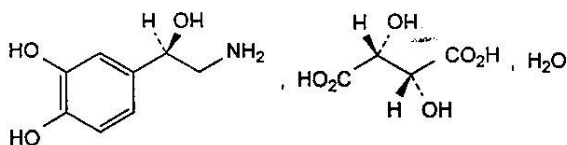


NOREPINEPHRINI BITARTRAS NOREPINEFRYNY WODOROWINIAN

Noradrenaline tartrate, Noradrénaline (tartrate de)

Syn.: *Noradrenalini tartras*

Nazwa chemiczna: (*R*)-1-(3,4-Dihydroksyfenylo)-2-amino-
etanol, wodorowinian, jednowodny



$C_{12}H_{17}NO_9, H_2O$

m.cz. 337,28

Zawartość wodorowinianu norepinefryny, w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek, ciemniejący pod wpływem światła i powietrza.

Temperatura topnienia od 98°C do 104°C (bez uprzedniego suszenia) (str. 53¹).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml od 3,0 do 5,0 (str. 58¹).

Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od -10° do -13° (roztwór 20 mg/ml w wodzie) (str. 59¹).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 279 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 80) (str. 92¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,01 g substancji w 5 ml wody, dodać 0,05 ml roztworu chlorku żelaza(III) (50 g/l) OD; powstaje ciemnozielone zabarwienie, przechodzące, po dodaniu 0,25 ml roztworu wodorowęglanu sodu (50 g/l) OD, w czerwone.

2. Rozpuścić 0,01 g substancji w 5 ml wody, dodać 1 ml roztworu jodu (0,1 mol/l) RM, po upływie 5 min dodać 2 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM i zmieszać; roztwór odbarwia się całkowicie lub powstaje jasnoczerwone lub fioletowe zabarwienie.

Czystość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w wodzie i uzupełnić do 10 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60¹¹), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ 5 (metoda II) (str. 61¹). Badanie wykonać natychmiast po przygotowaniu roztworu.

2. Absorbancja roztworu w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierającego 20 mg substancji w 10,0 ml przy ok. 310 nm nie powinna być większa niż 0,2 (arterenon).

3. Wody nie mniej niż 4,5% i nie więcej niż 6,0%; do wykonania oznaczenia odczynnikami K. Fischera OD użyć ok. 0,1 g substancji (str. 47¹¹).

4. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,2% (str. 39¹¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji, rozpuścić, ogrzewając, w 20 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie. Wykonać ślełą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 31,93 mg bezwodnego wodorowinianu norepinefryny ($C_{12}H_{17}NO_9$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu A.

Działanie i/lub zastosowanie. Wstrząs kardiogeny.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Dożylnie we wlewie	0,004/1000 ml	

Dawki maksymalne	Dożylnie we wlewie
0,008/1000 ml	

NOREPINEPHRINI BITARTRATIS INIECTIO

ROZTWÓR WODOROWINIANU NOREPINEFRYNY DO WSTRZYKIWAŃ

Syn.: *Noradrenalini tartratis iniectio*

Preparat jest jałowym roztworem wodorowinianu norepinefryny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość w preparacie wodorowinianu norepinefryny ($C_{12}H_{17}NO_9, H_2O$ – m.cz. 337,28), w przeliczeniu na norepinefrynę ($C_8H_{11}NO_3$ – m.cz. 169,18), nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Inieciabília* (str. 173¹¹).

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 3,0 do 5,0 (str. 58¹).

Tożsamość

1. Do objętości preparatu, odpowiadającej 1 mg norepinefryny, dodać 0,05 ml roztworu chlorku żelaza(III) (50 g/l) OD; powstaje ciemnozielone zabarwienie, przechodzące w czerwone, po dodaniu 0,25 ml roztworu wodorowęglanu sodu (50 g/l) OD.

2. Do objętości preparatu, odpowiadającej 1 mg norepinefryny, dodać 0,25 ml roztworu jodu (0,1 mol/l) RM, po 5 min dodać 0,5 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM i zmieszać; roztwór odbarwia się.

Czystość

1. Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 6 (metoda II) (str. 61¹).

2. Objętość preparatu, odpowiadającą 10 mg norepinefryny, uzupełnić kwasem solnym (0,36 g/l) OD do 20,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu przy 310 nm; absorbancja nie powinna być większa niż 0,1 (arterenon).

3. Do objętości preparatu, odpowiadającej 5 mg norepinefryny, dodać 1 ml mieszaniny (1:2) kwasu octowego (1,05 kg/l) OD z wodą, uzupełnić wodą do 10 ml i dodać 0,3 ml roztworu

azotynu sodu (10 g/l) OD; po 1 min zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie analogicznie wykonanej ślepej próby, do której użyto 10 ml roztworu substancji porównawczej wodorowinianu epinefryny OD o stężeniu 20 µg/ml i wodorowinianu norepinefryny o stężeniu 0,9 mg/ml (epinefryna).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą 5 mg norepinefryny, uzupełnić wodą i zmierzyć absorbancję roztworu przy ok. 279 nm.

Obliczyć zawartość wodorowinianu norepinefryny ($C_{12}H_{17}NO_9 \cdot H_2O$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 80$.

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości” (str. 114¹).

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126¹¹); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 83,4 IU/mg norepinefryny (str. 1111¹¹, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Wstrząs kardiogeny.

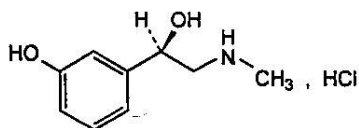
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Dożylnie (we wlewie)	0,004/1000 ml	

Dawki maksymalne		
Dożylnie (we wlewie)	0,008/1000 ml	

**PHENYLEPHRINI
HYDROCHLORIDUM****
FENYLEFRYNY CHLOROWODOREK

Phenylephrine hydrochloride, Phényléphrine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: (1R)-1-(3-Hydroksyfenilo)-2-(metyloamino)etanol, chlorowodorek



$C_9H_{11}ClNO_2$

m.cz. 203,67

Zawartość chlorowodoru fenylefryny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 140°C do 145°C (str. 53¹).

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

Skreślalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ nie mniejsza niż -42° i nie większa niż $-47,5^\circ$ (roztwór 50 mg/ml w wodzie) (str. 59¹).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 210 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 272 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 92).

Roztwór, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml roztworu wodorotlenku sodu (4 g/l) OD, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 210 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 236 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 446) (str. 92¹).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksimum tylko przy tych długościach fali, przy których maksimum wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,3 g substancji w 3 ml wody, dodać 1 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD, potrząsnąć szklaną pałeczką, osad odsączyć, przemyć zimną wodą
a) osad suszyć 2 h w temp. 105°C; temp. topnienia fenylefryny od 171°C do 176°C (str. 53¹)

b) przesącz wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 1 ml wody, dodać 0,05 ml roztworu siarczanu miedzi(II) (125 g/l) OD i 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (200 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 7; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Roztwór 0,2 g substancji w 10,0 ml wody, powinien być przezroczysty (str. 60¹) i bezbarwny (metoda II) (str. 61¹).

2. Do 10 ml roztworu z p. 1 dodać 0,1 ml roztworu czerwieni metylowej OD i 0,2 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM, roztwór powinien wykazywać zabarwienie żółte. Do zmiany zabarwienia roztworu na czerwone nie powinno zużyć się więcej niż 0,4 ml kwasu solnego (0,01 mol/l) RM (kwasowość lub zasadowość).

3. Zmierzyć absorbancję roztworu w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierającego 0,4 g substancji w 100,0 ml przy ok. 310 nm, stosując kwas solny (0,36 g/l) OD jako odnośnik; absorbancja roztworu nie powinna być większa niż 0,20 (ketony).

4. Siarczanów nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji (str. 41¹).

5. Strata masy po suszeniu nie większa niż 1,0% (str. 63¹).

6. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹).

7. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy HF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: propan-2-ol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD – chloroform OD (16:3:1)

Nanieść po 10 µl metanolewych roztworów: substancji o stężeniu 20 mg/ml (roztwór A) oraz substancji porównawczej chlorowodoru fenylefryny OD o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór B), 0,1 mg/ml (roztwór B₁) i 40 µg/ml (roztwór B₂).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm), następnie wywołać roztworem ninhydryny OD i ogrzewać 5 min w temp. 105°C. 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 B₁ (0,5%) i tylko dwie plamy mogą być większe i intensywniejsze od plamy głównej na chromatogramie roztworu B₂ (0,2%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 20 ml wody w kolbie stożkowej poj. 200 ml z doszlifowanym korkiem, dodać 25 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM, 1 g bromku potasu OD, 10 ml kwasu solnego (220 g/l) OD, silnie wymieszać i pozostawić na 15 min. w ciemnym miejscu. Następnie dodać 10 ml roztworu jodku potasu (100 g/l) OD, wymieszać, pozostawić na 5 min., po czym dodać 20 ml chloroformu i miareczkować, silnie mieszając, roztworem tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM do jasnożółtego zabarwienia; dodać 2 ml roztworu skrobi OD i miareczkować dalej, mocno wstrząsając, do odbarwienia się warstwy chloroformowej.

1 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM odpowiada 0,003395 g chlorowodoru fenylefryny ($C_9H_{11}ClNO_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Sympatykomimetyk; rozszerzające źrenice, obkurczające naczynia.

Należy do wykazu B.

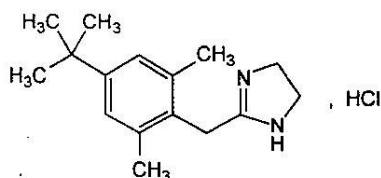
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie (do oczu)	0,12%–10,0%	
Dawki maksymalne		
Zewnętrznie (do oczu)	0,12%–10,0%	

** Monografia nowa nie zamieszczona wcześniej w FP.

AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII LEKÓW

**XYLOMETAZOLINI
HYDROCHLORIDUM***
KSYLOMETAZOLINY
CHLOROWODOREK

Xylometazoline hydrochloride, Xylométazoline (chlorhydrate de)
Nazwa chemiczna: 2-(4-Tertbutylo-2,6-dimetylobenzyl)-2-imidazolina, chlorowodorek



$C_{16}H_{25}ClN_2$

m.cz. 280,84

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

Postać i właściwości. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Widmo absorpcyjne

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 0,5 g substancji w 10 ml wody, dodać 0,5 ml wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD, osad odsączyć, przemyć wodą i wysuszyć. Osad rozpuścić w 20 ml benzyny OD, przesączyć, odparować do 5 ml i pozostawić do krystalizacji. Osad odsączyć i wysuszyć; temp. topnienia od 132°C do 137°C (str. 53^I).

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 20 ml wody, do 1 ml roztworu dodać 0,2 ml roztworu nitroprusydu sodu (50 g/l) OD, 0,1 ml roztworu wodorotlenku sodu (244 g/l) OD i pozostawić 10 min. Następnie dodać 2 ml roztworu wodorowęglanu sodu (50 g/l) OD i rozcieńczyć wodą do 10 ml; roztwór zabarwia się fioletowo.

3. Rozpuścić 0,2 g substancji w 1 ml wody, dodać 2,5 ml etanolu (760 g/l) OD i 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (40 g/l) OD. Wymieszać dokładnie i obserwować w nadfiolecie (365 nm). Roztwór nie powinien wykazywać fluorescencji; jeżeli roztwór wykazuje fluorescencję, nie powinna być ona intensywniejsza niż fluorescencja roztworu przygotowanego w ten sam sposób bez dodatku substancji badanej. Badanie uznaje się za prawidłowe, jeżeli przygotowany w ten sam sposób roztwór chlorowodoru nafazoliny OD wykazuje wyraźną niebieską fluorescencję.

4. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^I).

Czystość

1. Rozpuścić 2,5 g substancji w 50 ml wody; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{II}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 6 (metoda II) (str. 61^I).

2. Rozpuścić 0,25 g substancji w 25 ml wody pozbawionej dwutlenku węgla, dodać 0,1 ml roztworu czerwieni metylowej OD, 0,1 ml kwasu solnego (0,01 mol/l) RM i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM do zmiany zabarwienia na żółte; nie powinno zostać więcej niż 0,2 ml roztworu mianowanego (kwasowość lub zasadowość).

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 nie większa niż 0,5% (str. 63^{II}).

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (20:1)

Nanieść po 5 µl metanолоwych roztworów: substancji o stężeniu 40 mg/ml (roztwór A) i 80 µg/ml (roztwór A₁) oraz N-(2-aminoetylo)-4-tertbutylo-2,6-dimetylofenyloacetamidu OD o stężeniu 80 µg/ml (roztwór B).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, spryskać butanолоwym roztworem ninhydryny (3 g/l) OD i ogrzewać 10 min w temp. 100°C. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi plama odpowiadająca położeniu plamie na chromatogramie roztworu B nie powinna być od niej większa ani intensywniejsza (0,2%). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne dodatkowe plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,2%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 25 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 10 ml bezwodnika 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 28,08 mg chlorowodoru ksylometazoliny ($C_{16}H_{25}ClN_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Zwiększające naczynia krwionośne, w obręku błony śluzowej nosa.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie (aerosol)	0,1 mg	0,3 mg
Zewnętrznie (roztwór, żel)	0,05%–0,1%	
Dawki maksymalne		
Zewnętrznie (roztwór, żel)	0,05%–0,1%	

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

**XYLOMETAZOLINI
HYDROCHLORIDI AEROSOLUM
AEROZOL Z CHLOROWODORKIEM
KSYLOMETAZOLINY**

**XYLOMETAZOLINI
HYDROCHLORIDI RHINOGLUTTAE
KROPLE DO NOSA
Z CHLOROWODORKIEM
KSYLOMETAZOLINY**

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu odpowiadającą ok. 5 mg chlorowodoru ksylometazoliny i uzupełnić wodą do 50,0 ml (roztwór A).

Przygotować wodny roztwór substancji porównawczej chlorowodoru ksylometazoliny OD o stężeniu 0,1 mg/ml (roztwór B).

Do 3 kolb miarowych poj. 25 ml odmierzyć kolejno: do pierwszej 5,0 ml roztworu A, do drugiej 5,0 ml roztworu B i do trzeciej 5,0 ml wody (roztwór C). Do wszystkich kolb dodać po 0,5 ml roztworu wodorotlenku sodu (20 g/l) OD, 0,5 ml świeżo przygotowanego roztworu nitroprusydku sodu (50 g/l) OD i mieszać. Po 10 min dodać 4 ml roztworu kwasu borowego (20 g/l) OD, mieszać, oziębiać 1 min w wodzie z lodem i dodać 4 ml etanolu (760 g/l) OD. Po doprowadzeniu roztworów do temp. pokojowej zmierzyć absorbancję roztworów A i B w maksimum przy ok. 551 nm, stosując jako odnośnik roztwór C.

Obliczyć zawartość chlorowodoru ksylometazoliny ($C_{16}H_{25}ClN_2$) w preparacie, w stosunku do substancji porównawczej.

**XYLOMETAZOLINI
HYDROCHLORIDUM**

Zawartość wg FP V

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić w 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml roztworu octanu rtęci(II), 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego 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 28,08 mg chlorowodoru ksylometazoliny ($C_{16}H_{24}N_2, HCl$).

Farmakopea Polska wyd. VI (2002)

Pochodne imidazoliny reagują z nitroprusydkiem Na ($Na_2Fe(CN)_5(NO)$) w środowisku alkalicznym; po doprowadzeniu roztworu do odpowiedniego pH przy pomocy kwasu borowego powstaje fioletowe zabarwienie.

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

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji fenofibratu.

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

Retencja względna w porównaniu z fenofibratem (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,34; zanieczyszczenie B = ok. 0,36; zanieczyszczenie G = ok. 1,35.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– **rozdzielczość:** nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i B.

Wartości graniczne:

- **zanieczyszczenia A, B:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,15%);
- **zanieczyszczenie G:** nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików fenofibratu na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików fenofibratu na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,5-krotność powierzchni pików fenofibratu na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Chlorowce, w przeliczeniu na chlorki (2.4.4): nie więcej niż 100 µg/g.

Do 5 mL roztworu S dodać 10 mL wody destylowanej OD.

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 100 µg/g; do wykonania badania użyć roztworu S.

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

Popiół siarczany (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: 5 µL roztworu badanego i roztworu porównawczego (a).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- **powtarzalność:** względne odchylenie standardowe nie więcej niż 1,0% po 6 wprowadzeniach.

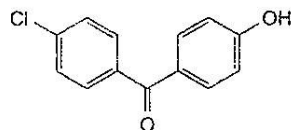
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

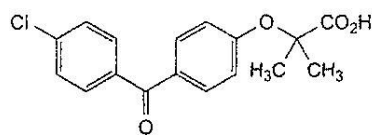
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, G.

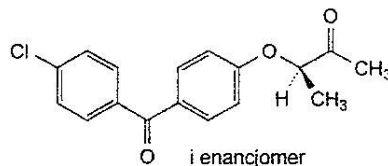
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora 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*): C, D, E, F.



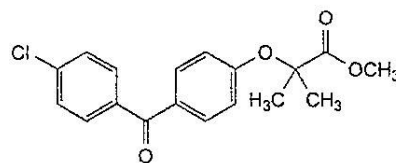
A. (4-chlorofenyl)(4-hydroksyfenyl)metanon,



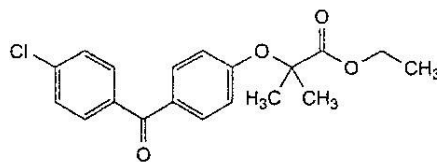
B. kwas 2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)fenoksyl]-2-metylopropanowy (kwas fenofibrynowy),



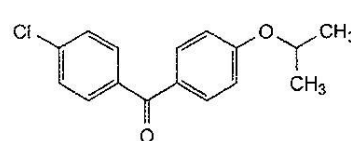
C. (3RS)-3-[4-(4-chlorobenzoyloxy)fenoksyl]butan-2-on,



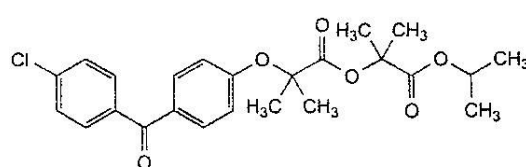
D. metylu 2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)fenoksyl]-2-metylopropanian,



E. etylu 2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)fenoksyl]-2-metylopropanian,



F. (4-chlorofenyl)[4-(1-metyloetoksy)fenyl]metanon,



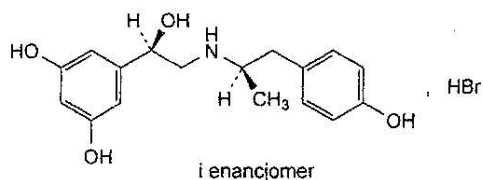
G. 1-metyloetylu 2-[[2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)fenoksyl]-2-metylopropanoilo]oksy]-2-metylopropanian.

07/2016:0901

FENOTEROLI HYDROBROMIDUM

Fenoterolu bromowodorek

Fenoterol hydrobromide; Fénotérol (bromhydrate de)



C₁₇H₂₁BrNO₄
[1944-12-3]

m.c.z. 384,3

DEFINICJA

5-[(1*RS*)-2-[(1*RS*)-2-(4-Hydroksyfenylo)-1-metyloetylo]-amino-1-hydroksyetylo]benzeno-1,3-diolu bromowoderek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja rozpuszczalna w wodzie i w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: bromowoderek fenoterolu CSP.

B. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na bromki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 2,00 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z₇ (2.2.2, metoda II).

pH (2.2.3): roztworu S od 4,2 do 5,2.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 6,0 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 6 mg bromowodorku fenoterolu CSP (zawierającego zanieczyszczenie A) w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z fenoterolem do identyfikacji piku CSP (zawierającym zanieczyszczenia B i C) w 1,0 mL wody OD.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego wodą OD do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Uzupełnić 0,5 mL roztworu porównawczego (c) wodą OD do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm).

Faza ruchoma. Rozpuścić 24 g bezwodnego wodorofosforanu disodu OD w 1000 mL wody OD. Zmieszać 69 objętości roztworu z 1 objętością roztworu diwodorofosforanu potasu OD (9 g/L), doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 8,5 i dodać 35 objętości metanolu OD₂.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji fenoterolu.

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

Retencja względna w porównaniu z fenoterolem (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie A = ok. 1,3; zanieczyszczenie B = ok. 2,0; zanieczyszczenie C = ok. 2,2.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 3 pomiędzy pikami fenoterolu i zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (a); nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń B i C na chromatogramie roztworu porównawczego (b). Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię piku zanieczyszczenia B pomnożyć przez 0,6;

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (4,0%);
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,3%);
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń innych niż A: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,05%).

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 10 µg/g.

Rozpuścić pozostałość otrzymaną w badaniu popiołu siarczanowego w 2,5 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i uzupełnić wodą OD do 10 mL.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 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

Rozpuścić 0,600 g substancji badanej w 50 mL wody OD i dodać 5 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD, 25,0 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM i 2 mL roztworu siarczanu żelaza(III)-amonowego OD₂. Wstrząsnąć i miareczkować roztworem tiocyjanianu amonowego (0,1 mol/L) RM do pojawienia się pomarańczowego zabarwienia. Wykonać ślełą próbę.

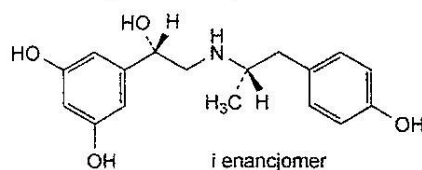
1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 38,43 mg bromowodorku fenoterolu (C₁₇H₂₃BrNO₄).

PRZECHOWYWANIE

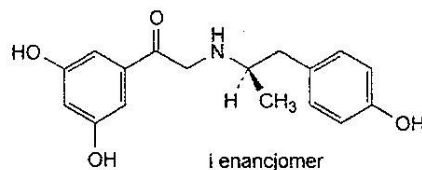
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

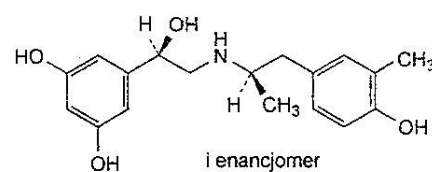
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.



A. 5-[(1*RS*)-2-[(1*SR*)-2-(4-hydroksyfenylo)-1-metyloetylo]-amino-1-hydroksyetylo]benzeno-1,3-diol,



B. 1-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-[[1*RS*)-2-(4-hydroksyfenylo)-1-metyloetylo]amino]etan-1-on,

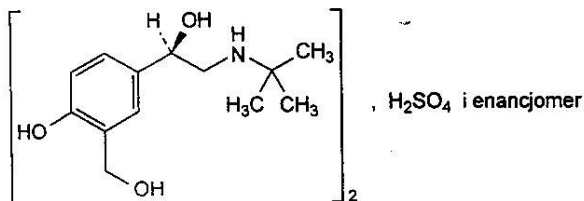


C. 5-[(1*RS*)-2-[(1*RS*)-2-(4-hydroksy-3-metylofenylo)-1-metyloetylo]amino-1-hydroksyetylo]benzeno-1,3-diol.

SALBUTAMOLI SULFAS* SALBUTAMOLU SIARCZAN

Salbutamol sulphate, Salbutamol (sulfate de)

Nazwa chemiczna: Bis[2(RS)-1-(4-hydroksy-3-hydroksy-metylofenylo)-2-(tertbutyloamino)etanol], siarczan



$C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$

m.cz. 576,69

Zawartość siarczanu salbutamolu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,0% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 8 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 276 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 60) (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 50 ml roztworu tetraoranu sodu (20 g/l) OD, dodać 1 ml roztworu 4-aminofenazonu (30 g/l) OD, 10 ml roztworu heksacyjanożelazianu(III) potasu (20 g/l) OD i 10 ml chlorku metylenu OD, wytrząsnąć i pozostawić do rozdzielania się warstw; powstaje czerwono-pomarańczowe zabarwienie warstwy chlorku metylenu.

2. Substancja wykazuje reakcję (1) na siarczany (str. 37^{II}).

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 6; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A₁ i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Rozpuścić 50 mg substancji w 5 ml wody; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{II}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ 6 (metoda II) (str. 61^I).

2. Rozpuścić 0,10 g substancji w 10 ml wody pozbawionej dwutlenku węgla, dodać 0,15 ml roztworu czerwieni metylowej OD i 0,2 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM; roztwór powinien być żółty. Do zmiany zabarwienia na czerwone nie powinno zużyć się więcej niż 0,4 ml kwasu solnego (0,01 mol/l) RM (kwasowość lub zasadowość).

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

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

5. Boru nie więcej niż 50 µg/g.

Roztwór badany. Odważyć 50 mg substancji, dodać 5 ml roztworu zawierającego bezwodny węglan sodu (13 g/l) OD i węglan potasu (17 g/l) OD, odparować na łaźni wodnej i wysuszyć w temp. 120°C. Pozostałość spalić, dodać 0,5 ml wody i 3 ml roztworu kurkuminy (1,25 g/l) w kwasie octowym (1,05 kg/l) OD, przygotowanego bezpośrednio przed użyciem, łagodnie ogrzać do rozpuszczenia i dodać 3 ml mieszaniny (1:1) kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD z kwasem octowym (1,05 kg/l) OD. Zmieszać, pozostawić 30 min, uzupełnić etanolem (760 g/l) OD do 100,0 ml i przesaczyć.

Roztwór wzorcowy. Odważyć dokładnie 57,2 mg kwasu borowego OD, rozpuścić w wodzie i uzupełnić nią do 100,0 ml. Uzupełnić 1,0 ml roztworu wodą do 100,0 ml. Do 2,5 ml roztworu dodać 5 ml roztworu zawierającego bezwodny węglan sodu (13 g/l) OD i węglan potasu (17 g/l) OD i postępować jak w przypadku roztworu badanego.

Zmierzyć absorbancję roztworu badanego i wzorcowego przy 555 nm. Absorbancja roztworu badanego nie powinna być większa niż absorbancja roztworu wzorcowego.

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: metyloizobutyloketon OD – propan-2-ol OD – octan etylu OD – woda – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (50:45:35:18:3)

Nanieść po 10 µl roztworów wodnych substancji o stężeniach 24 mg/ml (roztwór A) i 0,12 mg/ml (roztwór A₁) oraz substancji porównawczej siarczanu salbutamolu OD o stężeniu 0,12 mg/ml (roztwór B).

Chromatogram rozwinąć do 18 cm, wysuszyć w temp. pokojowej i spryskać roztworem chlorowodoru hydrazonu metylobenzotiazolinonu (1 g/l) OD w mieszaninie (9:1) metanolu OD z wodą, a następnie roztworem heksacyjanożelazianu(III) potasu (20 g/l) OD w mieszaninie (1:3) wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD z wodą i ponownie roztworem chlorowodoru hydrazonu metylobenzotiazolinonu (1 g/l) OD w mieszaninie (9:1) metanolu OD z wodą. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią dodatkowe plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu B (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 5 ml bezwodnego kwasu mrówkowego (1,22 kg/l) OD, dodać 35 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90^I).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 57,67 mg siarczanu salbutamolu ($C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Wybiórczy agonista receptorów β_2 -adrenergicznych; przeciwdychawicze, *tokolityczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,002–0,004	0,006–0,012
Dożylnie (we wlewie)	*0,005–0,01	
Wziewnie	0,1 mg–0,2 mg	0,1 mg–0,6 mg
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,008	0,012
Wziewnie	0,2 mg	0,6 mg

S A L B U T A M O L

1-(4-hydroxy-3)hydroksymetylo(-fenylo)-2-tert-butyloaminoetanol

Zawartość salbutamolu w przeliczeniu na zasadę w 1 ml preparatu wynosi 0.0009 do 0.0011 g.

Przygotowanie roztworu wzorcowego

Odważyć dokładnie 0.06 g siarczanu salbutamolu substancji uznanej za wzorcową do kolby miarowej poj. 100 ml i uzupełnić wodą do kreski.

5 ml tego roztworu rozcieńczyć wodą w kolbie miarowej poj. 50 ml.
1 ml roztworu zawiera 0.06 mg siarczanu salbutamolu.

Przygotowanie roztworu próby badanej

5 ml badanego roztworu rozcieńczyć wodą w kolbie miarowej poj. 50 ml.

Wykonanie oznaczenia:

Do trzech kolb miarowych poj. 50 ml dodać:

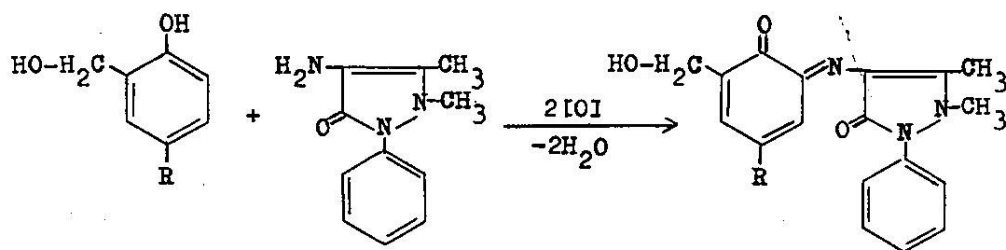
- do pierwszej 10 ml próby badanej,
- do drugiej 10 ml roztworu wzorcowego
- do trzeciej 10 ml wody (próba kontrolna)

Do wszystkich kolb dodać 20 ml buforu pH = 9.4-9.6 i dobrze wymieszać. Następnie dodać po 1 ml 2% roztworu 4-aminoantypiryny, a po 2 minutach po 1 ml 6% roztworu żelazicyjanku potasowego, wymieszać i dopełnić do kreski buforem. Po 1 minucie zmierzyć absorpcję roztworów próby badanej i wzorca w 1 cm naczyniach przy długości fali około 500 nm wobec próby kontrolnej jako odnośnika.

Większość fenoli daje barwną reakcję kondensacji z 4-aminoantypiryną w obecności utleniaczy (reakcja Emersona).

Kondensacja zachodzi w położeniu para względem grupy fenolowej, a w przypadku 4-podstawionej pochodnej - w pozycji orto względem grupy fenolowej.

Fenol i jego pochodne tworzą czerwone barwniki chinoidowe, a 2-naftol i jego pochodne dają barwniki zielone.



Barwnik o-chinoidowy

Reakcja przebiega w umiarkowanie alkalicznym środowisku /pH ≈ 9,5/
wobec K₃Fe(CN)₆ jako czynnika utleniającego.

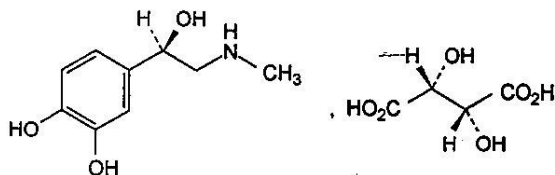
EPINEPHRINI BITARTRAS

EPINEFRYNY WODOROWINIAN

Adrenaline tartrate, Adrénaline (tartrate d')

Syn.: *Adrenalini tartras*

Nazwa chemiczna: (R)-1-(3,4-Dihydroksyfenilo)-2-(metyloamino)etanol, D-wodorowinian



$C_{13}H_{19}NO_9$

m.cz.333,30

Zawartość wodorowinianu epinefryny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Białý lub szarobiałý, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 147°C do 154°C z rozkładem (str. 53¹).

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

Skrećalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od -50° do -54°, w przeliczeniu na epinefrynę; do badania użyć osad z „Tożsamość” p. 1, z którego przygotować roztwór 20 mg/ml w kwasie solnym (18 g/l) OD (str. 59¹).

pH roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml od 3,0 do 5,0 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 250 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 279 nm ($a_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 82) (str. 92¹¹).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze epinefryny zasady, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Do oznaczenia użyć osad z „Tożsamość” p. 1, próbkę do badania przygotować techniką III (str. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 2 g substancji w 20 ml roztworu siarczyny sodu (5 g/l) OD, dodać wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD do odczynu zasadowego (papierek uniwersalny). Mieszaninę pozostawić 1 h w wodzie z lodem i przesączyć. Przesącz pozostawić do wykonania próby na winiany. Osad przemyć trzykrotnie wodą, porcjami po 2 ml, następnie 5 ml etanolu (760 g/l) OD i 5 ml eteru etylowego OD, suszyć 3 h przy ciśnieniu ok. 20 hPa (15 mm Hg) i użyć do badania skrećalności właściwej i widma w podczerwieni.

2. 0,2 ml przesącza z p. 1 wykazuje reakcję (2) na winiany (str. 38¹).

3. Rozpuścić 1 mg substancji w 1 ml wody, dodać 10 ml buforu ftalanowego o pH 3,6 OD, 1 ml roztworu jodu (0,05 mol/l) RM, po 5 min dodać 2 ml roztworu tiosiarczynu sodu (0,1 mol/l) RM i zmieszać; powstaje ciemnoczerwone zabarwienie.

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

Czystość

1. Rozpuścić 0,50 g substancji w wodzie i uzupełnić do 10 ml; roztwór nie powinien wykazywać zmętnienia większego niż roztwór porównawczy II (str. 60¹¹), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BŻ 5 (metoda II) (str. 61¹). Badanie wykonać natychmiast po przygotowaniu roztworu.

2. Absorbancja roztworu, zawierającego 2 mg substancji w 1 ml kwasu solnego (0,36 g/l) OD, przy ok. 310 nm nie powinna być większa niż 0,10 (adrenalon).

3. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: butan-1-ol OD – woda – kwas mrówkowy (1,22 kg/l) OD (7:2:1)

Roztwory

a) uzupełnić 1,0 ml roztworu wodnego substancji o stężeniu 0,2 g/ml metanolem OD do 10,0 ml (roztwór A)

b) uzupełnić 1,0 ml roztworu wodnego substancji porównawczej wodorowinianu epinefryny OD o stężeniu 0,2 g/ml metanolem OD do 10,0 ml (roztwór B)

c) uzupełnić 1,0 ml roztworu wodnego wodorowinianu norepinefryny OD o stężeniu 2 mg/ml metanolem OD do 10,0 ml (roztwór C).

Nanieść po 5 µl roztworów A, B i C.

Chromatogram wysuszyć ciepłym powietrzem, spryskać odczynnikami Folin-Ciocalteu OD, następnie roztworem węglanu sodu (100 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi dodatkowa plama, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu C (1,0%).

4. Strata masy po suszeniu 18 h nad pięciotlenkiem fosforu OD, przy ciśnieniu ok. 20 hPa (15 mm Hg), nie większa niż 0,5% (str. 63¹¹).

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 50 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do niebieskozielonego zabarwienia. Wykonać ślepa próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 33,33 mg wodorowinianu epinefryny ($C_{13}H_{19}NO_9$).

Przechowywanie. W szczelnie zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu A.

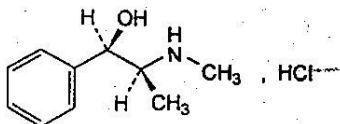
Działanie i/lub zastosowanie. W ostrych odczynach i we wstrząsie anafilaktycznym.

Dawki zwykłe stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,5 mg	1 mg
Podskórnice	0,2 mg – 0,5 mg	1 mg
Dawki maksymalne		
Podskórnice	1 mg	3 mg

EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM EFEDRYNY CHLOROWODOREK

Ephedrine hydrochloride, Éphédrine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: (1*R*,2*S*)-2-Metyloamino-1-fenylpropan-1-ol, chlorowodorek



$C_{10}H_{16}ClNO$

m.c.z. 201,70

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

Postać i właściwości. Bezbarwne kryształy lub biały, krystaliczny proszek, ciemniejący pod wpływem światła.

Temperatura topnienia od 217°C do 220°C (str. 53^l).

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 50 mg/ml od 4,5 do 6,0 (str. 58^l).

Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od -33,0° do -35,5° (roztwór 50 mg/ml w wodzie) (str. 59^l).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w wodzie, zawierający 50 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 251 nm, ok. 257 nm i ok. 263 nm (str. 92^{ll}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 50 mg substancji w 1 ml wody, dodać 0,1 ml roztworu siarczanu miedzi(II) (100 g/l) OD i 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie. Do barwnego roztworu dodać 1 ml eteru etylowego OD i wytrząsnąć; warstwa eterowa przyjmuje zabarwienie ciemnoczerwone, a wodna niebieskie.

2. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^l).

Czystość

1. Roztwór 1,0 g substancji w 10 ml wody powinien być przeczyszczony (str. 60^{ll}) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^l).

2. Siarczanów nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,25 g substancji (str. 41^{ll}).

3. Strata masy po suszeniu nie więcej niż 0,5% (str. 63^{ll}).

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: propan-2-ol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD – chloroform OD (16:3:1)

Nanieść po 10 µl roztworów substancji w metanolu OD o stężeniach: 2,0 mg/ml (roztwór A) i 0,01 mg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, wywołać butanolem roztworem ninhydryny OD i ogrzewać 5 min w temp. 110°C. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi inna plama, poza plamą główną, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 25 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślełą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90^l).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 20,17 mg chlorowodoru efedryny ($C_{10}H_{16}ClNO$)

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Sympatomimetyczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,025	0,05 – 0,075
Domięśniowo	0,025 – 0,05	0,05 – 0,1
Zewnętrznie (do nosa)	0,5% – 2,0%	

Dawki maksymalne

Doustnie	0,075	0,15
----------	-------	------

EPHEDRINI HYDROCHLORIDI INIECTIO

ROZTWÓR CHLOROWODORKU EFEDRYNY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodoru efedryny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodoru efedryny ($C_{10}H_{16}ClNO$ – m.c.z. 201,70) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectionis* (str. 173^{ll}).

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 4,5 do 7,0 (str. 58^l).

Tożsamość

1. Uzupełnić 1 ml preparatu wodą do 50,0 ml i zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 251 nm, ok. 257 nm i ok. 263 nm (str. 92^{ll}).

2. Roztwór z p. 1 wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^l).

3. 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 Z 6 (str. 61^l).

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: propan-2-ol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD – chloroform OD (16:3:1)

Preparat rozcieńczyć metanolem OD do uzyskania stężenia 2 mg/ml (roztwór A).

Nanieść po 10 µl roztworu A oraz metanolem roztworów substancji porównawczej chlorowodoru efedryny OD o stężeniach: 2 mg/ml (roztwór B) i 10 µg/ml (roztwór B₁).

Zawartość

Przygotować wodny roztwór substancji porównawczej chlorowodoru efedryny OD o stężeniu 25 µg/ml (roztwór B).

Obliczyć zawartość chlorowodoru efedryny ($C_{10}H_{16}ClNO$) w preparacie przez odniesienie do roztworu porównawczego.

Jałowość

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126¹¹); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 7,1 IU/mg chlorowodoru efedryny (str. 1111¹¹, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozszerzające oskrzela.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,025	0,05–0,075

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem efedryny ($C_{10}H_{16}ClNO$ – m.c.z. 201,70), którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 25 mg chlorowodorku efedryny, dodać 50,0 ml mieszaniny (1:4) wody z metanolem OD, wytrząsając 10 min i przesączać. Uzupełnić 5,0 ml przesącza wodą do 100,0 ml (roztwór A).

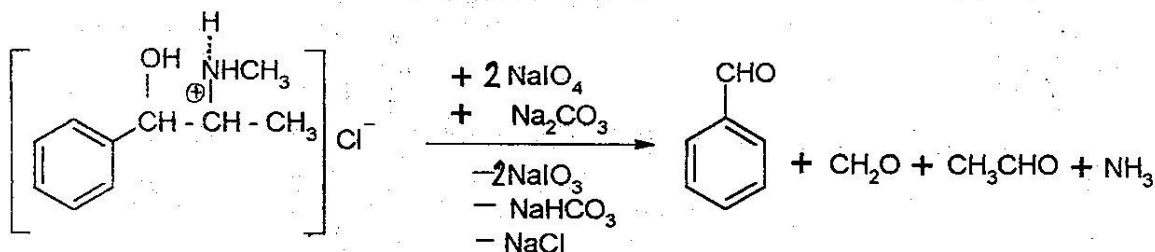
Przygotować wodny roztwór substancji porównawczej chlorowodorku efedryny OD o stężeniu ok. 25 g/ml (roztwór B).

Do dwóch rozdzielaczy odmierzyć po 5,0 ml roztworu A i B, po 1 ml nasyconego roztworu węglanu sodu OD, 2 ml roztworu nadjodanu sodu (20 g/l) OD, zmieszać i po 10 min wytrząsać z 20,0 ml heksanu OD. Zmierzyć absorbancję heksanowych roztworów A i B przy ok. 242 nm, stosując jako odnośnik heksan OD.

Obliczyć zawartość chlorowodoru efedryny ($C_{10}H_{16}ClNO$) w preparacie przez odniesienie do roztworu porównawczego.

Feniloetyloaminy z drugorzędową grupą alkoholową w sąsiedztwie pierścienia aromatycznego utleniają się w środowisku alkalicznym za pomocą różnych utleniaczy np. nadjodanu sodu (NaIO_4) do aldehydów z rozzerwaniem łańcucha alifatycznego.

Benzaldehyd, który jest trudno rozpuszczalny w wodzie, łatwo przechodzi do heksanu.



Zawartość wg podręcznika E. Szyszki

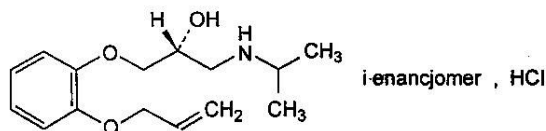
Pobrać 10 ml preparatu do zlewki, dodać 5 ml 25% kwasu azotowego i miareczkować potencjometrycznie roztworem azotanu srebra (0,1 mol/l) RM stosując elektrodę szklaną i srebrową.

1 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,02017 g chlorowodorku efedryny ($C_{10}H_{15}NO$, HCl).

OXPRENOLOLI HYDROCHLORIDUM OKSPRENOLOLU CHLOROWODOREK

Oxprenolol hydrochloride, Oxprénolol (chlorhydrate d')

Nazwa chemiczna: (RS)-1-(Izopropylamino)-3-(2-allyloksy-fenylloksy)propan-2-ol, chlorowodorek



$C_{15}H_{24}ClNO_3$

m.cz. 301,81

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

Postać i właściwości. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 107°C do 111°C (str. 53^l).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 4,0 do 6,0 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 8 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 273 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 75) (str. 92^{ll}).

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^{ll}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w 10 ml wody, dodać ok. 0,15 ml roztworu wodorotlenku sodu (244 g/l) OD do odczynu zasadowego (papierek uniwersalny). Wytrząsnąć dwukrotnie porcjami po 5 ml eteru etylowego OD. Wyciągi eterowe przemyc wodą, odparować i wysuszyć w eksykatorze próżniowym; temp. topnienia pozostałości od 75°C do 79°C (str. 53^l).

2. Zmieszać 5 mg substancji z 0,5 ml odczynnika Marquisa OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

3. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^l).

Czystość

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

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

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,2% (str. 39^{ll}).

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: chloroform OD – metanol OD (9:1)

Nanieść po 5 µl roztworu substancji w etanolu (760 g/l) OD o stężeniach: 20 µg/ml (rozwór A) i 0,1 µg/ml (rozwór A₁). Chromatogram rozwinąć w komorze wysyczonej amoniakiem,

suszyć 10 min w temp. 40°C i wywołać świeżo przygotowanym odczynnikiem Kieffera OD. 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 A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia fioletowego na niebieskie.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 30,18 mg chlorowodoru oksiprenololu ($C_{15}H_{24}ClNO_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. β-Adrenolityk; w nadciśnieniu, niemiarowości, w chorobie niedokrwiennej serca.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02	0,04 – 0,06
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,04	0,16

OXPRENOLOLI HYDROCHLORIDI TABULETTAE

TABLETKI CHLOROWODORKU OKSPRENOLOLU

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem oksiprenololu ($C_{15}H_{24}ClNO_3$ – m.cz. 301,81), którego zawartość w tablecie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tablettaa* (str. 183^{ll}).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 273 nm (str. 92^{ll}).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 50 mg chlorowodoru oksiprenololu, dodać 10 ml wody, wytrząsać 5 min i przesączyć

a) do 8 ml przesącza dodać 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD, wytrącony osad odsączyć, przemyc wodą i wysuszyć w eksykatorze próżniowym; temp. topnienia od 75°C do 79°C (str. 53^l)

b) przesącz wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^l).

3. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 5 mg chlorowodoru oksiprenololu, dodać 0,5 ml odczynnika Marquisa OD; powstaje fioletowe 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^{ll})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: octan butylu OD – aceton OD – butan-1-ol OD – wodorotlenek amonowy (96 g/l) OD (5:4:3:1)

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 40 mg chlorowodoru oksprenololu, dodać 2 ml metanolu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść po 5 μ l roztworu A oraz metanолоwowych roztworów substancji porównawczej chlorowodoru oksprenololu OD o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór B) i 0,1 mg/ml (roztwór B₁). Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i wywołać odczynnikiem Dragendorffa OD. 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 B₁ (0,5%). Na starcie dopuszcza się plamę substancji pomocniczej.

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 20 mg chlorowodoru oksprenololu, wytrząsać 20 min z 60 ml kwasu solnego (0,36 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesączu kwasem solnym (0,36 g/l) OD do 10,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 273 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodoru oksprenololu (C₁₅H₂₄ClNO₃) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 75$.

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).

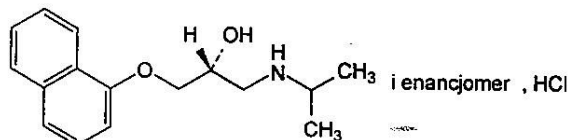
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. β -Adrenolityk; w nadciśnieniu, niemiarowościach, w chorobie niedokrwiennej serca.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02	0,04–0,06
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,04	0,16

PROPRANOLOLI HYDROCHLORIDUM PROPRANOLOLU CHLOROWODOREK

Propranolol hydrochloride, Propranolol (chlorhydrate de)
Nazwa chemiczna: (2*RS*)-1-(Izopropylamino)-3-(naftalen-1-yloksy)propan-2-ol, chlorowodorek



$C_{16}H_{22}ClNO_2$

m.c. 295,81

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

Postać i właściwości. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 163°C do 166°C (str. 53¹).

Rozpuszczalność. Substancja rozpuszcza się w wodzie i etanolu (760 g/l) OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 5,0 do 6,0 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w metanolu OD, zawierający 2 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 291 nm ($\alpha_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 210) i ok. 320 nm oraz przegięcia przy ok. 283 nm i ok. 306 nm (str. 92¹¹).

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. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w 20 ml wody, dodać 0,2 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD i wytrząsnąć dwukrotnie, porcjami po 10 ml eteru etylowego OD. Warstwę wodną zachować do dalszych badań. Zebrane wyciągi eterowe przemyczać wodą do zaniku reakcji zasadowej (papierek uniwersalny), osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD, przesączyć i odparować. Pozostałość wysuszyć w temp. 50°C, przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg); temp. topnienia od 92°C do 96°C (str. 53¹).

2. Warstwa wodna z p. 1 wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

Czystość

1. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (str. 42¹¹).

2. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63¹¹).

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹¹).

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (99:1)

Nanieść po 10 µl roztworu substancji w metanolu OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi inna plama, poza plamą główną, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, dodać 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD i ogrzewać do rozpuszczenia. Ochłodzić, dodać 10 ml bezwodnika kwasu octowego OD, 10 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 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. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 29,58 mg chlorowodoru propranololu ($C_{16}H_{22}ClNO_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. β-Adrenolityk; w zaburzeniach miarowości, w chorobie niedokrwiennej serca i w nadciśnieniu; *w zaburzeniach rytmu (w powolnym wlewie).

Doustnie	Jednorazowa	Dobowa
(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)	0,01 – 0,04	0,03 – 0,16
Dożylnie	0,16	0,16
	*0,5 mg – 1 mg	*5 mg – 10 mg
	(w ciągu 5 min)	

Dawki maksymalne

Doustnie		
(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)	0,08	0,48
Dożylnie	0,32	0,32
	*5 mg	10 mg

PROPRANOLOLI HYDROCHLORIDI TABULETTAE

TABLETKI CHLOROWODORKU PROPRANOLOLU

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem propranololu ($C_{16}H_{22}ClNO_2$ – m.c. 295,81), którego zawartość w tablecie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183¹¹).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 291 nm i ok. 320 nm oraz minima przy ok. 247 nm i ok. 317 nm (str. 92¹¹).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,2 g chlorowodoru propranololu, dodać 20 ml wody, 0,2 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD i wytrząsnąć dwukrotnie z eterem etylowym OD, porcjami po 10 ml. Warstwę wodną zachować do dalszych badań. Zebrane wyciągi eterowe przemyczać wodą do zaniku reakcji zasadowej (papierek uniwersalny), osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD, przesączyć i oddestylować. Pozostałość wysuszyć w temp. 50°C, przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg); temp. topnienia od 92°C do 96°C (str. 53¹).

3. Wyciąg wodny z p. 2 wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

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 GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: toluen OD – metanol OD (9:1)

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,5 g chlorowodoru propranololu, dodać 10 ml metanolu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść po 10 µl roztworu A oraz metanолоwych roztworów substancji porównawczej chlorowodoru propranololu OD o stężeniach: 50 mg/ml (roztwór B) i 0,5 mg/ml (roztwór B₁). Chromatogram wysuszyć w temp. 105°C i obejrzyć w nadfiolecie (254 nm), następnie spryskać roztworem aldehydu anyżowego OD i ogrzewać 15 min w temp. 105°C. 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 B₁.

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tabulettae* (str. 185^I), w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 100/min, stosując 1000 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie wg „Zawartość”; przed pomiarem przesączyć rozcieńczyć kwasem solnym (3,6 g/l) OD do uzyskania stężenia ok. 2 mg w 100 ml i zmierzyć absorbancję w maksimum przy ok. 291 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodoru propranololu (C₁₆H₂₂ClNO₂), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 206$.

Wartość Q po 30 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli 56 (str. 188^I).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 20 mg chlorowodoru propranololu, dodać 60 ml metanolu OD, wytrząsać 5 min, uzupełnić metanolem OD i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesączu metanolem OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 291 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodoru propranololu (C₁₆H₂₂ClNO₂) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 206$.

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. β-Adrenolityk; w zaburzeniach miarowości, w chorobie niedokrwiennej serca i nadciśnieniu.

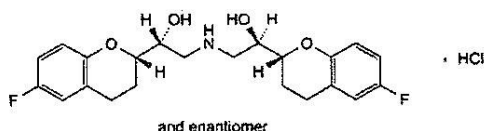
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,01 – 0,04	0,03 – 0,16
Dawko maksymalne		
Doustnie	0,08	0,48



04/2022:2775 *Relative retention with reference to nebivolol isomer 1 (retention time = about 14 min): nebivolol isomer 2 = about 1.3; impurity D (isomer 1) = about 1.9; impurity D (isomer 2) = about 2.8.*

NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE

Nebivololi hydrochloridum



$C_{22}H_{26}ClF_2NO_4$
[152520-56-4]

M_r 441.9

DEFINITION

(1*RS*)-1-[(2*RS*)-6-Fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]-2-[[[(2*RS*)-2-[(2*SR*)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]-2-hydroxyethyl]amino]ethan-1-ol hydrochloride.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white crystalline powder.

Solubility: very slightly soluble in water, sparingly soluble in methanol, very slightly soluble in heptane.

IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: nebivolol hydrochloride CRS.

B. Dissolve 20 mg in 20 mL of methanol R and add 1 mL of silver nitrate solution R1. Shake and allow to stand. A curdled, white precipitate is formed. Remove the supernatant and suspend the precipitate in 5 mL of dilute nitric acid R. The precipitate does not dissolve. Add 20 mL of ammonia R and shake well. The precipitate dissolves easily with the possible exception of a few large particles which dissolve slowly.

TESTS

Impurity D. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 20.0 mg of the substance to be examined in methanol R and dilute to 5.0 mL with the same solvent.

Reference solution (a). Dilute 3.0 mL of the test solution to 100.0 mL with methanol R. Dilute 1.0 mL of this solution to 20.0 mL with methanol R.

Reference solution (b). Dissolve the contents of a vial of nebivolol impurity D CRS in 1 mL of the test solution.

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: amylose derivative of silica gel for chiral separation R (5 μ m);
- temperature: 40 °C.

Mobile phase: diethylamine R, ethanol (96 per cent) R (0.1:99.9 V/V).

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 280 nm.

Injection: 20 μ L.

Run time: 3 times the retention time of nebivolol isomer 1.

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurity D.

System suitability: reference solution (b):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to impurity D (isomer 1) and impurity D (isomer 2).

Calculation of percentage content:

- use the concentration of nebivolol hydrochloride (both isomers) in reference solution (a).

Limit:

- impurity D: maximum 0.3 per cent for the sum of the 2 isomers.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Solvent mixture: acetonitrile R, water R (50:50 V/V).

Test solution (a). Dissolve 20.0 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 10.0 mL with the solvent mixture.

Test solution (b). Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (b). Dissolve 10.0 mg of nebivolol hydrochloride CRS in the solvent mixture and dilute to 50.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (c). Dissolve 2 mg of nebivolol for peak identification CRS (containing impurity A) in 1 mL of the solvent mixture.

Reference solution (d). Dissolve the contents of a vial of nebivolol impurity B CRS in 1 mL of reference solution (a).

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: base-deactivated end-capped phenylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m);
- temperature: 25 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: acetonitrile R, 3.4 g/L solution of tetrabutylammonium hydrogen sulfate R (5:95 V/V);
- mobile phase B: water for chromatography R, acetonitrile R (5:95 V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 18	76	24
18 - 30	76 → 65	24 → 35
30 - 45	65	35

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 280 nm.

Injection: 10 μ L of test solution (a) and reference solutions (a), (c) and (d).

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with nebivolol for peak identification CRS and the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peak due to impurity A; use the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peak due to impurity B.

Relative retention with reference to nebivolol (retention time = about 19 min): impurity A = about 0.8; impurity B = about 1.1.

System suitability: reference solution (d):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to nebivolol and impurity B.

Calculation of percentage content:

- for each impurity, use the concentration of nebivolol hydrochloride in reference solution (a).

Limits:

- **impurities A, B:** for each impurity, maximum 0.15 per cent;
- **unspecified impurities:** for each impurity, maximum 0.10 per cent;
- **total:** maximum 0.5 per cent;
- **reporting threshold:** 0.05 per cent.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 3 h.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g in a platinum crucible.

ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modifications.

Mobile phase:

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 15	74	26
15 - 20	74 → 30	26 → 70
20 - 25	30	70

Flow rate: 1.2 mL/min.

Injection: 20 µL of test solution (b) and reference solution (b).

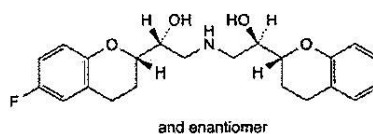
Retention time: nebivolol = about 12 minutes.

Calculate the percentage content of $C_{22}H_{26}ClF_2NO_4$ taking into account the assigned content of *nebivolol hydrochloride CRS*.

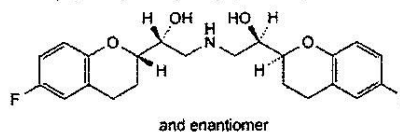
IMPURITIES

Specified impurities: A, B, D.

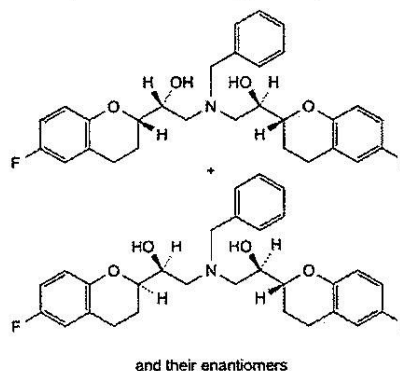
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): C.



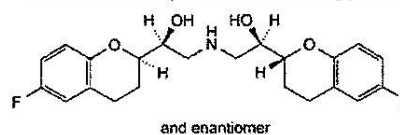
A. (1RS)-1-[(2RS)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]-2-[[[(2RS)-2-[(2SR)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]-2-hydroxyethyl]amino]ethan-1-ol],



B. (1RS,1'RS)-2,2'-azanediylbis[1-[(2SR)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]ethan-1-ol],

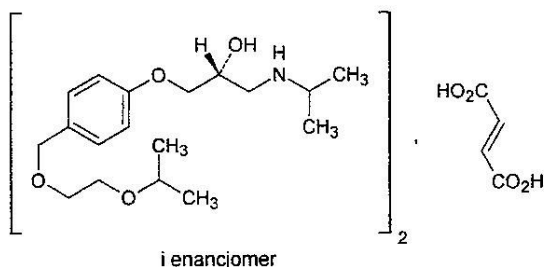


C. (1RS)-2-[benzyl[(2RS)-2-[(2RS)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]-2-hydroxyethyl]amino]-1-[(2SR)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]ethan-1-ol and (1RS)-2-[benzyl[(2SR)-2-[(2RS)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]-2-hydroxyethyl]amino]-1-[(2RS)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]ethan-1-ol,



D. (1RS)-1-[(2RS)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]-2-[[[(2SR)-2-[(2RS)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]-2-hydroxyethyl]amino]ethan-1-ol].

01/2012:1710

BISOPROLOLI FUMARAS**Bisoprololu fumaran***Bisoprolol fumarate; Bisoprolol (fumarate de)*

$C_{20}H_{26}N_2O_{12}$
[104344-23-2]

m.cz. 767

DEFINICJA

(2RS)-1-[4-[[2-(1-Metyloetoksy)etoksy]metylo]fenoksy]-3-[[1-(1-metyloetylo)amino]propan-2-olu]fumaran.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, słabo higroskopijny proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w metanolu.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: fumaran bisoprololu CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w metanolu OD, odparować i pozostałość wysuszyć w temp. 60°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa, i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD1, woda do chromatografii OD (20:80 V/V).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z bisoprololem do identyfikacji pików CSP (zawierającym zanieczyszczenia A i E) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić zawartość fiołki z bisoprololem do przydatności układu CSP (zawierającym zanieczyszczenie G) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 µm);
- temperatura: 20 ± 2°C.
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: kwas fosforowy OD (10 g/L);
- faza ruchoma B: roztwór (10 g/L) kwasu fosforowego OD w acetonitrylu OD1;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 4	95	5
4 – 8	95 → 80	5 → 20
8 – 15	80	20
15 – 34	80 → 20	20 → 80
34 – 36	20	80

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 225 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików kwasu fumarowego i zanieczyszczeń A i E użyć chromatogramu dostarczonego z bisoprololem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b); do identyfikacji pików zanieczyszczenia G użyć chromatogramu dostarczonego z bisoprololem do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Retencja względna w porównaniu z bisoprololem (czas retencji = ok. 18 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,5; zanieczyszczenie G = ok. 1,1; zanieczyszczenie E = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 2,5, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia G i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików bisoprololu.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie G: nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- zanieczyszczenie E: nie więcej niż powierzchnia pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%); pominąć pik kwasu fumarowego.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 1,000 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 50 mL bezwodnego 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 38,35 mg fumaranu bisoprololu ($C_{20}H_{26}N_2O_{12}$).

PRZECHOWYWANIE

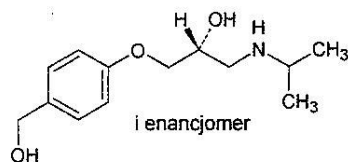
W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

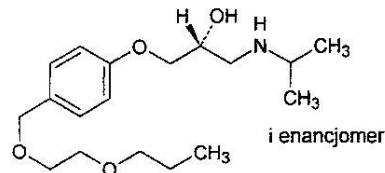
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, E, G.

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 iden-

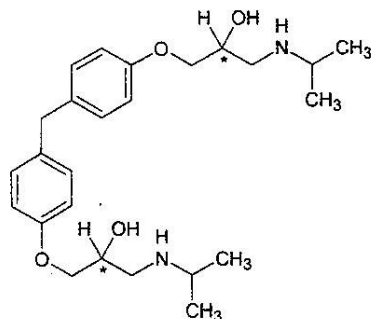
fikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. *Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*: B, C, D, E, K, L, N, Q, R, S, T, U.



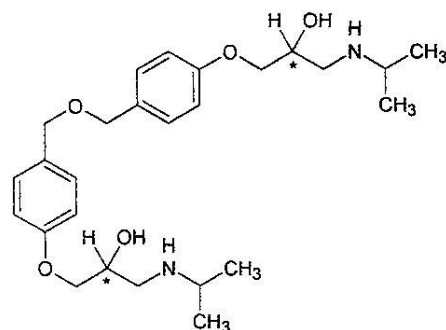
A. (2R)-1-(4-hydroksymetylofenoksy)-3-izopropyloamino-2-propan-2-ol,



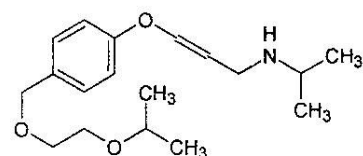
B. (2R)-1-izopropyloamino-3-[4-(2-propoksyetoksymetylo)fenoksy]propan-2-ol,



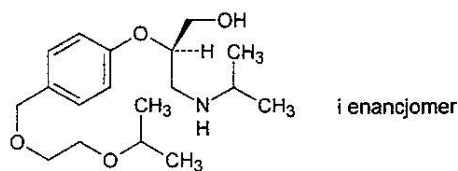
C. 1-[4-[4-(2-hydroksy-3-izopropyloaminopropoksy)benzylo]fenoksy]-3-izopropyloaminopropan-2-ol,



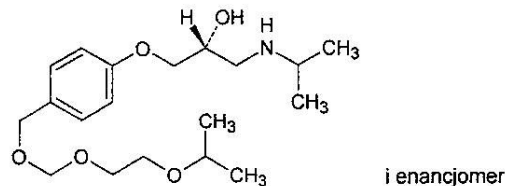
D. 1-[4-[4-(2-hydroksy-3-izopropyloaminopropoksy)benzyloksymetylo]fenoksy]-3-izopropyloaminopropan-2-ol,



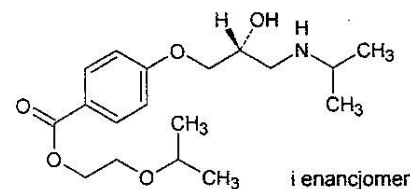
E. (EZ)-[3-[4-(2-izopropoksyetoksymetylo)fenoksy]allilo]-izopropyloamina,



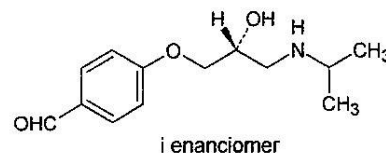
F. (2R)-2-[4-(2-izopropoksyetoksymetylo)fenoksy]-3-izopropyloaminopropan-2-ol,



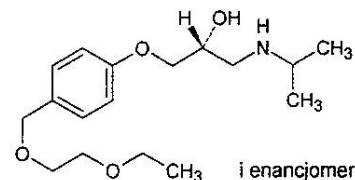
G. (2R)-1-[4-[[4-(2-izopropoksyetoksymetylo)metoksy]metylo]fenoksy]-3-izopropyloaminopropan-2-ol,



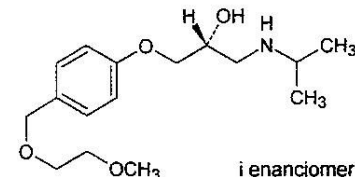
K. 2-izopropoksyetylu 4-[[4-(2R)-2-hydroksy-3-(izopropyloamino)propylo]oksy]benzoates,



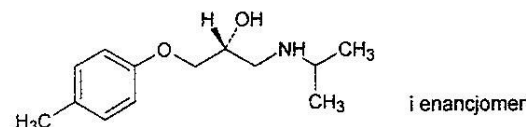
L. 4-[[4-(2R)-2-hydroksy-3-(izopropyloamino)propylo]oksy]benzaldehyd,



N. (2R)-1-[4-[(2-etoksyetoksymetylo)fenoksy]-3-izopropyloaminopropan-2-ol,



Q. (2R)-1-(izopropyloamino)-3-[4-(2-metoksyetoksymetylo)fenoksy]propan-2-ol,

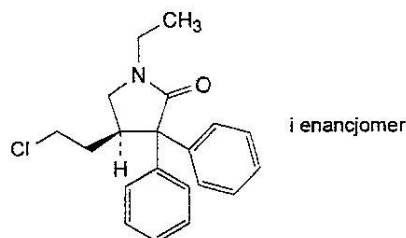


R. (2R)-1-(izopropyloamino)-3-(4-metylofenoksy)propan-2-ol,

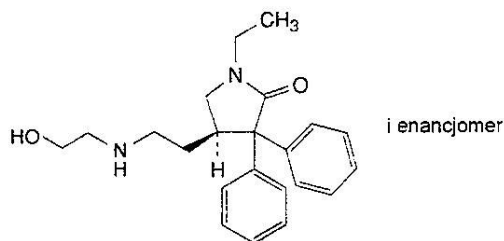
kwasy solnego (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (96%) OD. Miareczkować potencjometrycznie (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 41,50 mg chlorowodoru doksapramu ($C_{24}H_{31}ClN_2O_2$).

ZANIECZYSZCZENIA



A. (4RS)-4-(2-chloroetylo)-1-etylo-3,3-difenylpiperolidyn-2-on,



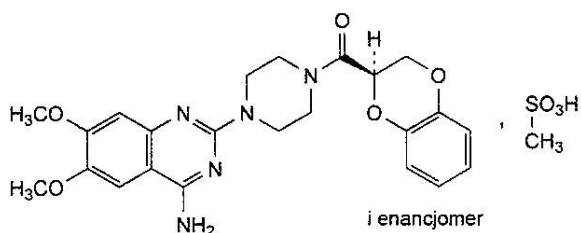
B. (4RS)-1-etylo-4-[2-[(2-hydroksyetylo)amino]etylo]-3,3-difenylpiperolidyn-2-on.

07/2013:2125

DOXAZOSINI MESILAS

Doksazosyny mezyłan

Doxazosin mesilate; Doxazosine (mésilate de)



$C_{24}H_{29}N_5O_8S$
[77883-43-3]

m.cz. 547,6

DEFINICJA

1-(4-Amino-6,7-dimetoksychinazolin-2-yl)-4-[(2RS)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-ylkarbonylo]piperazyne metanosulfonian.

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

WYTWARZANIE

Uznaje się, że estry alkilosulfonowe są genotoksyczne i stanowią potencjalne zanieczyszczenia mezyłanu doksazosyny. Proces wytwarzania powinien zostać opracowany biorąc pod uwagę zasady zarządzania ryzykiem związanym z jakością, z uwzględnieniem jakości materiałów wyjściowych, możliwości procesu

i jego walidacji. Jako pomoc dla wytwórców dostępne są metody ogólne 2.5.37. Metylu, etylu i izopropylu metanosulfonian w kwasie metanosulfonowym, 2.5.38. Metylu, etylu i izopropylu metanosulfonian w substancjach czynnych i 2.5.39. Chlorek metanosulfonowy w kwasie metanosulfonowym.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w mieszaninie 15 objętości wody i 35 objętości tetrahydrofuranu, trudno rozpuszczalna w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w acetonie.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9), niektóre postacie mogą być higroskopijne.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: mezyłan doksazosyny CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, zmieszać oddzielnie 1 część substancji badanej i 1 część substancji porównawczej z 10 częściami bezwodnego etanolu OD, i doprowadzić do wrzenia. Kontynuować ogrzewanie zawiesiny ok. 3 h pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzić i przesączyć. Zarejestrować nowe widma, używając uprzednio wysuszonych pozostałości na sączkach.

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ₆ (2.2.2., metoda II).

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w mieszaninie 15 mL wody OD i 35 mL tetrahydrofuranu OD.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w 5 mL fazy ruchomej B, dodając wodę OD, i uzupełnić wodą OD do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 5,0 mL roztworu badanego wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu wodą OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg doksazosyny zanieczyszczenia D CSP i 5 mg doksazosyny zanieczyszczenia F CSP w 5 mL fazy ruchomej B, dodając wodę OD, i uzupełnić wodą OD do 50,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL tego roztworu wodą OD do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 5,0 mL roztworu porównawczego (a) wodą OD do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 25,0 mg mezyłanu doksazosyny CSP w 5 mL fazy ruchomej B, dodając wodę OD, i uzupełnić wodą OD do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, deaktywowany dla zasad OD (5 µm);
- temperatura: 35°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: kwas fosforowy OD (10 g/L);
- faza ruchoma B: roztwór (10 g/L) kwasu fosforowego OD w acetonitrylu ODI;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 5	90	10
5 – 40	90 → 50	10 → 50
40 – 45	50	50

Szybkość przepływu: 0,8 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

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

Retencja względna w porównaniu z doksazosyną (czas retencji = ok. 30 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,5; zanieczyszczenie F = ok. 0,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielnosć: nie mniej niż 4,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń D i F.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%).

Woda (2.5.12): nie więcej niż 1,5%; do wykonania badania użyć 0,500 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 substancji pokrewnych z następującą zmianą.

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (d).

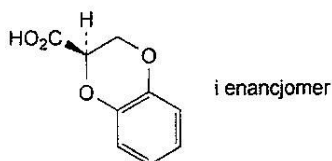
Obliczyć procentową zawartość mezylanu doksazosyny ($C_{24}H_{29}N_5O_8S$) z chromatogramu roztworu porównawczego (d) i podanej zawartości mezylanu doksazosyny CSP.

PRZECHOWYWANIE

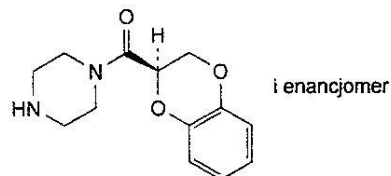
W hermetycznym pojemniku.

ZANIECZYSZCZENIA

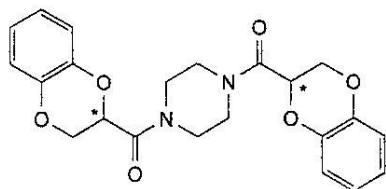
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora 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, B, C, D, E, F, G, H.



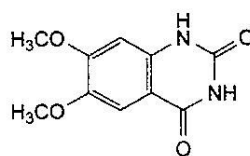
A. kwas (2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyno-2-karboksylowy,



B. 1-[(2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-yl]karbonylo]-piperazyna,



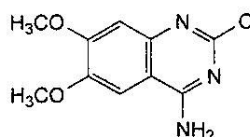
C. 1,4-bis(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-yl)karbonylo]-piperazyna,



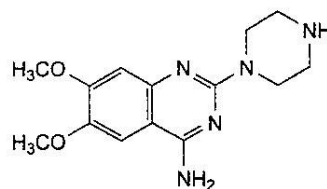
D. 6,7-dimetoksychinazolino-2,4(1H,3H)-dion,



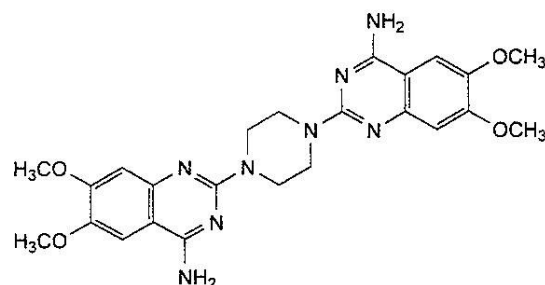
E. 2,4-dichloro-6,7-dimetoksychinazolina,



F. 2-chloro-6,7-dimetoksychinazolino-4-amina,



G. 6,7-dimetoksy-2-(piperazyn-1-ylo)chinazolino-4-amina,



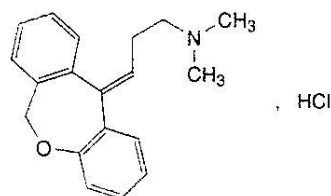
H. 2,2'-(piperazyno-1,4-diyl)bis(6,7-dimetoksychinazolino-4-amina).

01/2017:1096

DOXEPINI HYDROCHLORIDUM

Doksepiny chlorowoderek

Doxepin hydrochloride; Doxépine (chlorhydrate de)



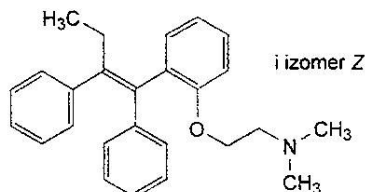
$C_{19}H_{22}ClNO$
[1229-29-4]

m.cz. 315,8

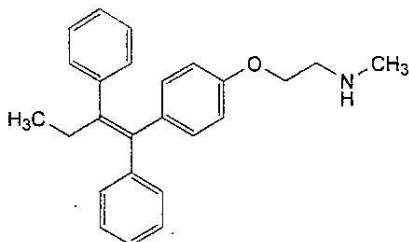
01/2017:2131



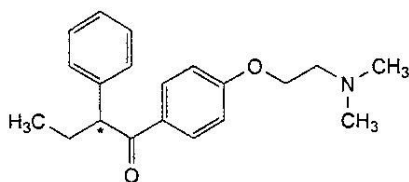
D. 2-[4-[(EZ)-1,2-difenyloprop-1-en-1-yl]fenoksy]-N,N-dimetyloetan-1-amina,



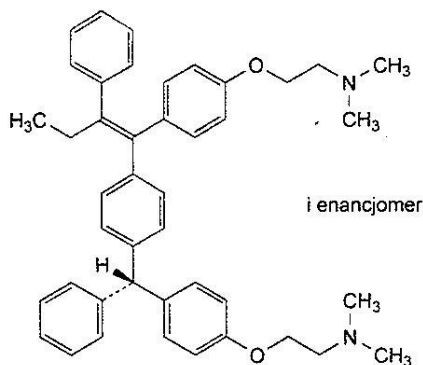
E. 2-[2-[(EZ)-1,2-difenylobut-1-en-1-yl]fenoksy]-N,N-dimetyloetan-1-amina,



F. 2-[4-[(Z)-1,2-difenylobut-1-en-1-yl]fenoksy]-N-metyloetan-1-amina,



G. 1-[4-[2-(dimetyloamino)etoksy]fenylo]-2-fenylobutan-1-on,

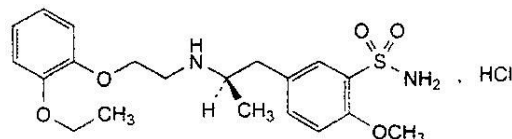


H. 2-[4-[(RS)-[4-[(Z)-1-[4-[2-(dimetyloamino)etoksy]fenylo]-2-fenylobut-1-en-1-yl]fenylo](fenylo)metylo]fenoksy]-N,N-dimetyloetan-1-amina.

TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM

Tamsulosyny chlorowodorek

Tamsulosin hydrochloride; Tamsulosine (chlorhydrate de)



$C_{20}H_{29}ClN_2O_3S$
[106463-17-6]

m.cz. 445,0

DEFINICJA

5-[(2R)-2-[[2-(2-Etoksyfenoksy)etylo]amino]propylo]-2-metoksybenzenosulfonamidu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w kwasie mrówkowym, trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

Temperatura topnienia: ok. 230°C.

TOŻSAMOŚĆ

Wykonać badania A, C, D lub badania A, B, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek tamsulosyny CSP.

B. Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -20,5 do -17,5 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić, ogrzewając, 0,15 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

C. Czystość enancjomeryczna (patrz „Badania”).

D. Rozpuścić, ogrzewając, 0,75 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Odmierzyć 5 mL roztworu i ochłodzić w łaźni z lodem. Dodać 3 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD i wytrząsnąć. Pozostawić 30 min w temperaturze pokojowej i przesać. Przesącz wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Substancje pokrewne

A. Zanieczyszczenia wymywane przed tamsulosyną. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg 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 4 mg tamsulosyny zanieczyszczenia D CSP i 4 mg substancji badanej w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 4 mg tamsulosyny zanieczyszczenia H CSP i 4 mg substancji badanej w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktaedecylosililowymi OD (5 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma: rozpuścić 3,0 g wodorotlenku sodu OD w mieszaninie 8,7 mL kwasu nadchlorowego OD i 1,9 L wody OD; doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM do pH 2,0 i uzupełnić wodą OD do 2 L; do 1,4 L tego roztworu dodać 600 mL acetonitrylu OD.

Szybkość przepływu: 1,3 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 225 nm.

Wprowadzenie: 10 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (a) i (b).

Czas analizy: 1,5-krotność czasu retencji tamsulosyny (czas retencji = ok. 6 min).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 6 pomiędzy pikami zanieczyszczenia D i tamsulosyny.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

B. Zanieczyszczenia wymywane po tamsulosynie. Chromatografia cieczowa (2.2.29) jak podano w badaniu A z następującymi zmianami.

Faza ruchoma: rozpuścić 3,0 g wodorotlenku sodu OD w mieszaninie 8,7 mL kwasu nadchlorowego OD i 1,9 L wody OD; doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM do pH 2,0 i uzupełnić wodą OD do 2 L; dodać 2 L acetonitrylu OD.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

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

Czas analizy: 5-krotność czasu retencji tamsulosyny (czas retencji = ok. 2,5 min).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2 pomiędzy pikami tamsulosyny i zanieczyszczenia H.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń wymywanych przed tamsulosyną w badaniu A i po tamsulosynie w badaniu B: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Czystość enancjomeryczna. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg racematu tamsulosyny CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu metanolem OD do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy AD do rozdzielania związków chiralnych OD;
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma: dietyloamina OD, metanol OD, bezwodny etanol OD, heksan OD (1:150:200:650 V/V/V/V).

Szybkość przepływu: 0,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 225 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z tamsulosyną (czas retencji = ok. 14 min): zanieczyszczenie G = ok. 0,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2 pomiędzy pikami zanieczyszczenia G i tamsulosyny.

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie G: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%).

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

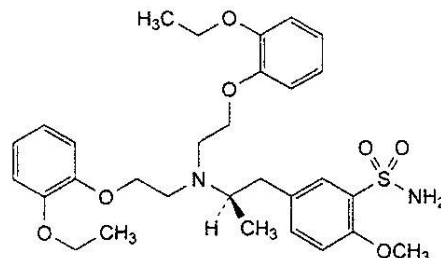
Rozpuścić 0,350 g substancji badanej w 5,0 mL bezwodnego kwasu mrówkowego OD, dodać 75 mL mieszaniny 2 objętości bezwodnika kwasu octowego OD i 3 objętości lodowatego kwasu octowego OD. Miareczkować natychmiast kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20). Wykonać ślepą próbę.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 44,50 mg chlorowodoru tamsulosyny (C₂₀H₂₉ClN₂O₅S).

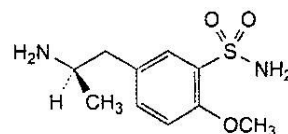
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: 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): A, B, C, D, E, F, H, I.



A. 5-[(2R)-2-[bis[2-(2-etoksyfenoksy)etylo]amino]propylo]-2-metoksybenzenosulfonamid,



B. 5-[(2R)-2-aminopropylo]-2-metoksybenzenosulfonamid,