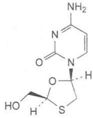
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez



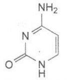
B. 4-amino-1-[(2*RS*,5*RS*)-2-(hydroksymetylo)-1,3-oksatiolan-5-ylo]pirymidyn-2(1*H*)-on ((±)-*trans*-lamiwudyna),



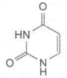
C. kwas 2-hydroksybenzenokarboksylowy (kwas salicylowy),



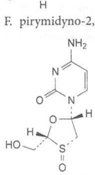
D. 4-amino-1-[(2*S*,5*R*)-2-(hydroksymetylo)-1,3-oksatiolan-5-ylo]pirymidyn-2(1*H*)-on,



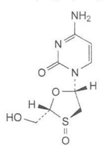
E. 4-aminopirymidyn-2(1*H*)-on (cytozyna),



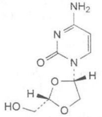
F. pirymidyno-2,4(1*H*,3*H*)-dion (uracyl),



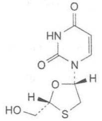
G. 4-amino-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(hydroksymetylo)-1,3-oksatiolan-5-ylo]pirymidyn-2(1*H*)-onu *S*-tlenek,



H. 4-amino-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(hydroksymetylo)-1,3-oksatiolan-5-ylo]pirymidyn-2(1*H*)-onu *S*-tlenek,



I. 4-amino-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hydroksymetylo)-1,3-dioksolan-4-ylo]pirymidyn-2(1*H*)-on,



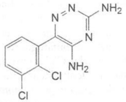
J. 1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroksymetylo)-1,3-oksatiolan-5-ylo]-pirymidyno-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

01/2017:1756

LAMOTRIGINUM

Lamotrygina

*Lamotrygine**



$C_9H_7Cl_2N_5$ m.cz. 256,1

[84057-84-1]

DEFINICJA

6-(2,3-Dichlorofenylo)-1,2,4-triazyno-3,5-diamina.

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).

Porównanie: lamotrygina CSP.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w 5 mL *metanolu OD* i uzupełnić *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg *lamotryginy do przydatności układu CSP* (zawierającej zanieczyszczenie G) w 2,5 mL *metanolu OD* i uzupełnić *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 25,0 mL.

---

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5,0 mg *lamotryginy zanieczyszczenia E CSP* w mieszaninie 0,25 mL *kwasu solnego OD* i 45 mL *metanolu OD*, i uzupełnić *metanolem OD* do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 100,0 mL. Do 4,0 mL tego roztworu dodać 5 mL *metanolu OD* i uzupełnić *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 10 mg *lamotryginy do identyfikacji piku CSP* (zawierającej zanieczyszczenia A, E i F) w 2,5 mL *metanolu OD* i uzupełnić *kwasem solnym OD* (10,3 g/L) do 50,0 mL.

Roztwór ślepej próby. Zmieszać 5 objętości *metanolu OD* i 95 objętości *kwasu solnego OD* (10,3 g/L).

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD* (5 μm);
- *temperatura:* 35°C.

Faza ruchoma:
- *faza ruchoma A:* zmieszać 1 objętość *trietyloaminy OD* i 150 objętości roztworu *diwodorofosforanu potasu OD* (2,7 g/L); doprowadzić *kwasem fosforowym OD* do pH 2,0;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% *V/V*)	Faza ruchoma B (% *V/V*)
0 - 4	85	15
4 - 14	85 → 20	15 → 80

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 270 nm.

Wprowadzenie: 10 μL roztworu badanego, roztworów porównawczych (a), (b) i (d) i roztworu ślepej próby.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, E i F użyć chromatogramu dostarczonego z *lamotryginą do identyfikacji piku CSP* i chromatogramu roztworu porównawczego (d); do identyfikacji piku zanieczyszczenia G użyć chromatogramu dostarczonego z *lamotryginą do przydatności układu CSP* i chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z lamotryginą (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie G = ok. 1,1; zanieczyszczenie A = ok.1,3; zanieczyszczenie E = ok. 1,7; zanieczyszczenie F = ok. 1,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):
- *stosunek maksimum do minimum:* nie mniej niż 1,2, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej piku zanieczyszczenia G i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od piku lamotryginy.

Wartości graniczne:
- *współczynnik korekcyjny:* dla obliczenia zawartości, powierzchnię piku zanieczyszczenia F pomnożyć przez 1,3;
- *zanieczyszczenie F:* nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- *zanieczyszczenia A, G:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%); pominąć pik ślepej próby i pik zanieczyszczenia E.

Zanieczyszczenie E. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*) jak podano w badaniu substancji pokrewnych z następującymi zmianami.

Faza ruchoma: acetonitryl do chromatografii OD, faza ruchoma A (35:65 *V/V*).

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwory porównawcze (d) i (c).

Czas analizy: 10 min.

Czas retencji: zanieczyszczenie E = ok. 5,5 min; zanieczyszczenie F = ok. 8,5 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (d):
- chromatogram jest zgodny z chromatogramem dostarczonym z *lamotryginą do identyfikacji piku CSP.*

Wartość graniczna:
- *zanieczyszczenie E:* nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego piku na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%).

Strata masy po suszeniu (*2.2.32*): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 2,000 g substancji badanej 3 h w suszarce w temp. 105°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 2,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

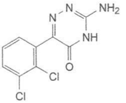
Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 60 mL *bezwodnego kwasu octowego OD.* Miareczkować *kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM*, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (*2.2.20*). Wykonać ślepą próbę.

1 mL *kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM* odpowiada 25,61 mg lamotryginy ($C_9H_7Cl_2N_5$).

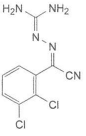
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określane: A, E, F, G.

Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum (2034).* Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także *5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): *B, C, D.*



A. 3-amino-6-(2,3-dichlorofenylo)-1,2,4-triazyn-5(4*H*)-on,



B. (2*E*)-[2-(diaminometylideno)diazanylideno]-(2,3-dichlorofenylo)acetonitryl,

- *faza ruchoma B: acetonitryl OD;*

Czas (min)	Faza ruchoma A (% *V/V*)	Faza ruchoma B (% *V/V*)
0 - 8	90 → 30	10 → 70
8 - 10	30	70

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B, C, D i E użyć chromatogramu dostarczonego z *chlorowodorkiem lewamizolu do przydatności układu CSP* i chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z lewamizolem (czas retencji = ok. 3 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,9; zanieczyszczenie B = ok. 1,4; zanieczyszczenie C = ok. 1,5; zanieczyszczenie D = ok. 1,6; zanieczyszczenie E = ok. 2,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- otrzymany chromatogram jest zgodny z chromatogramem dostarczonym z *chlorowodorkiem lewamizolu do przydatności układu CSP.*

Wartości graniczne:

- *współczynniki korekcyjne:* dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 2,0; zanieczyszczenie B = 1,7; zanieczyszczenie C = 2,9; zanieczyszczenie D = 1,3; zanieczyszczenie E = 2,7;
- *zanieczyszczenia A, B, C, D, E:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- *każde inne zanieczyszczenie:* nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Woda (*2.5.12*): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 1,00 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,150 g substancji badanej w 50 mL mieszaniny 1 objętości *bezwodnego kwasu octowego OD* i 7 objętości *metyloetyloketonu OD.* Miareczkować *kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM,* używając 0,2 mL *roztworu naftolobenzeiny OD* jako wskaźnika.

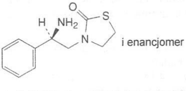
1 mL *kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM* odpowiada 20,43 mg lewamizolu ($C_{11}H_{12}N_2S$).

PRZECHOWYWANIE

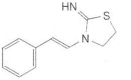
W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

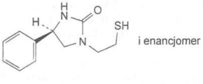
Zanieczyszczenia indywidualnie określane: A, B, C, D, E.



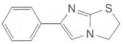
A. 3-[(2*RS*)-2-amino-2-fenyloetylo]tiazolidyn-2-on,



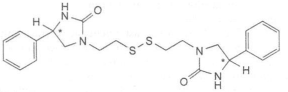
B. 3-[(*E*)-2-fenyloetenylo]tiazolidyno-2-imina,



C. (4*RS*)-4-fenylo-1-(2-sulfanyloetylo)imidazolidyn-2-on,



D. 6-fenylo-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazol,



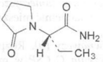
E. 1,1′-[(disulfano-1,2-diylo)bis(etyleno)]bis[(4*RS*)-4-fenyloimidazolidyn-2-on].

01/2017:2535

LEVETIRACETAMUM

Lewetyracetam

Levetiracetam; Lévétiracétam



$C_8H_{14}N_2O_2$ m.cz. 170,2

[102767-28-2]

DEFINICJA

(2*S*)-2-(2-Oksopirolidyn-1-ylo)butanamid.

Zawartość: od 98,0% do 102,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w acetonitrylu, praktycznie nierozpuszczalna w heksanie.

TOŻSAMOŚĆ

Wykonać badania A, B lub badania B, C.

A. Skręcalność optyczna właściwa (*2.2.7*): od – 82 do – 76.
   Rozpuścić 0,500 g substancji badanej w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).
   Porównanie: lewetyracetam CSP.

C. Czystość enancjomeryczna (patrz „Badania").

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (*2.2.1*), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego $BŻ_6$ (*2.2.2, metoda II*).

Rozpuścić 2,0 g substancji badanej w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Czystość enancjomeryczna. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*): zastosować procedurę normalizacji.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w *2-propanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 5 mg substancji badanej i 5 mg *lewetyracetamu zanieczyszczenia D CSP* w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 5,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy OD do rozdzielania związków chiralnych OD.*

Faza ruchoma: 2-propanol OD, heksan OD (18:82 *V/V*).

Szybkość przepływu: 0,8 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 205 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 1,4-krotność czasu retencji lewetyracetamu.

Retencja względna w porównaniu z lewetyracetamem (czas retencji = ok. 12 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia D i lewetyracetamu;
- *współczynnik symetrii:* nie więcej niż 2,0 dla piku lewetyracetamu.

Wartość graniczna:
- *zanieczyszczenie D:* nie więcej niż 0,8%.

Zanieczyszczenie C. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Mieszanina rozpuszczalników: woda OD, acetonitryl OD1 (7:93 *V/V*).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 1 mg substancji badanej i 1 mg *lewetyracetamu zanieczyszczenia C CSP* w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg *lewetyracetamu zanieczyszczenia C CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii OD* (5 µm).

Faza ruchoma: kwas siarkowy OD (1,96 g/L), *acetonitryl OD1* (7:93 *V/V*).

Szybkość przepływu: 0,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 205 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji lewetyracetamu.

Retencja względna w porównaniu z lewetyracetamem (czas retencji = ok. 14 min): zanieczyszczenie C = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami lewetyracetamu i zanieczyszczenia C.

Wartość graniczna:
- *zanieczyszczenie C:* nie więcej niż 0,25-krotność powierzchni odpowiadającego piku na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (250 µg/g).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Mieszanina rozpuszczalników: woda OD, acetonitryl OD1 (4:96 *V/V*).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg substancji badanej i 5 mg *2-pirolidonu OD* w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 50,0 mg *lewetyracetamu CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5 mg *lewetyracetamu zanieczyszczenia A CSP* i 5 mg *lewetyracetamu zanieczyszczenia B CSP* w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii OD* (5 µm).

Faza ruchoma: kwas siarkowy OD (1,96 g/L), *acetonitryl OD1* (4:96 *V/V*).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 205 nm.

Wprowadzenie: 10 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (a), (c) i (d).

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji lewetyracetamu.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i B użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d).

Retencja względna w porównaniu z lewetyracetamem (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,5; 2-pirolidon = ok. 1,1; zanieczyszczenie B = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):
- *rozdzielczość:* nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami lewetyracetamu i 2-pirolidonu.

Wartości graniczne:
- *współczynnik korekcyjny:* dla obliczenia zawartości, powierzchnię piku zanieczyszczenia B pomnożyć przez 0,5;
- *zanieczyszczenie A:* nie więcej niż 6-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,3%);
- *zanieczyszczenie B:* nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%);
- *suma zanieczyszczeń indywidualnie nieokreślanych:* nie więcej niż 2-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 8-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,4%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,6-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,03%).

Woda (*2.5.32*): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 0,300 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

TOŻSAMOŚĆ

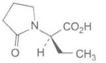
Chromatografia cieczowa (*2.2.29*) jak podano w badaniu substancji pokrewnych z następującą zmianą.

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (b).

Obliczyć procentową zawartość lewetyracetamu ($C_8H_{14}N_2O_2$) z deklarowanej zawartości *lewetyracetamu CSP*.

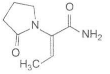
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określane: A, B, C, D.

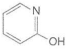


i enancjomer

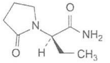
A. kwas (2*RS*)-2-(2-oksopirolidyn-1-ylo)butanowy,



B. (2*Z*)-2-(2-oksopirolidyn-1-ylo)but-2-enamid,



C. pirydyn-2-ol,



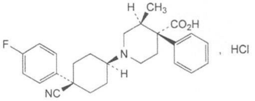
D. (2*R*)-2-(2-oksopirolidyn-1-ylo)butanamid ((*R*)-etiracetam).

07/2014:1484

LEVOCABASTINI HYDROCHLORIDUM

Lewokabastyny chlorowodorek

Levocabastine hydrochloride; Lévocabastine (chlorhydrate de)



$C_{26}H_{30}ClFN_2O_2$ m.cz. 457,0

[79547-78-7]

DEFINICJA

Kwasu (3*S*,4*R*)-1-[*cis*-4-cyjano-4-(4-fluorofenylo)cykloheksylo]-3-metylo-4-fenylopiperydyno-4-karboksylowego chlorowodorek.

Zawartość: od 98,5% do 101,5% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, dość trudno rozpuszczalna w metanolu, trudno rozpuszczalna w etanolu (96%) i w roztworze wodorotlenku sodu (2 g/L).

A. Skręcalność optyczna właściwa (patrz „Badania").

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).
Porównanie: chlorowodorek lewokabastyny CSP.

C. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w mieszaninie 0,4 mL *wodorotlenku amonowego OD* i 2 mL *wody OD*. Zmieszać, pozostawić 5 min i przesączyć. Przesącz doprowadzić do odczynu kwasowego *rozcieńczonym kwasem azotowym OD*. Substancja wykazuje reakcję (a) na chlorki (*2.3.1*).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w *metanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (*2.2.1*), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego $Ż_7$ (*2.2.2, metoda II*).

Skręcalność optyczna właściwa (*2.2.7*): od −106 do −102 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję); do wykonania badania użyć roztworu S.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*). *Wykonać badanie chroniąc od światła.*

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w *metanolu OD1* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić zawartość fiolki z *lewokabastyną do przydatności układu 1 CSP* (zawierającą zanieczyszczenia A, B, E, J i K) w 1,0 mL *metanolu OD1*.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego *metanolem OD1* do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu *metanolem OD1* do 10,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,10 m, średnica wewnętrzna 2,1 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenylosililowymi, związany na końcu OD* (1,7 µm);
- *temperatura:* 60°C.

Faza ruchoma:
- *faza ruchoma A:* roztwór *wodorosiarczanu tetrabutyloamoniowego OD* (17 g/L);
- *faza ruchoma B: acetonitryl OD1*;

Czas (min)	Faza ruchoma A (%*V/V*)	Faza ruchoma B (%*V/V*)
0 - 0,5	95	5
0,5 - 3,5	95 → 90	5 → 10
3,5 - 6,0	90 → 85	10 → 15
6,0 - 11,0	85 → 70	15 → 30
11,0 - 14,5	70 → 20	30 → 80
14,5 - 15,5	20	80

Szybkość przepływu: 0,45 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 214 nm.

Wprowadzenie: 2,0 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B, E, J i K użyć chromatogramu dostarczonego z *lewokabastyną do przydatności układu 1 CSP* i chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z lewokabastyną (czas retencji = ok. 6,5 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,85; zanieczyszczenie J = ok. 0,86; zanieczyszczenie B = ok. 0,90; zanieczyszczenie E = ok. 0,94; zanieczyszczenie K = ok. 1,07.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):
- *stosunek maksimum do minimum:* nie mniej niż 2,9, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej piku zanieczyszczenia K i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od piku lewokabastyny; nie mniej niż 5,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej piku zanieczyszczenia J i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od piku zanieczyszczenia A.

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

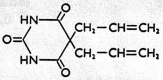
46

Allobarbitalum□ **FP IV**

Allobarbital

Allobarbit.

Syn.: Kwas 5,5-dwuallilobarbiturowy. *Diallylbarbitonum.* Dwuallilobarbiton.



$C_{10}H_{12}N_2O_3$ M. cz. 208,21

Zawartość allobarbitalu w przeliczeniu na bezwodną substancję powinna być nie mniejsza niż 99,5% i nie większa niż 101,5%.

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek, bez zapachu, o słabo gorzkim smaku.

pH przesączu, otrzymanego po zagotowaniu 0,1 g substancji z 10 ml wody i ochłodzeniu, 4,5—6,5.

Temperatura topnienia. 170—173°.

Rozpuszczalność. Substancja rozpuszcza się w etanolu 95°, eterze, roztworach wodorotlenków i węglanów potasowców, słabo rozpuszcza się w gorącej wodzie, trudno rozpuszcza się w chloroformie i wodzie.

Tożsamość

1. 0,1 g substancji stopić z wodorotlenkiem sodowym; wydziela się zapach amoniaku. Stop ochłodzić i rozpuścić w 10 ml wody, zakwasić 16% kwasem siarkowym; wydziela się zapach kwasów tłuszczowych.

2. 0,3 g substancji wytrząsać z mieszaniną 5 ml wody i 2 ml 0,5n roztworu wodorotlenku sodowego w ciągu minuty i przesączyć. Do 3 ml przesączu dodać 0,1 ml 5% roztworu chlorku rtęciowego; powstaje biały osad rozpuszczalny w 10% amoniaku.

3. 0,5 g substancji wytrząsać z 10 ml wody w ciągu minuty i przesączyć. Do 5 ml przesączu dodać 5 kropli 20% roztworu wodorotlenku sodowego i 2 krople 0,1n roztworu nadmanganianu potasowego; powstaje zielone zabarwienie.

Czystość

1. 1,0 g substancji rozpuścić w mieszaninie 2 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego i 3 ml wody i wytrząsnąć z 25 ml eteru. Warstwę eterową przemyć trzykrotnie wodą po 5 ml, dodać 3 g bezwodnego siarczanu sodowego i po godzinie przesączyć. Eter odparować i pozostałość wysuszyć w temp. 80° w ciągu godziny. Pozostałość nie powinna być większa niż 0,2% (związki obojętne i zasadowe).

2. 0,4 g substancji wytrząsnąć z 20 ml wody i przesączyć:

   a) 5 ml przesączu nie powinno zawierać chlorków więcej niż wzorzec (str. 72);

   b) 5 ml przesączu nie powinno zawierać siarczanów więcej niż wzorzec (str. 72).

3. Substancja nie powinna zawierać metali ciężkich więcej niż wzorzec (Metoda III, str. 74).

4. Substancja po wysuszeniu w temp. 105° w ciągu 2 godzin nie powinna stracić na ciężarze więcej niż 0,2% (str. 71).

5. Substancja nie powinna pozostawić popiołu siarczanowego więcej niż 0,2% (str. 71).

Zawartość

Odważyć dokładnie około 0,5 g substancji, rozpuścić w 25 ml etanolu 95°, uprzednio zobojętnionego wobec tymoloftaleiny, i miareczkować 0,1n roztworem wodorotlenku sodowego.

1 ml 0,1n roztworu wodorotlenku sodowego odpowiada 0,02082 g allobarbitalu ($C_{10}H_{12}N_2O_3$).

Przechowywanie. W naczyniach szczelnie zamkniętych. Chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie lub zastosowanie. Nasenny.

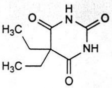
	Jednorazowa	Dobowa
Dawki zwykle stosowane		
Doustnie	0,1—0,2	0,1—0,2
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,3	0,3

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

BARBITALUM
BARBITAL

Barbital

Nazwa chemiczna: 5,5-Dietyloheksahydropirymidyno-2,4,6-trion



$C_8H_{12}N_2O_3$ m.cz. 184,19

Zawartość barbitalu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 188°C do 192°C (str. 53^{I}).

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, rozpuszcza się w eterze etylowym OD, trudno rozpuszcza się w wodzie.

pH przesączu, otrzymanego po wytrząśnięciu 1 min 0,1 g substancji z 10 ml wody, od 5,5 do 6,5 (str. 58^{I}).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w buforze boranowym o pH 10 OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 240 nm ($a_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 573) (str. 92^{II}).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w 2 ml metanolu OD, dodać 0,05 ml metanolowego roztworu azotanu kobaltu(II) OD i 0,05 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD; powstaje czerwonofioletowe zabarwienie.

2. Wytrząsać 2 min 0,1 g substancji mieszaniną 5 ml wody z 0,1 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD i przesączyć. Do przesączu dodać 0,5 ml roztworu azotanu srebra (20 g/l) OD; powstaje biały osad, rozpuszczalny w nadmiarze wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD.

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość" p. 8; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Rozpuścić 1,0 g substancji w mieszaninie 4,0 ml roztworu wodorotlenku sodu (85 g/l) OD z 6,0 ml wody; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{II}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż 6 (metoda II) (str. 61^{I}).

2. Roztwór 0,5 g substancji w 10 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD powinien być przezroczysty (str. 60^{II}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZŻ 3 (metoda II) (str. 61^{I}) (substancje łatwo zwęglające się).

3. Rozpuścić 1,0 g substancji w mieszaninie 13 ml wody z 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD i wytrząsać 2 min z 25 ml eteru etylowego OD. Warstwę eterową przemyć trzykrotnie wodą, porcjami po 5 ml, dodać 3 g bezwodnego siarczanu sodu OD i po 1 h przesączyć. Eter oddestylować, pozostałość nie powinna być większa niż 0,1% (związki obojętne lub zasadowe).

4. Rozpuścić 0,2 g substancji w 10 ml wrzącej wody, ochłodzić, przesączyć i do przesączu dodać 0,05 ml roztworu oranżu metylowego OD; nie powinno powstać czerwone zabarwienie (kwas etylobarbiturowy).

5. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (str. 42^{II}).

6. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63^{II}).

7. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

8. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF_{254} OD

Faza ruchoma: chloroform OD – etanol (760 g/l) OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (16:3:1); składniki wytrząsnąć w rozdzielaczu i po rozdzieleniu się warstw użyć przesączonej warstwy chloroformowej.

Nanieść po 25 µl etanolowych roztworów substancji o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A_1) oraz substancji porównawczej barbitalu OD o stężeniu 10 mg/ml (roztwór B).

Chromatogram wyszuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm), następnie wywołać mieszaniną (1:1) etanolowego roztworu difenylokarbazonu (2 g/l) OD z etanolowym roztworem chlorku rtęci(II) (20 g/l) OD, wysuszyć w temp. pokojowej, ponownie wywołać etanolowym roztworem wodorotlenku sodu (20 g/l) OD i ogrzewać 5 min w temp. 105°C. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu A_1.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 15 ml etanolu (760 g/l) OD, uprzednio zobojętnionego po dodaniu 0,1 ml roztworu tymoloftaleiny OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 18,42 mg barbitalu ($C_8H_{12}N_2O_3$).

Przechowywanie. W hermetycznie zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Nasenne.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,3	0,6
Doodbytniczo	0,3	0,3
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,5	1,5

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

KALII BROMIDUM
POTASU BROMEK

Potassium bromide, Potassium (bromure de)
Nazwa chemiczna: Bromek potasu

KBr m.cz. 119,00

Zawartość bromku potasu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 100,5%

Postać i właściwości. Bezbarwne kryształy lub biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 0,1 g/ml od 5,0 do 7,5 (str. 58^{I}).

Tożsamość

1. Substancja wykazuje reakcje na potas (str. 37^{II}).
2. Substancja wykazuje reakcje na bromki (str. 36^{I}).

Czystość

1. Rozpuścić 4,0 g substancji w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla i uzupełnić do 40 ml

a) 5 ml roztworu powinno być przezroczyste (str. 60^{II}) i bezbarwne (metoda II) (str. 61^{I})

b) siarczanów nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 5 ml roztworu (str. 41^{II})

c) do 5 ml roztworu dodać 5 ml wody, 1 ml kwasu siarkowego (178 g/l) OD i wytrząsnąć z 2 ml chloroformu OD; nie powinno powstać żółte zabarwienie warstwy chloroformowej (bromiany)

d) do 5 ml roztworu dodać 0,2 ml roztworu chlorku żelaza(III) (100 g/l) OD, ogrzać do temp. 50°C, ochłodzić i wytrząsnąć z 2 ml chloroformu OD, nie powinno powstać fioletowe zabarwienie warstwy chloroformowej (jodki)

e) metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 10 ml roztworu (str. 42^{II})

f) do 5 ml roztworu dodać 5 ml wody, 1 ml kwasu siarkowego (107 g/l) OD; roztwór powinien 15 min pozostać przezroczysty (związki baru)

g) żelaza nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby użyć 2,5 ml roztworu (str. 42^{II}).

2. Chlorków, w przeliczeniu na chlorek potasu, nie więcej niż 1,0%; do roztworu otrzymanego po miareczkowaniu roztworem nadmanganianu potasu (0,02 mol/l) RM (wg „Zawartość"), dodać 0,05 ml roztworu szczawianu amonowego (40 g/l) OD, 5,0 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM, 1 ml dibutyloftalanu OD i zmieszać. Dodać 0,2 ml siarczanu żelaza(III)-amonowego OD i nadmiar azotanu srebra odmiareczkować roztworem rodanku amonowego (0,1 mol/l) RM.

1 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 7,46 mg chlorku potasu (KCl).

3. Strata masy po suszeniu 4 h nie większa niż 1,0% (str. 63^{II}).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 1,2 g substancji, rozpuścić w wodzie i uzupełnić wodą do 100,0 ml; do 10,0 ml roztworu dodać 100 ml wody, 10 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i kilka perełek szklanych, ogrzać do wrzenia i powoli miareczkować roztworem nadmanganianu potasu (0,02 mol/l) RM do różowego zabarwienia, utrzymującego się 60 s.

1 ml roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/l) RM odpowiada 11,90 mg bromku potasu (KBr).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Uspokajające.

Dawki maksymalne	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustne		1,0

Zawartość wg FP IV

Odważyć dokładnie około 0,15 g substancji, rozpuścić w 50 ml wody, dodać 2 ml 25% kwasu azotowego, 25,0 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) MR, 0,2 ml roztworu siarczanu żelazowo(III)-amonowego i nadmiar azotanu srebra odmiareczkować roztworem rodanku amonowego (0,1 mol/l) RM.

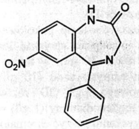
1 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,01190 g bromku potasowego (KBr).

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

NITRAZEPAMUM◆
NITRAZEPAM

Nitrazepam, Nitrazépam

Nazwa chemiczna: 5-Fenylo-7-nitro-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-on



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ m.cz. 281,27

Zawartość nitrazepamu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Żółty, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 226°C do 230°C (str. 53^{I}).

Rozpuszczalność. Substancja trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD i w eterze etylowym OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie.

UWAGA: roztwory do badań przygotować bezpośrednio przed użyciem i chronić przed światłem; badania wykonać tak szybko jak to jest możliwe.

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w metanolowym roztworze kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD, zawierający 0,5 mg w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 280 nm ($a_{1\mathrm{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 920) (str. 92^{II}).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, ogrzewać 5 min w temp. 100°C, oziębić, dodać 0,05 ml roztworu azotynu sodu (10 g/l) OD, zmieszać, po 3 min dodać 2 ml roztworu sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD, wytrząsać 1 min i dodać 0,1 ml etanolowego roztworu dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (20 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie.

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml metanolu OD, w razie potrzeby ogrzać i dodać 0,05 ml wodorotlenku sodu (80 g/l) OD; powstaje intensywne, żółte zabarwienie.

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość" p. 4; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42^{II}).

2. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63^{II}).

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F_{254} OD

Faza ruchoma: nitrometan OD – octan etylu OD (17:3)

Nanieść po 10 µl acetonowych roztworów substancji o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A), 20 µg/ml (roztwór A_1), substancji porównawczych nitrazepamu OD o stężeniu 20 mg/ml (roztwór B), aminonitrobenzofenonu OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór C) i 3-amino-6-nitro-4-fenylo-chinol-2-onu OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór D).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). Następnie spryskać kwasem siarkowym (178 g/l) OD, ogrzewać 30 min w temp. 105°C i spryskać kolejno roztworem azotynu sodu (10 g/l) OD, roztworem sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD i roztworem dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (1 g/l) w etanolu (350 g/l) OD. Po każdym spryskaniu suszyć chromatogram strumieniem ciepłego powietrza. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią dodatkowe plamy, poza plamą główną, odpowiadające położeniem plamom na chromatogramie roztworów C i D, nie powinny być od nich większe ani intensywniejsze (po 0,1%). Jeżeli na chromatogramie roztworu A wystąpi inna dodatkowa plama, poza plama główną i plamami odpowiadającymi plamom na chromatogramie roztworów C i D, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu A_1 (0,1%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 25 ml bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90^{I}). Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 28,13 mg nitrazepamu ($C_{15}H_{11}N_3O_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,005 – 0,01	0,01 – 0,03
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,08

NITRAZEPAMI TABULETTAE
TABLETKI NITRAZEPAMU

Preparatem są tabletki z nitrazepamem ($C_{15}H_{11}N_3O_3$ – m.cz. 281,27), którego zawartość w tabletce nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183^{II}).

UWAGA: roztwory do badań przygotować bezpośrednio przed użyciem i chronić przed światłem; badania wykonać tak szybko jak to jest możliwe.

Tożsamość

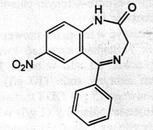
1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 259 nm i ok. 308 nm (str. 92^{II}).

◆ Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

NITRAZEPAMUM[*]
NITRAZEPAM

Nitrazepam, Nitrazépam

Nazwa chemiczna: 5-Fenylo-7-nitro-2,3-dihydro-*1H*-1,4-benzodiazepin-2-on



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ m.cz. 281,27

Zawartość nitrazepamu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Żółty, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 226°C do 230°C (str. 53^{I}).

Rozpuszczalność. Substancja trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD i w eterze etylowym OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie.

UWAGA: roztwory do badań przygotować bezpośrednio przed użyciem i chronić przed światłem; badania wykonać tak szybko jak to jest możliwe.

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w metanolowym roztworze kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD, zawierający 0,5 mg w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 280 nm ($a^{1\%}_{1cm}$ wynosi ok. 920) (str. 92^{II}).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, ogrzewać 5 min w temp. 100°C, oziębić, dodać 0,05 ml roztworu azotynu sodu (10 g/l) OD, zmieszać, po 3 min dodać 2 ml roztworu sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD, wytrząsać 1 min i dodać 0,1 ml etanolowego roztworu dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (20 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie.

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml metanolu OD, w razie potrzeby ogrzać i dodać 0,05 ml wodorotlenku sodu (80 g/l) OD; powstaje intensywne, żółte zabarwienie.

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość" p. 4; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42^{II}).

2. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63^{II}).

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F_{254} OD

Faza ruchoma: nitrometan OD – octan etylu OD (17:3)

Nanieść po 10 µl acetonowych roztworów substancji o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A), 20 µg/ml (roztwór A_1), substancji porównawczych nitrazepamu OD o stężeniu 20 mg/ml (roztwór B), aminonitrobenzofenonu OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór C) i 3-amino-6-nitro-4-fenylo-chinol-2-onu OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór D).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). Następnie spryskać kwasem siarkowym (178 g/l) OD, ogrzewać 30 min w temp. 105°C i spryskać kolejno roztworem azotynu sodu (10 g/l) OD, roztworem sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD i roztworem dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (1 g/l) w etanolu (350 g/l) OD. Po każdym spryskaniu suszyć chromatogram strumieniem ciepłego powietrza. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią dodatkowe plamy, poza plamą główną, odpowiadające położeniem plamom na chromatogramie roztworów C i D, nie powinny być od nich większe ani intensywniejsze (po 0,1%). Jeżeli na chromatogramie roztworu A wystąpi inna dodatkowa plama, poza plamą główną i plamami odpowiadającymi plamom na chromatogramie roztworów C i D, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu A_1 (0,1%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 25 ml bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90^{I}). Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 28,13 mg nitrazepamu ($C_{15}H_{11}N_3O_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,005 – 0,01	0,01 – 0,03
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,08

NITRAZEPAMI TABULETTAE
TABLETKI NITRAZEPAMU

Preparatem są tabletki z nitrazepamem ($C_{15}H_{11}N_3O_3$ – m.cz. 281,27), którego zawartość w tabletce nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183^{II}).

UWAGA: roztwory do badań przygotować bezpośrednio przed użyciem i chronić przed światłem; badania wykonać tak szybko jak to jest możliwe.

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 259 nm i ok. 308 nm (str. 92^{II}).

---

[*] Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg nitrazepamu, dodać 5 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, ogrzewać 5 min na wrzącej łaźni wodnej i przesączyć. Do ochłodzonego przesączu dodać 0,1 ml roztworu azotynu sodu (10 g/l) OD, zmieszać, po 3 min dodać 2 ml roztworu sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD, wytrząsać ok. 1 min i dodać 0,2 ml etanolowego roztworu dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (20 g/l) OD; powstaje fioletowoczerwone zabarwienie.

3. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg nitrazepamu, dodać 5 ml metanolu OD, ogrzać, wytrząsnąć i dodać 0,1 ml roztworu wodorotlenku sodu (80 g/l) OD; powstaje intensywnie żółte zabarwienie.

4. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość"; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II}).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF_{254} OD

Faza ruchoma: nitrometan OD – octan etylu OD (17:3)

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 20 mg nitrazepamu, dodać 2 ml acetonu OD, wytrząsać 10 min i odwirować. Do badań użyć przezroczystego roztworu (roztwór A).

Nanieść po 20 μl roztworu A i acetonowych roztworów substancji porównawczej nitrazepamu OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór B), 0,1 mg/ml (roztwór B_1), 50 μg/ml (roztwór B_2) i 20 μg/ml (roztwór B_3).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, żadna nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu B_1. Suma zanieczyszczeń, oceniona na podstawie wielkości i intensywności plam na chromatogramie roztworów B_1, B_2 i B_3, nie powinna być większa niż 2,0%.

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 5 mg nitrazepamu do kolby miarowej poj. 100 ml, dodać 1 ml wody i wytrząsać. Następnie dodać 70 ml etanolu (760 g/l) OD, wytrząsać 20 min, uzupełnić etanolem i przesączyć. Uzupełnić 10,0 ml przesączu etanolem (760 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 308 nm.

Obliczyć zawartość nitrazepamu ($C_{15}H_{11}N_3O_3$) w tabletce, przyjmując absorbowalność $a^{1\%}_{1cm}$ = 393.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej" (str. 118^{II}). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,005 – 0,01	0,01 – 0,03
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,08

Uwaga !

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g masy sproszkowanych tabletek przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 100 ml, dodać 1 ml wody i 70 ml etanolu 95 ^{0}, wytrząsać 20 min., uzupełnić etanolem i przesączyć przez suchy sączek, odrzucając pierwsze 20 ml przesączu.

Odmierzyć 10 ml przesączu do kolby miarowej poj. 50 ml, uzupełnić etanolem 95^0, zmieszać i zmierzyć absorbancję roztworu przy maksimum ok. 308 nm.

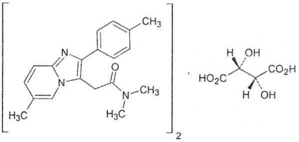
Obliczć zawartość nitrazepamu w masie tabletkowej przyjmując absorbowalność $a^{1\%}_{1cm}$ = 393.

01/2011:1280

ZOLPIDEMI TARTRAS

Zolpidemu winian

Zolpidem tartrate; Zolpidem (tartrate de)



$C_{42}H_{48}N_6O_8$ m.cz. 765

[99294-93-6]

DEFINICJA

Bis[*N*,*N*-dimetylo-2-[6-metylo-2-(4-metylofenylo)imidazo-[1,2-*a*]pirydyn-3-ylo]acetamidu] (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroksybutanodian.

Zawartość: od 98,5% do 101,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, higroskopijny, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, dość trudno rozpuszczalna w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w chlorku metylenu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: B, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).

Przygotowanie: rozpuścić 0,10 g substancji badanej w 10 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM*. Dodać 10 mL *wody OD*. Dodawać kroplami, mieszając, 1 mL *rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD2*. Przesączyć i zebrać wytrącony osad. Przemyć osad *wodą OD* i suszyć 2 h w temp. 100–105°C. Osad do wykonania badania przygotować w postaci pastylki.

Porównanie: powtórzyć postępowanie używając 0,10 g *winianu zolpidemu CSP*.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (*2.2.27*).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w 5 mL *metanolu OD*, dodać 0,1 mL *dietyloaminy OD* i uzupełnić *metanolem OD* do 10 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 50 mg *winianu zolpidemu CSP* w 5 mL *metanolu OD*, dodać 0,1 mL *dietyloaminy OD* i uzupełnić *metanolem OD* do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 50 mg *flunitrazepamu CSP* w 5 mL *chlorku metylenu* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL. Zmieszać 1 mL tego roztworu z 1 mL roztworu porównawczego (a).

Płytka: płytka TLC z żelem krzemionkowym F_{254} OD.

Faza ruchoma: dietyloamina OD, cykloheksan OD, octan etylu OD (10:45:45 *V/V/V*).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzeć w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

C. Rozpuścić, łagodnie ogrzewając, ok. 0,1 g substancji badanej w 1 mL *metanolu OD*. 0,1 mL tego roztworu wykazuje reakcję (b) na winiany (*2.3.1*).

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (*2.2.1*), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego $Ż_6$ lub $BŻ_6$ (*2.2.2, metoda II*). *Przygotować roztwory chroniąc od światła i wykonać badanie tak szybko jak to możliwe.*

Rozetrzeć 0,25 g substancji badanej z 0,125 g *kwasu winowego OD*. Rozpuścić mieszaninę w 20 mL *wody OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg *zolpidemu zanieczyszczenia A CSP* w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Do 10 mL tego roztworu dodać 10 mL roztworu porównawczego (a).

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Kolumna:

- *wymiary:* długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 3,9 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD* (4 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 18 objętości *acetonitrylu OD*, 23 objętości *metanolu OD* i 59 objętości *kwasu fosforowego OD* (5,6 g/L), doprowadzonego *trietyloaminą OD* do pH 5,5.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b) i (c).

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji piku zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z zolpidemem (czas retencji = ok. 10 min): kwas winowy = ok. 016; zanieczyszczenie A = ok. 0,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- *rozdzielczość:* nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i zolpidemu.

Wartości graniczne:

- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,2%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%).

Woda (*2.5.12*): nie więcej niż 3,0%; do wykonania badania użyć 0,50 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w mieszaninie 20 mL *bezwodnego kwasu octowego OD* i 20 mL *bezwodnika kwasu octowego OD*. Miareczkować *kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM*, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (*2.2.20*). Wykonać ślepą próbę.

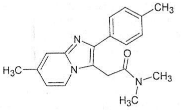
1 mL *kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM* odpowiada 38,24 mg winianu zolpidemu ($C_{42}H_{48}N_6O_8$).

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum (2034)*. Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także *5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): *A*.



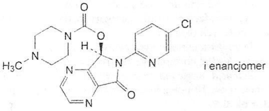
A. *N,N*-dimetylo-2-[7-metylo-2-(4-metylofenylo)imidazo-[1,2-*a*]pirydyn-3-ylo]acetamid.

01/2017:1060

ZOPICLONUM

Zopiklon

*Zopiclone**



$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$ m.cz. 388,8
[43200-80-2]

DEFINICJA

(5*RS*)-6-(5-Chloropirydyn-2-ylo)-7-okso-6,7-dihydro-5*H*-pirolo[3,4-*b*]pirazyn-5-ylu 4-metylopiperazyno-1-karboksylan.

Zawartość: od 98,5% do 100,5%.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółtawy proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w chlorku metylenu, dość trudno rozpuszczalna w acetonie, praktycznie nierozpuszczalna w etanolu (96%). Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.
Tożsamość druga: A, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym (*2.2.25*).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w *kwasie solnym OD* (3,5 g/L) i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu *kwasem solnym OD* (3,5 g/L) do 100,0 mL.

Zakres widma: 220–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 303 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 340 do 380.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).

Porównanie: zopiklon CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (*2.2.27*).

Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w *chlorku metylenu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg *zopiklonu CSP* w *chlorku metylenu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Płytka: płytka TLC z żelem krzemionkowym GF_{254} OD.

Faza ruchoma: trietyloamina OD, aceton OD, octan etylu OD (2:50:50 *V/V/V*).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzeć w nadfiolecie przy 254 nm.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego.

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w *dimetyloformamidzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu S nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (*2.2.1*), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż intensywność zabarwienia roztworu 5 w szeregu roztworów porównawczych w zakresie najbardziej odpowiedniego zabarwienia (*2.2.2, metoda II*).

Skręcalność optyczna (*2.2.7*): od −0,05° do +0,05°.

Uzupełnić 10,0 mL roztworu S *dimetyloformamidem OD* do 50,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*). *Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.*

Roztwór badany. Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 4,0 mg *tlenku zopiklonu CSP* (zanieczyszczenie A) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL. Do 5,0 mL roztworu dodać 0,5 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2,0 mg *zopiklonu zanieczyszczenia B CSP* w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 5,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD* (5 µm);
- *temperatura:* 30°C.

---

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

Faza ruchoma: zmieszać 38 objętości *acetonitrylu OD* i 62 objętości roztworu zawierającego 8,1 g/L *laurylosiarczanu sodu OD* i 1,6 g/L *diwodorofosforanu sodu OD*, uprzednio doprowadzonego 10% (*V/V*) *kwasem fosforowym OD* do pH 3,5.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 303 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 1,5-krotność czasu retencji zopiklonu.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji piku zanieczyszczenia B użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Czas retencji: zopiklon = od 27 min do 31 min; jeżeli to konieczne, dostosować stężenie acetonitrylu w fazie ruchomej.

Retencja względna w porównaniu z zopiklonem: zanieczyszczenie B = ok. 0,1; zanieczyszczenie A = ok. 0,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- *rozdzielczość:* nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i zopiklonu; jeżeli to konieczne, doprowadzić fazę ruchomą 10% (*V/V*) *kwasem fosforowym OD* do pH 4,0.

Wartości graniczne:

- *zanieczyszczenie B:* nie więcej niż 2-krotność powierzchni odpowiadającego piku na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,2%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń (wyłączając zanieczyszczenie B):* nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

2-Propanol. Chromatografia gazowa (*2.2.28*).

Roztwór wzorca wewnętrznego. Uzupełnić 5 mL *etanolu OD1 chlorkiem etylenu OD* do 100 mL. Uzupełnić 1 mL roztworu *chlorkiem etylenu OD* do 10 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,25 g substancji badanej w *chlorku etylenu OD*, dodać 0,5 mL roztworu wzorca wewnętrznego i uzupełnić *chlorkiem etylenu OD* do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy. Uzupełnić 4,5 mL *2-propanolu OD chlorkiem etylenu OD* do 100,0 mL. Do 1,0 mL roztworu dodać 10,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego i uzupełnić *chlorkiem etylenu OD* do 100,0 mL.

Kolumna:

- *materiał:* stopiona krzemionka;
- *wymiary:* długość 10 m, średnica wewnętrzna ok. 0,53 mm;
- *faza nieruchoma: kopolimer styren-diwinylobenzen OD* (grubość warstwy 20 µm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 4 mL/min.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0 - 5	50
	5 - 10	50 → 70
	10 - 14	70
	14 - 20,5	70 → 200
	20,5 - 27,5	200
Dozownik próbki		150
Detektor		250

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 1 µL.

Obliczyć procentową zawartość (*m/m*) 2-propanolu przyjmując jego gęstość w temp. 20°C równą 0,785 g/mL.

Wartość graniczna:

- *2-propanol:* nie więcej niż 0,7% (*m/m*).

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w mieszaninie 10 mL *bezwodnego kwasu octowego OD* i 40 mL *bezwodnika kwasu octowego OD*. Miareczkować *kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM*, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (*2.2.20*).

1 mL *kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM* odpowiada 38,88 mg zopiklonu ($C_{17}H_{17}ClN_6O_3$).

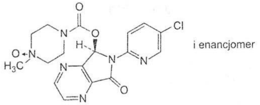
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

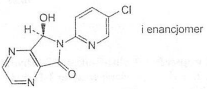
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określane: B.

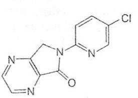
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum (2034)*. Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także *5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): *A, C.*



A. (5*RS*)-6-(5-chloropirydyn-2-ylo)-7-okso-6,7-dihydro-5*H*-pirolo[3,4-*b*]pirazyn-5-ylu 4-metylopiperazyno-1-karboksylanu 4-tlenek (zopiklonu tlenek),



B. (7*RS*)-6-(5-chloropirydyn-2-ylo)-7-hydroksy-6,7-dihydro-5*H*-pirolo[3,4-*b*]pirazyn-5-on,



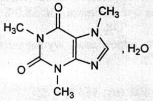
C. 6-(5-chloropirydyn-2-ylo)-6,7-dihydro-5*H*-pirolo[3,4-*b*]pirazyn-5-on.

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

COFFEINUM
KOFEINA

Caffeine, Caffeine monohydrate; Caféine, Caféine monohydratée

Nazwa chemiczna: 1,3,7-Trimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion, jednowodny



$C_8H_{10}N_4O_2$ m.cz. 194,19
$C_8H_{10}N_4O_2$, H_2O m.cz. 212,21

Zawartość kofeiny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały, drobnokrystaliczny proszek.

Temperatura topnienia substancji bezwodnej od 234°C do 238°C (str. 53^{I}).

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, dość trudno rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w eterze etylowym OD.

pH przesączu, otrzymanego po wytrząśnięciu 1 min 0,1 g substancji z 10 ml wody, od 6,0 do 7,0 (str. 58^{I}).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 273 nm ($a^{1\%}_{1cm}$ wynosi ok. 495) (str. 92^{II}).

Tożsamość

Zmieszać 0,01 g substancji z 1 ml nadtlenku wodoru (30 g/l) OD, 1 ml kwasu solnego (220 g/l) OD i odparować na łaźni wodnej; czerwonożółta pozostałość, po dodaniu 0,1 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD, zabarwia się czerwonofioletowo.

Czystość

1. Roztwór 5 g substancji w 10 ml wrzącej wody powinien być przezroczysty (str. 60^{II}) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^{I}).

2. Chlorków nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji, rozpuścić w 10 ml wrzącej wody i ochłodzić (str. 41^{I}).

3. Siarczanów nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji, rozpuścić w 10 ml wrzącej wody i ochłodzić (str. 41^{II}).

4. Strata masy po suszeniu w temp. 80°C

a) substancji bezwodnej – nie większa niż 0,5%

b) substancji uwodnionej – nie mniejsza niż 5,0% i nie większa niż 9,0% (str. 63^{II}).

Zawartość wody można oznaczyć odczynnikiem K. Fischera OD; do wykonania oznaczenia użyć ok. 0,2 g substancji (str. 47^{II}).

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

6. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy HF_{254} OD

Faza ruchoma: butan-1-ol OD – chloroform OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (4:3:1)

Nanieść po 10 µl roztworów substancji w mieszaninie (3:2) chloroformu OD z metanolem OD o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A) i 0,10 mg/ml (roztwór A_1).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A_1 (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g wysuszonej substancji („Czystość" p. 4) rozpuścić w 30 ml mieszaniny (2:1) toluenu OD z bezwodnikiem kwasu octowego OD, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90^{I}).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 19,42 mg bezwodnej kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Pobudzające.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,1 – 0,2	0,3 – 0,5
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,3	1,5

COFFEINI ET NATRII BENZOATIS INIECTIO

ROZTWÓR KOFEINY Z BENZOESANEM SODU DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem kofeiny z benzoesanem sodu w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość bezwodnej kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2$ – m.cz. 194,19) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 38,0% i większa niż 42,0%; benzoesanu sodu ($C_7H_5NaO_2$ – m.cz. 144,11) nie powinna być mniejsza niż 58,0% i większa niż 62,0%.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectabilia* (str. 173^{II}).

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 6,5 do 8,0 (str. 58^{I}).

Zawartość

1. Kofeina. Odmierzyć dokładnie 2,0 ml preparatu do rozdzielacza, dodać 5 ml wody, 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD i kroplami roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM, do uzyskania trwałego różowego zabarwienia. Ekstrahować czterokrotnie chloroformem OD, porcjami po 5 ml. Wyciągi chloroformowe przesączyć do wysuszonej i zważonej kolby okrągłodennej (fazę wodną pozostawić do oznaczania zawartości benzoesanu sodu). Oddestylować rozpuszczalnik, pozostałość wysuszyć w temp. 80°C do stałej masy.

Obliczyć zawartość kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2$) w preparacie.

2. Benzoesan sodu. Do wyciągu wodnego z p. 1 dodać 75 ml eteru etylowego OD, 0,25 ml roztworu oranżu metylowego OD i miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/l) RM, silnie mieszając, do uzyskania trwałego, żółtoróżowego zabarwienia warstwy wodnej.

1 ml kwasu solnego (0,1 mol/l) RM odpowiada 14,41 mg benzoesanu sodu ($C_7H_5NaO_2$).

Obliczyć zawartość benzoesanu sodu ($C_7H_5NaO_2$) w preparacie.

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości" (str. 114^{I}).

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych" (str. 126^{II}); zawartość endotoksyn nie powinna być większa niż 0,7 IU/mg kofeiny z benzoesanem sodu (str. 1111^{II}, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Pobudzające.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Podskórnie, domięśniowo	0,1 – 0,2	0,8 – 1,0
Dawki maksymalne		
Podskórnie, domięśniowo	0,6	3,0

COFFEINI ET NATRII BENZOATIS TABULETTAE

TABLETKI KOFEINY Z BENZOESANEM SODU

Preparatem są tabletki zawierające kofeinę z benzoesanem sodu. Zawartość bezwodnej kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2$ – m.cz. 194,19) w tabletce nie powinna być mniejsza niż 38,0% i większa niż 42,0%; benzoesanu sodu ($C_7H_5NaO_2$ – m.cz. 144,11) nie powinna być mniejsza niż 58,0% i większa niż 62,0%.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183^{II}).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

1. Kofeina. Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,2 g kofeiny, dodać 50 ml wody i wytrząsać 20 min. Dodać 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD, kroplami roztworu wodorotlenku sodu (4 g/l) OD do trwałego, różowego zabarwienia i ekstrahować czterokrotnie chloroformem OD, porcjami po 20 ml. Wyciągi chloroformowe przesączyć do wysuszonej i zważonej kolby okrągłodennej (fazę wodną pozostawić do oznaczania zawartości benzoesanu sodu), oddestylować rozpuszczalnik, pozostałość wysuszyć w temp. 80°C do stałej masy.

Obliczyć zawartość kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2$) w tabletce.

2. Benzoesan sodu. Do wyciągu wodnego z p. 1, dodać 75,0 ml eteru etylowego OD, 0,25 ml roztworu oranżu metylowego OD i miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/l) RM, silnie mieszając, do uzyskania trwałego, żółtoróżowego zabarwienia warstwy wodnej.

1 ml kwasu solnego (0,1 mol/l) RM odpowiada 14,41 mg benzoesanu sodu ($C_8H_5NaO_2$).

Obliczyć zawartość benzoesanu sodu ($C_7H_5NaO_2$) w tabletce.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej" (str. 118^{II}). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Pobudzające.

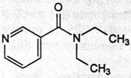
Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,05 – 0,2	0,2 – 0,8
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,6	3,0

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

NICETHAMIDUM
NIKETAMID

Nikethamide, Nicéthamide

Nazwa chemiczna: Pirydyno-3-(N,N-dietylokarboksamid)



$C_{10}H_{14}N_2O$ m.cz. 178,23

Zawartość niketamidu, w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Bezbarwna lub jasnożółtawa, przezroczysta, oleista ciecz o słabym, swoistym zapachu. Może występować w postaci krystalicznej o temp. topnienia od 22°C do 24°C.

Rozpuszczalność. Substancja miesza się z wodą, etanolem (760 g/l) OD i eterem etylowym OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 0,25 g/ml od 6,0 do 7,8 (str. 58^{I}).

Gęstość od 1,060 g/ml do 1,066 g/ml (str. 56^{II}).

Współczynnik załamania światła n_D^{20} od 1,5240 do 1,5260 (str. 58^{II}).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 1,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm w warstwie 2 cm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 263 nm (str. 92^{II}).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93^{II}).

Tożsamość

1. Do 0,15 g substancji dodać 3 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD i ogrzać do wrzenia; powstaje dietyloamina barwiąca zwilżony czerwony papierek lakmusowy na niebiesko.

2. Do 0,25 g substancji dodać 0,75 ml wody; zmieszać 0,1 ml roztworu z 0,1 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,1 ml roztworu siarczanu miedzi(II) (10 mg/ml) OD i 0,1 ml roztworu rodanku amonowego (8 g/l) OD; powstaje zielony osad.

Czystość

1. Zmieszać 2,5 g substancji z 7,5 ml wody; zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż 5 (metoda II) (str. 61^{I}).

2. Zmieszać 2,5 g substancji z 7,5 ml wody

a) do 5 ml dodać 0,05 ml roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/l) RM; czerwone zabarwienie nie powinno zniknąć przed upływem 2 min (związki redukujące)

b) do 1 ml dodać 2 ml wody i 0,5 ml roztworu jodu (13 g/l) OD; roztwór powinien pozostać przezroczysty.

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 1,0 g substancji (str. 42^{II}).

4. Wody nie więcej niż 0,3%; do wykonania oznaczenia odczynnikiem K. Fischera OD użyć ok. 2,0 g substancji (str. 47^{II}).

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).

6. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF_{254} OD

Faza ruchoma: chloroform OD – propan-1-ol OD (3:1)

Nanieść po 10 µl roztworu substancji w metanolu OD o stężeniach: 40 mg/ml (roztwór A), 0,4 mg/ml (roztwór A_1) i 40 µg/ml (roztwór A_2).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, tylko jedna z tych plam może być równa plamie na chromatogramie roztworu A_1 (1,0%); pozostałe plamy na chromatogramie roztworu A nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu A_2 (0,1%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 40 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 10 ml bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90^{I}).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 17,82 mg niketamidu ($C_{10}H_{14}N_2O$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Analeptyczne.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,25 – 0,5	0,75 – 1,0
Podskórnie, domięśniowo	0,4	1,0
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,5	1,5
Podskórnie	0,5	1,5

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

NICETHAMIDI GUTTAE

KROPLE Z NIKETAMIDEM

Preparatem jest roztwór niketamidu w kwasie mlekowym. Zawartość niketamidu ($C_{10}H_{14}N_2O$ – m.cz. 178,23) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości; kwasu mlekowego ($C_3H_6O_3$ – m.cz. 90,08) nie mniejsza niż 90,0% i nie większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Solutiones medicinales* (str. 178^{II}).

Postać i właściwości. Bezbarwny lub jasnożółty płyn.

pH preparatu od 3,7 do 4,3 (str. 58^{I}).

Współczynnik załamania światła n_D^{20} od 1,3843 do 1,3883 (str. 58^{II}).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 263 nm (str. 92^{II}).

2. Do objętości preparatu, odpowiadającej 0,15 g niketamidu, dodać 3 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD i ogrzać do wrzenia; wydziela się dietyloamina, barwiąca czerwony zwilżony papierek lakmusowy na niebiesko.

3. Do objętości preparatu, odpowiadającej 0,25 g niketamidu, dodać wody do uzyskania 1 ml roztworu. Do 0,1 ml roztworu dodać 0,1 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,1 ml roztworu siarczanu miedzi(II) (10 mg/ml) OD, 0,1 ml roztworu rodanku amonowego (8 g/l) OD i zmieszać; powstaje zielony osad.

4. Do objętości preparatu, odpowiadającej 30 mg kwasu mlekowego, dodać 50 mg rezorcynolu OD i 3 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; powstaje intensywne, czerwone zabarwienie (kwas mlekowy).

5. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość" p. 2; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż 5 (metoda II) (str. 61^{I}).

2. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF_{254} OD

Faza ruchoma: chloroform OD – propan-1-ol OD (3:1)

Objętość preparatu, odpowiadającą 0,4 g niketamidu, uzupełnić metanolem OD do 10 ml (roztwór A).

Nanieść po 10 µl roztworu A i metanolowych roztworów substancji porównawczych niketamidu OD o stężeniu 40 mg/ml (roztwór B) i etylonikotynamidu OD o stężeniach: 0,4 mg/ml (roztwór C) i 40 µg/ml (roztwór C_1).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, tylko jedna może być równa plamie na chromatogramie roztworu C, pozostałe nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu C_1.

Zawartość

1. Niketamid. Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę preparatu odpowiadającą ok. 0,25 g niketamidu i uzupełnić kwasem solnym (3,6 g/l) OD. Uzupełnić 1,0 ml roztworu do 100,0 ml kwasem solnym (3,6 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 263 nm.

Obliczyć zawartość niketamidu ($C_{10}H_{14}N_2O$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\mathrm{cm}}^{1\%}$ = 302.

2. Kwas mlekowy. Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 0,15 g kwasu mlekowego, dodać 25,0 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM, ogrzewać 10 min na łaźni wodnej, dodać 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD i odmiareczkować kwasem solnym (0,1 mol/l) RM. Wykonać ślepą próbę.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 9,01 mg kwasu mlekowego ($C_3H_6O_3$).

Obliczyć zawartość kwasu mlekowego ($C_3H_6O_3$) w preparacie.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej" (str. 118^{II}). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Analeptyczne.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Doustnie	0,25 – 0,5	0,75 – 1,0
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,5	1,5

NICETHAMIDI INIECTIO

ROZTWÓR NIKETAMIDU DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem niketamidu w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość niketamidu ($C_{10}H_{14}N_2O$ – m.cz. 178,23) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectabilia* (str. 173^{II}).

Postać i właściwości. Bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty płyn.

pH preparatu 6,0 do 8,0 (str. 58^{I}).

Zawartość

Oznaczenie wykonać wg monografii *Nicethamidi guttae* (str. 532, „Zawartość, Niketamid").

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości" (str. 114^{I}).

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych" (str. 126^{II}); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 5,56 IU/ml niketamidu (str. 1111^{II}, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Analeptyczne.

Dawki zwykle stosowane	**Jednorazowa**	**Dobowa**
Podskórnie, domięśniowo	0,4	1,0
Dawki maksymalne		
Podskórnie, domięśniowo	0,5	1,5

B. Do 10 mL nasyconego roztworu substancji badanej dodać 0,05 mL *roztworu chlorku żelaza(III) OD1*. Powstaje fioletowe zabarwienie.

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (*2.2.1*), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego $Ż_7$ (*2.2.2, metoda II*).

Do 2 mL roztworu dodać 10 mL *etanolu (96%) OD*.

Kwasowość. Rozpuścić 5,0 g substancji badanej w mieszaninie 0,2 mL *roztworu zieleni bromokrezolowej OD* i 50 mL *etanolu (96%) OD*, uprzednio zobojętnionej do niebieskiego zabarwienia przez dodanie *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*. Do przywrócenia niebieskiego zabarwienia zużywa się nie więcej niż 0,4 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*.

Gęstość względna (*2.2.5*): od 1,180 do 1,186.

Współczynnik załamania światła (*2.2.6*): od 1,535 do 1,538.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,500 g substancji badanej w 25 mL *etanolu (96%) OD*. Dodać 0,05 mL *roztworu czerwieni fenolowej OD* i zobojętnić *roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*. Do zobojętnionego roztworu dodać 50,0 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* i ogrzewać 30 min pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej. Ochłodzić i miareczkować *kwasem solnym (0,1 mol/L) RM*. Obliczyć objętość *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* zużytego w reakcji zmydlenia. Wykonać ślepą próbę.

1 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 15,21 mg salicylanu metylu ($C_8H_8O_3$).

PRZECHOWYWANIE

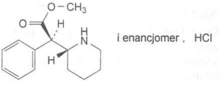
Chronić od światła.

01/2017:2235

METHYLPHENIDATI HYDROCHLORIDUM

Metylofenidatu chlorowodorek

Methylphenidate hydrochloride; Méthylphénidate (chlorhydrate de)



$C_{14}H_{20}ClNO_2$ m.cz. 269,8
[298-59-9]

DEFINICJA

Metylu (2*RS*)-fenylo[(2*RS*)-piperydyn-2-ylo]octanu chlorowodorek.

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, miałki, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w etanolu (96%), trudno rozpuszczalna w chlorku metylenu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.
Tożsamość druga: B, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).
Porównanie: chlorowodorek metylofenidatu CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (*2.2.27*).
Roztwór badany. Rozpuścić 5 mg substancji badanej w 1,0 mL *metanolu OD*.
Roztwór porównawczy. Rozpuścić 5 mg *chlorowodorku metylofenidatu CSP* w 1,0 mL *metanolu OD*.
Płytka: płytka TLC z żelem krzemionkowym OD.
Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD, metanol OD, chlorek metylenu OD (1:4:95 *V/V/V*).
Naniesienie: 5 µL.
Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.
Suszenie: 5 min w temp. 60°C.
Detekcja: spryskać świeżo przygotowanym roztworem *soli trwałego błękitu B OD* (5 g/L); ogrzewać 1 min do temp. 60°C.
Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego.

C. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na chlorki (*2.3.1*).

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (*2.2.29*). *Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.*

Mieszanina rozpuszczalników. Zmieszać 20 objętości *acetonitrylu OD1* i 80 objętości roztworu przygotowanego w następujący sposób: rozpuścić 1,36 g *oktanosulfonianu sodu OD* w 950 mL *wody do chromatografii OD*, dodać 1,0 mL *trietyloaminy OD2*, doprowadzić *kwasem fosforowym OD* do pH 2,7 i uzupełnić *wodą do chromatografii OD* do 1000 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg *metylofenidatu zanieczyszczenia C CSP* w 100,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiolki z *metylofenidatu mieszaniną zanieczyszczeń CSP* (zawierającą zanieczyszczenia A i B) w 1,0 mL roztworu porównawczego (a).

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:
- *wymiary:* długość 0,075 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD* (3,5 µm);
- *temperatura:* 40°C.

Faza ruchoma:
- *faza ruchoma A:* rozpuścić 2,16 g *oktanosulfonianu sodu OD* w 950 mL *wody do chromatografii OD*, dodać 1,0 mL *trietyloaminy OD2*, doprowadzić *kwasem fosforowym OD* do pH 2,7 i uzupełnić *wodą do chromatografii OD* do 1000 mL;
- *faza ruchoma B: acetonitryl OD1;*

Czas (min)	Faza ruchoma A (% *V/V*)	Faza ruchoma B (% *V/V*)
0 - 15	80	20
15 - 35	80 → 60	20 → 40

Szybkość przepływu: 1,3 mL/min.
Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.
Wprowadzenie: 20 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i B użyć chromatogramu dostarczonego z *metylofenidatu mieszaniną zanieczyszczeń CSP* i chromatogramu roztworu porównawczego (b); do identyfikacji piku zanieczyszczenia C użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z metylofenidatem (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,35; zanieczyszczenie C = ok. 0,40; zanieczyszczenie B = ok. 0,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- *rozdzielczość:* nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i C.

Wartości graniczne:

- *zanieczyszczenia A, B:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 10-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (1,0%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (*2.2.32*): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 4 h w próżni w temp. 60°C.

Popiół siarczanowy (*2.4.14*): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 50 mL *etanolu (96%) OD* i dodać 5,0 mL *kwasu solnego (0,01 mol/L) RM.* Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (*2.2.20*) *roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* i używając elektrody do miareczkowania kwas-zasada w środowisku niewodnym. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

1 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 26,98 mg chlorowodorku metylofenidatu ($C_{14}H_{20}ClNO_2$).

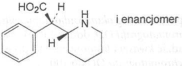
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

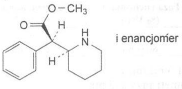
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określane: A, B.

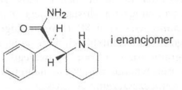
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum (2034).* Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także *5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): *C, D, E, F.*



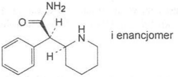
A. kwas (2*RS*)-fenylo[(2*RS*)-piperydyn-2-ylo]octowy,



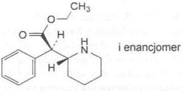
B. metylu (2*RS*)-fenylo[(2*SR*)-piperydyn-2-ylo]octan,



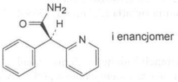
C. (2*RS*)-2-fenylo-2-[(2*RS*)-piperydyn-2-ylo]acetamid,



D. (2*RS*)-2-fenylo-2-[(2*SR*)-piperydyn-2-ylo]acetamid,



E. etylu (2*RS*)-fenylo[(2*RS*)-piperydyn-2-ylo]octan,



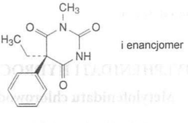
F. (2*RS*)-2-fenylo-2-(pirydyn-2-ylo)acetamid.

01/2011:0189

METHYLPHENOBARBITALUM

Metylofenobarbital

Methylphenobarbital; Méthylphénobarbital



$C_{13}H_{14}N_2O_3$ m.cz. 246,3
[115-38-8]

DEFINICJA

(5*RS*)-5-Etylo-1-metylo-5-fenylopirymidyno-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.

Zawartość: od 98,0% do 102,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalna w etanolu (96%).

Substancja tworzy rozpuszczalne w wodzie związki z wodorotlenkami i węglanami litowców i wodorotlenkiem amonowym.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.
Tożsamość druga: A, C, D.

A. Oznaczyć temperaturę topnienia (*2.2.14*) substancji badanej. Zmieszać równe części substancji badanej i *metylofenobarbitalu CSP*, i oznaczyć temperaturę topnienia mieszaniny. Różnica pomiędzy temperaturami topnienia (które wynoszą ok. 178°C) nie jest większa niż 2°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).
Porównanie: metylofenobarbital CSP.