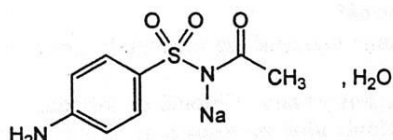


SULFACETAMIDUM NATRICUM SULFACETAMID SODOWY

Sulfacetamide sodium, Sulfacétamide sodique

Nazwa chemiczna: N-[(4-Aminofenylo)sulfonyl]acetamid sodowy, jednowodny



$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$

m.cz. 254,24

Zawartość sulfacetamidu sodowego, 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.

Rozpuszczalność. Substancja łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo trudno 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 8,0 do 9,5 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w mieszaninie (2:1) wody z buforem fosforanowym o pH 7,0 OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 255 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 690) (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 1 g substancji w 10 ml wody, dodać 2 ml kwasu octowego (311 g/l) OD i przesączyć, osad przemyć ochłodzoną wodą i suszyć 4 h; temp. topnienia od 179°C do 183°C (str. 53^l).

2. Rozpuścić 50 mg substancji w 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 2 ml odczynnika Ehrlicha OD; powstaje pomarańczowy osad.

3. Substancja wykazuje reakcje na sól (str. 38^l).

Czystość

1. Rozpuścić 0,50 g substancji w wodzie i uzupełnić do 10,0 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZZ 4 (metoda II) (str. 61^l).

2. Chlorków nie więcej niż 0,025%; do wykonania próby użyć 0,20 g substancji, rozpuścić w 9,5 ml wody, dodać 0,5 ml kwasu azotowego (287 g/l) OD, zmieszać, przesączyć i wykonać próbę z 2 ml przesączu (str. 41^l).

3. Siarczanów nie więcej niż 0,04%; do wykonania próby użyć 0,25 g substancji, rozpuścić w 9,5 ml wody, dodać 0,5 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, zmieszać, przesączyć i wykonać próbę z 5 ml przesączu (str. 41^{ll}).

4. 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}).

5. Żelaza nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby rozetrzeć 0,4 g substancji z 0,4 g bezwodnego węgla sodu OD i lekko wyprażyć. Stop rozpuścić w 5 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 35 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 1 ml przesączu (str. 42^{ll}).

6. Wody nie mniej niż 6,0% i nie więcej niż 8,0%; do wykonania oznaczenia odczynnikiem K. Fischera OD użyć ok. 0,2 g substancji (str. 47^{ll}).

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F₂₅₄ OD

Faza ruchoma: butan-1-ol OD – etanol (760 g/l) OD – woda – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (10:5:5:2)

Nanieść po 5 µl roztworów substancji o stężeniu 0,10 g/ml (roztwór A), sulfanilamidu OD o stężeniach: 0,50 mg/ml (roztwór B) i 0,25 mg/ml (roztwór B₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm), a następnie wywołać roztworem 0,2 g 4-dimetyloaminobenzaldehydu OD w 10 ml mieszaniny 4,5 ml wody z 5,5 ml kwasu solnego (425 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, żadna z nich nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu B i tylko jedna plama na chromatogramie roztworu A, poza plamą główną, może być większa i intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji, rozpuścić w mieszaninie 25 ml kwasu solnego (425 g/l) OD z 25 ml wody, ochłodzić do temp. 15°C i miareczkować potencjometrycznie roztworem azotynu sodu (0,1 mol/l) RM (str. 90^l), używając elektrody platynowej i grafitowej.

1 ml roztworu azotynu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 23,62 mg bezwodnego sulfacetamidu sodowego (C₈H₉N₂NaO₃S).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Bakteriostatyczne; w zapaleniu spojówek.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie (krople do oczu)		20,0%
Dawki maksymalne		
Zewnętrznie (krople do oczu)		20,0%

SULFACETAMIDI NATRICI GUTTAE OPHTHALMICAЕ

KROPLE DO OCZU Z SULFACETAMIDEM SODOWYM

Preparat jest jałowym roztworem sulfacetamidu sodowego w wodzie do przyrządzania kropli do oczu. Zawartość sulfacetamidu sodowego ($C_8H_9N_2NaO_3S$, H_2O – m.c.z. 254,24) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Ophthalmica* (str. 175¹).

Postać i właściwości. Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn.

pH preparatu od 7,0 do 8,5 (str. 58¹).

Tożsamość

1. Rozcieńczyć preparat buforem cytrynianowo-fosforanowym o pH 7,0 OD do stężenia 10 μ g/ml i zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 255 nm (str. 92¹¹).

2. Do objętości preparatu, odpowiadającej 0,5 g sulfacetamidu sodowego, dodać mieszając, kwasu octowego (311 g/l) OD do uzyskania pH od 4,0 do 5,0 (papierek uniwersalny). Osad odsączyć, przemyć wodą i suszyć 4 h w temp. 105°C; temp. topnienia od 182°C do 185°C (str. 53¹).

3. Rozpuścić 10 mg osadu z p. 2 w 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 10 ml wody i 2 ml świeżo przygotowanego roztworu azotynu sodu (100 g/l) OD. Po 2 min dodać 1 ml świeżo przygotowanego roztworu 2-naftolu (50 g/l) OD; powstaje pomarańczowy lub czerwony osad.

4. Preparat wykazuje reakcje na sól (str. 38¹).

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

Czystość

1. Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 4 (metoda II) (str. 61¹).

2. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy $HF_{25,4}$ OD

Faza ruchoma: butan-1-ol OD – etanol (760 g/l) OD – woda – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (10:5:5:2); mieszaninę rozpuszczalników wytrząsnąć i po rozdzieleniu warstw użyć przesączonej warstwy górnej

Objętość preparatu, odpowiadającą 0,4 g sulfacetamidu sodowego, uzupełnić wodą do 10,0 ml (roztwór A).

Nanieść po 10 μ l roztworu A i wodnych roztworów substancji porównawczych: sulfacetamidu sodowego OD o stężeniu 40 mg/ml (roztwór B) oraz sulfanilamidu OD o stężeniach 0,2 mg/ml (roztwór C) i 0,6 mg/ml (roztwór C₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, ogrzewać 10 min w temp. 105°C, ochłodzić i spryskać roztworem 4-dimetyloaminobenzaldehydu w kwasie solnym (25 g/l) 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 C₁. Suma zanieczyszczeń, oceniona na podstawie chromatogramu roztworów C i C₁, nie powinna być większa niż 1,5%.

Zawartość

Odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 0,5 g sulfacetamidu sodowego, dodać 75 ml wody, 10 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 3 g bromku potasu OD, oziębic w wodzie z lodem i miareczkować potencjometrycznie roztworem azotynu sodu (0,1 mol/l) RM (str. 90¹).

1 ml roztworu azotynu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 25,42 mg sulfacetamidu sodowego ($C_8H_9N_2NaO_3S$, H_2O).

Obliczyć zawartość sulfacetamidu sodowego ($C_8H_9N_2NaO_3S$, H_2O) w preparacie.

Jałowość

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

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Bakteriostatyczne; w zapaleniu spojówek.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie		20,0%
Dawki maksymalne		
Zewnętrznie		20,0%

SULFACETAMIDUM NATRICUM

Zawartość wg FP IV

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, rozpuścić w 10 ml 25% kwasu solnego, dodać 10 ml 80% kwasu octowego, 5 ml roztworu bromku potasu (200 g/l) i (mieszając) 30,0 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM. Kolbę zamknąć i pozostawić 5 min. w ciemnym miejscu. Następnie dodać 0,5g jodku potasu, kolbę ponownie zamknąć, zawartość wymieszać i po upływie 1 min. miareczkować roztworem tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM wobec skrobi.

1 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM odpowiada 0,005911g bezwodnego sulfacetamidu sodowego ($C_8H_9N_2NaO_3S$).

Preparaty gotowe: *Sulfacetamidum* – krople oczne, *Sulfanizolon* – krople oczne złożone (z dodatkiem octanu prednizolonu).

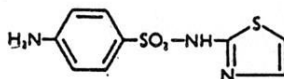
FP IV

Sulfathiazolum[□]

Sulfatiazol

Sulfathiazol.

Syn.: 2-Sulfanilamidotiazol.



$C_9H_8N_2O_2S_2$

M. cz. 255,32

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

Postać i właściwości. Białe lub żółtawe kryształy, proszek lub granulki, bez zapachu i prawie bez smaku. Na świetle powoli ciemnieje.

pH przeczyszczonego, otrzymanego po wytrząśnięciu 1,0 g substancji z 10 ml wody, 6,0—7,5.

Temperatura topnienia. 199—203°.

Rozpuszczalność. Substancja bardzo łatwo rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków i węglanów potasowców, amoniaku i rozcieńczonych kwasach nieorganicznych, słabo rozpuszcza się w acetonie, trudno rozpuszcza się w etanolu 95°, bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, praktycznie nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze.

Zawartość

1. Odważyć dokładnie około 0,5 g substancji, rozpuścić w 50 ml wody i 7 ml 25% kwasu solnego, oziębić, dodać około 25 g drobno potłuczonego lodu i miareczkować powoli 0,1M roztworem azotynu sodowego do chwili, gdy kropla roztworu zabarwi papierkę jodskrobiową na niebiesko; koniec miareczkowania stwierdzamy, gdy następną kroplą, pobraną po upływie minuty, da również niebieskie zabarwienie.

Oznaczenie można również wykonać metodą elektrometryczną.

1 ml 0,1M roztworu azotynu sodowego odpowiada 0,02553 g sulfatiazolu ($C_9H_8N_2O_2S_2$).

2. Odważyć dokładnie około 0,1 g substancji do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, rozpuścić w 10 ml 25% kwasu solnego, dodać 10 ml 80% kwasu octowego, 1 g bromku potasowego i ciągle mieszając 30,0 ml 0,1n roztworu bromianu potasowego. Po 5 minutach dodać 0,5 g jodku potasowego i następnie po minucie miareczkować 0,1n roztworem tiosiarczanu sodowego wobec skrobi.

1 ml 0,1n roztworu bromianu potasowego odpowiada 0,004255 g sulfatiazolu ($C_9H_8N_2O_2S_2$).

Przechowywanie. W naczyniach szczelnie zamkniętych. Chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie lub zastosowanie. Przeciwbakteryjny.

Dawki zwykle stosowane

-Doustnie, pierwsza dawka 2,0, następne po 1,0 co 2—4 godz.

Dawki maksymalne

Dobowa

-Doustnie-

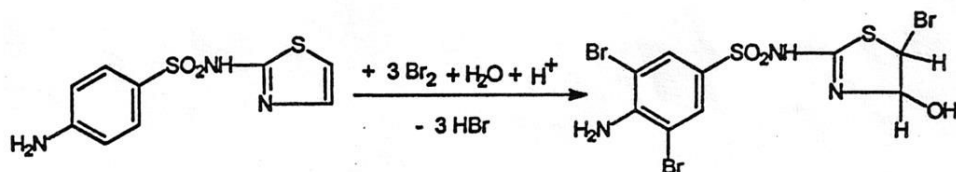
8,0

Zewnętrznie maść 10%—20%.

Uzupełnienie:

Zastosowanie. Wyłącznie zewnętrznie.

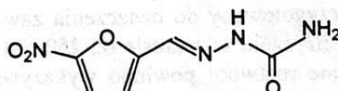
Preparaty gotowe: *Sulfarinol* - krople oczne złożone (z azotanem nafazolin); *Argosulfan* - krem zawierający sól srebrową sulfatiazolu (Sulfathiazole silver).



NITROFURALUM NITROFURAL

Nitrofurale

Nazwa chemiczna: 5-Nitro-2-furaldehydu semikarbazon



$C_6H_6N_4O_4$

m.cz. 198,14

Zawartość nitrofurale, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 97,0% i większa niż 102,0%.

Postać i właściwości. Jasnożółty, drobnokrystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 236°C do 241°C (str. 53^l).

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

pH przesącza, otrzymanego po wytrząsaniu 5 min 0,1 g substancji z 10 ml wody, od 6,0 do 7,0 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 250 nm do 450 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 263 nm i ok. 375 nm oraz minimum przy ok. 306 nm (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 10 mg substancji w 10 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD; powstaje ciemnopomarańczowe zabarwienie.

2. Rozpuścić 1 mg substancji w 1 ml dimetyloformamidu OD, dodać 0,05 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (56 g/l) OD; powstaje ciemnoczerwone zabarwienie.

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

Czystość

1. Wytrząsać 2 min 0,5 g substancji z 10 ml wody i przesączyć. Do przesącza dodać 2 ml odczynnika Fehlinga OD, doprowadzić do wrzenia i pozostawić 1 h; czerwono-brunatne zabarwienie roztworu zmienia się w zielone, nie powinien powstać pomarańczowoczerwony osad (semikarbazyny).

2. 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}).

3. Strata masy po suszeniu 3 h nie większa 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: toluen OD – 1,4-dioksan OD (19:1)

Nanieść po 10 µl roztworów w mieszaninie (1:1) dimetyloformamidu OD z acetonem OD: substancji o stężeniu 10 mg/ml (roztwór A) i substancji porównawczej nitrofurale OD o stężeniu 10 mg/ml (roztwór B) oraz 5-nitrofurfurylidenoazyny OD o stężeniu 20 µg/ml (roztwór C) i dioktanu nitrofurale OD o stężeniu 0,1 mg/ml (roztwór D).

Chromatogram suszyć 5 min w temp. 105°C i wywołać roztworem chlorowodoru fenylhydrazyny OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, odpowiadające położeniu plamom na chromatogramach roztworów C i D, nie powinny być od nich większe ani intensywniejsze (odpowiednio 0,2%, 1,0%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 60 mg substancji, rozpuścić w 20 ml dimetyloformamidu OD i uzupełnić wodą do 500,0 ml; rozcieńczyć 5,0 ml roztworu do 100,0 ml wodą. Zmierzyć absorbancję rozcieńczonego roztworu w maksimum przy ok. 375 nm.

Obliczyć zawartość nitrofurale ($C_6H_6N_4O_4$), przyjmując absorbowność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 822$.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbakteryjne; w zapaleniu jamy ustnej i gardła; *w zapaleniu skóry.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Do ssania	0,005	0,02
Zewnętrznie (maść lub zasyпка)*		0,2%

NITROFURALI DULCITABULETTAE

TABLETKI DO SSANIA NITROFURALU

Preparatem są tabletki do ssania z nitrofuralem ($C_6H_6N_4O_4$ – m.cz. 198,14), 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. 183^{II}).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek odpowiadającą ok. 5 mg nitrofuralu do kolby miarowej poj. 100 ml, zawierającej 1 ml wody, dodać 20 ml dimetyloformamidu OD, wytrząsać 5 min, uzupełnić wodą i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesącza wodą do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 375 nm.

Obliczyć zawartość nitrofuralu ($C_6H_6N_4O_4$) w tablecie, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 822$.

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. Przeciwbakteryjne; w zapaleniu jamy ustnej i gardła.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Do ssania	0,005	0,02

NITROFURALI PULVIS

PROSZEK Z NITROFURALEM

Preparatem jest proszek z nitrofuralem ($C_6H_6N_4O_4$ – m.cz. 198,14), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Pulveres* (str. 176^{II}).

Postać i właściwości. Miałko sproszkowany (sito 0,16 mm), prawie biały proszek.

pH przesącza, otrzymanego po wytrząsaniu 5 min 0,1 g preparatu z 10 ml wody, od 6,5 do 7,4 (str. 58^I).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 3 mg nitrofuralu, dodać 5 ml dimetyloformamidu OD, wytrząsać 10 min i uzupełnić wodą. Uzupełnić 2,0 ml roztworu wodą do 10,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 375 nm.

Obliczyć zawartość nitrofuralu ($C_6H_6N_4O_4$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 822$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła i wilgoci.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbakteryjne; w zapaleniu skóry.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie		0,2%

Dawki maksymalne	
Zewnętrznie	0,2%

NITROFURALI UNGUENTUM

MAŚĆ Z NITROFURALEM

Preparatem jest maść z nitrofuralem ($C_6H_6N_4O_4$ – m.cz. 198,14), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Unguenta* (str. 190^I).

Postać i właściwości. Żółta maść.

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 250 nm do 450 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 270 nm i ok. 385 nm oraz minimum przy ok. 318 nm (str. 92^{II}).

2. Do masy preparatu, odpowiadającej 1 mg nitrofuralu, dodać 1 ml dimetyloformamidu OD, wytrząsać 5 min i dodać 0,05 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (56 g/l) OD; powstaje ciemnoczerwone zabarwienie.

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 6 mg nitrofuralu, przenieść ilościowo 25 ml chloroformu OD do kolby miarowej poj. 100 ml i uzupełnić dimetyloformamidem OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 385 nm, stosując jako odnośnik mieszaninę (24:1) dimetyloformamidu OD z chloroformem OD.

Obliczyć zawartość nitrofuralu ($C_6H_6N_4O_4$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 934$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła i wilgoci.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbakteryjne; w zapaleniu skóry.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie		0,2%

Dawki maksymalne	
Zewnętrznie	0,2%

- C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. benzoesu metronidazolu.
- D. Do ok. 10 mg substancji badanej dodać ok. 10 mg proszku cynku OD, 1 mL wody OD i 0,3 mL kwasu solnego OD. Ogrzewać 5 min na łaźni wodnej i ochłodzić. Roztwór wykazuje reakcję na pierwszorzędowe aminy aromatyczne (2.3.1).

BADANIA

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZZ₃ (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w dimetyloformamidzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Kwasowość. Rozpuścić 2,0 g substancji badanej w mieszaninie 20 mL dimetyloformamidu OD i 20 mL wody OD, uprzednio zobojętnionej kwasem solnym (0,02 mol/L) RM lub roztworem wodorotlenku sodu (0,02 mol/L) RM przy użyciu 0,2 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Do zmiany zabarwienia wskaźnika zużywa się nie więcej niż 0,25 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,02 mol/L) RM.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: faza ruchoma B, faza ruchoma A (45:55 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg metronidazolu CSP (zanieczyszczenie A), 5,0 mg metronidazolu zanieczyszczenia A CSP (zanieczyszczenie B) i 5,0 mg kwasu benzoowego CSP (zanieczyszczenie C) w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami diizobutylooktadecylosililowymi OD (5 µm), powierzchnia właściwa 180 m²/g, wielkość porów 8 nm, udział węgla 10%.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: roztwór diwodorofosforanu potasu OD (1,5 g/L) doprowadzony kwasem fosforowym OD do pH 3,2;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 5	80	20
5 - 15	80 → 55	20 → 45
15 - 40	55	45

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 235 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z benzoesanem metronidazolu (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,17; zanieczyszczenie A = ok. 0,20; zanieczyszczenie C = ok. 0,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i B.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, C: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);

- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,1-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,01%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 h w suszarce w temp. 80°C.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 50 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

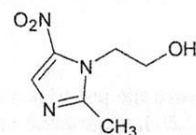
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 27,53 mg benzoesu metronidazolu (C₁₃H₁₃N₃O₄).

PRZECHOWYWANIE

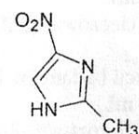
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

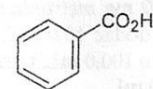
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.



A. 2-(2-metylo-5-nitro-1H-imidazol-1-ilo)etanol (metronidazol),



B. 2-metylo-4-nitroimidazol,



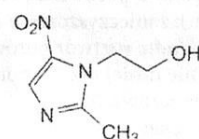
C. kwas benzenokarboksylowy (kwas benzoesowy).

01/2017:0675

METRONIDAZOLUM

Metronidazol

Metronidazole; Métronidazole



C₆H₉N₃O₃
[443-48-1]

m.cz. 171,2

DEFINICJA

2-(2-Metylo-5-nitro-1H-imidazol-1-ilo)etanol.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawy, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: C.

Tożsamość druga: A, B, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 159°C do 163°C.

B. Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w kwasie solnym (0,1 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwasem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do 100,0 mL. Roztwór badany spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm (2.2.25) wykazuje maksimum absorpcji przy 277 nm i minimum absorpcji przy 240 nm. Absorbancja właściwa w maksimum wynosi od 365 do 395.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki.

Porównanie: metronidazol CSP.

D. Do ok. 10 mg substancji badanej dodać ok. 10 mg proszku cynku OD, 1 mL wody OD i 0,25 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD. Ogrzewać na łaźni wodnej 5 min. Ochłodzić. Roztwór wykazuje reakcję na pierwszorzędowe aminy aromatyczne (2.3.1).

BADANIA

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZZ₆ (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w kwasie solnym (1 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwasem do 20 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory chroniąc od światła.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,05 g substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg metronidazolu zanieczyszczenia A CSP w fazie ruchomej, dodać 10,0 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: zmieszać 30 objętości metanolu OD i 70 objętości roztworu diwodorofosforanu potasu OD (1,36 g/L).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 315 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji metronidazolu.

Retencja względna w porównaniu z metronidazolem (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

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

Wartości graniczne:

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

- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,1-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,01%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 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

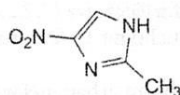
Rozpuścić 0,150 g substancji badanej w 50 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 17,12 mg metronidazolu (C₆H₉N₃O₃).

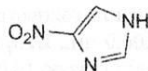
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

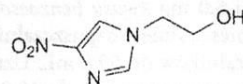
ZANIECZYSZCZENIA



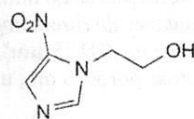
A. 2-metylo-4-nitroimidazol,



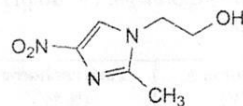
B. 4-nitroimidazol,



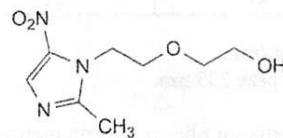
C. 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-ilo)etanol,



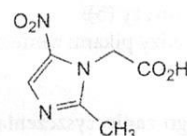
D. 2-(5-nitro-1H-imidazol-1-ilo)etanol,



E. 2-(2-metylo-4-nitro-1H-imidazol-1-ilo)etanol,



F. 2-[2-(2-metylo-5-nitro-1H-imidazol-1-ilo)etoksy]etanol,



G. kwas 2-(2-metylo-5-nitro-1H-imidazol-1-ilo)octowy.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,6%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne

TAMC: kryterium akceptacji 10^3 CFU/g (2.6.12).

TYMC: kryterium akceptacji 10^2 CFU/g (2.6.12).

Nieobecność *Escherichia coli* (2.6.13).

Nieobecność *Salmonella* (2.6.13).

01/2010:1342

zmieniona (6.8)

MAYDIS OLEUM RAFFINATUM

Olej kukurydziany oczyszczony

Maize oil, refined; Maïs (huile de) raffinée

DEFINICJA

Olej tłusty otrzymany z nasion *Zea mays* L. przez wytłaczanie lub przez ekstrakcję. Olej jest następnie oczyszczany.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: przezroczysty, jasnożółty lub żółty olej.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, w etanolu (96%), miesza się z eterem naftowym (temperatura wrzenia 40–60°C) i z chlorkiem metylenu.

Gęstość względna: ok. 0,920.

Współczynnik załamania światła: ok. 1,474.

TOŻSAMOŚĆ

A. Określanie tożsamości olejów tłustych metodą chromatografii cienkowarstwowej (2.3.2).

Wyniki: chromatogram roztworu badanego jest zgodny z chromatogramem roztworu porównawczego.

B. Skład kwasów tłuszczowych (patrz „Badania”).

BADANIA

Liczba kwasowa (2.5.1): nie więcej niż 0,5; lub nie więcej niż 0,3; jeżeli substancja jest przeznaczona do wytwarzania preparatów pozajelitowych; do wykonania badania użyć 10,0 g substancji badanej.

Liczba nadtlenkowa (2.5.5, metoda A): nie więcej niż 10,0; lub nie więcej niż 5,0; jeżeli substancja jest przeznaczona do wytwarzania preparatów pozajelitowych.

Substancje niezmylające się (2.5.7): nie więcej niż 2,8%; do wykonania badania użyć 5,0 g substancji badanej.

Zanieczyszczenia o charakterze zasadowym (2.4.19). Substancja spełnia wymagania badania.

Skład kwasów tłuszczowych (2.4.22, metoda A). Użyć mieszaniny substancji kalibrujących (tabela 2.4.22.-3).

Skład frakcji kwasów tłuszczowych oleju:

- **kwasy tłuszczowe o długości łańcucha krótszej niż C_{16} :** nie więcej niż 0,6%;
- **kwas palmitynowy:** od 8,6% do 16,5%;
- **kwas stearynowy:** nie więcej niż 3,3%;
- **kwas oleinowy:** od 20,0% do 42,2%;
- **kwas linolowy:** od 39,4% do 65,6%;
- **kwas linolenowy:** od 0,5% do 1,5%;
- **kwas arachidowy:** nie więcej niż 0,8%;
- **kwas eikozenowy:** nie więcej niż 0,5%;
- **kwas behenowy:** nie więcej niż 0,5%;
- **inne kwasy tłuszczowe:** nie więcej niż 0,5%.

Sterole (2.4.23): nie więcej niż 0,3% brassikasterolu we frakcji steroli oleju.

Woda (2.5.32): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,00 g substancji badanej.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać:

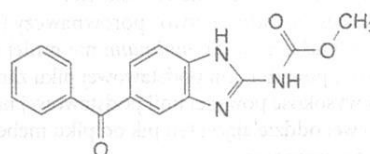
- jeżeli dotyczy, informację, że substancja jest odpowiednia do wytwarzania preparatów pozajelitowych;
- informację, czy olej jest otrzymany przez mechaniczne tłoczenie, czy przez ekstrakcję.

04/2013:0845

MEBENDAZOLUM

Mebendazol

Mebendazole; Mébendazole



$C_{16}H_{13}N_3O_3$
[31431-39-7]

m.cz. 295,3

DEFINICJA

Metylu (5-benzoilo-1*H*-benzimidazol-2-ilo)karbaminian.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, w etanolu (96%) i w chlorku metylenu.

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

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: badać substancje bez wcześniejszego przygotowania.

Porównanie: mebendazol CSP.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5,0 mg mebendazolu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, B, C, D, E, F i G) w dimetyloformamidzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego dimetyloformamidem OD do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu dimetyloformamidem OD do 20,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 0,10 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylsililowymi, deaktywowany dla zasad OD (3 µm);
- **temperatura:** 40°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: roztwór octanu amonowego OD (7,5 g/L);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 15	80 → 70	20 → 30
15 – 20	70 → 10	30 → 90
20 – 25	10	90

Szybkość przepływu: 1,2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 250 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

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

Retencja względna w porównaniu z mebendazolem (czas retencji = ok. 12 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,4; zanieczyszczenie B = ok. 0,5; zanieczyszczenie C = ok. 0,7; zanieczyszczenie D = ok. 1,1; zanieczyszczenie E = ok. 1,3; zanieczyszczenie F = ok. 1,4; zanieczyszczenie G = ok. 1,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 4, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pik zanieczyszczenia D, a H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pik mebendazolu.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pik zanieczyszczenia G pomnożyć przez 1,4;
- zanieczyszczenie G: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);
- zanieczyszczenia A, B, C, D, E, F: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,25%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,4-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 4-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (1,0%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,2-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 4 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 0,250 g substancji badanej w 3 mL bezwodnego kwasu mrówkowego OD i dodać 50 mL mieszaniny 1 objętości bezwodnego kwasu octowego OD i 7 objętości metyloetyloketonu OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

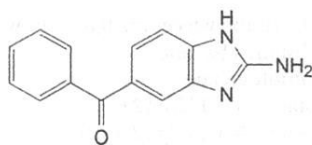
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 29,53 mg mebendazolu ($C_{16}H_{13}N_3O_3$).

PRZECHOWYWANIE

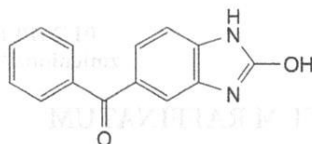
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

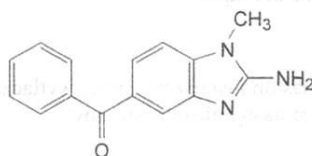
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F, G.



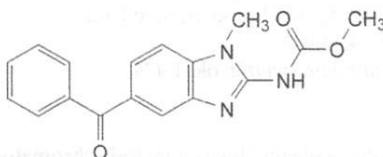
A. (2-amino-1H-benzimidazol-5-ilo)fenylometanon,



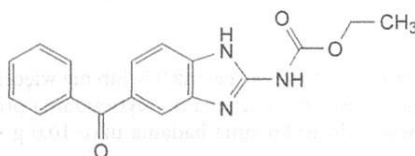
B. (2-hydroksy-1H-benzimidazol-5-ilo)fenylometanon,



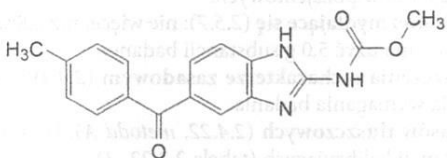
C. (2-amino-1-metylo-1H-benzimidazol-5-ilo)fenylometanon,



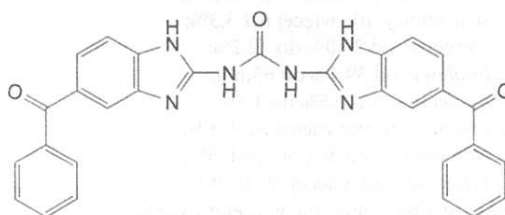
D. metylu (5-benzoilo-1-metylo-1H-benzimidazol-2-ilo)-karbaminian,



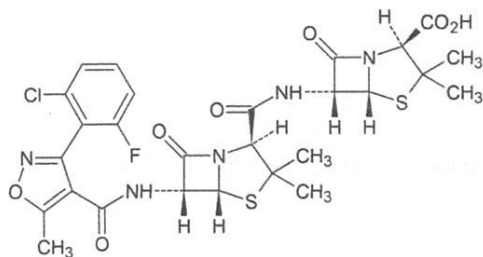
E. etylu (5-benzoilo-1H-benzimidazol-2-ilo)karbaminian,



F. metylu [5-(4-metylobenzoilo)-1H-benzimidazol-2-ilo]-karbaminian,



G. N,N'-bis(5-benzoilo-1H-benzimidazol-2-ilo)mocznik.



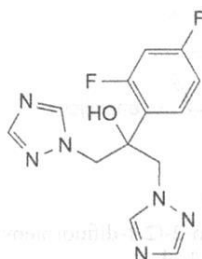
E. kwas (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-chloro-6-fluorofenilo)-5-metylo-1,2-oksazol-4-ilo]karbonylo]-amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-ylo]karbonylo]amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy.

01/2017:2287

FLUCONAZOLUM

Flukonazol

Fluconazole*



C₁₃H₁₂F₂N₆O
[86386-73-4]

m.c.z. 306,3

DEFINICJA

2-(2,4-Difluorofenilo)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)propan-2-ol.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w metanolu, rozpuszczalna w acetonie.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: flukonazol CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w jak najmniejszej objętości chlorku metylenu OD, odparować do sucha na łaźni wodnej i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

* Jednoznaczna nazwa angielska i francuska.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 5,0 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 5 mg flukonazolu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenie A) w fazie ruchomej, używając ultradźwięków, jeżeli to konieczne, i uzupełnić fazą ruchomą do 10 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 3,0 mg flukonazolu zanieczyszczenia B CSP w fazie ruchomej, używając ultradźwięków, jeżeli to konieczne i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 3,0 mg flukonazolu zanieczyszczenia C CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Do 1,0 mL roztworu porównawczego (d) dodać 1,0 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (f). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (d) fazą ruchomą do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD1 (5 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma: acetonitryl OD, roztwór mrówczanu amonowego OD (0,63 g/L) (14:86 V/V).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 260 nm.

Wprowadzenie: 20 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (a), (b), (c), (e) i (f).

Czas analizy: 3,5-krotność czasu retencji flukonazolu.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu dostarczonego z flukonazolem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b); do identyfikacji pików zanieczyszczenia B użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c) i do identyfikacji pików zanieczyszczenia C użyć chromatogramu roztworu porównawczego (f).

Retencja względna w porównaniu z flukonazolem (czas retencji = ok. 11 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,4; zanieczyszczenie A = ok. 0,5; zanieczyszczenie C = ok. 0,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (e):

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia C i flukonazolu.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,8-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,4%);
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,3%);
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (f) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,6%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,1-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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 0,125 g substancji badanej w 60 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 15,32 mg flukonazolu ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$).

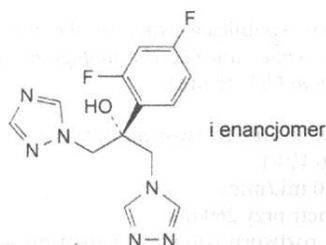
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

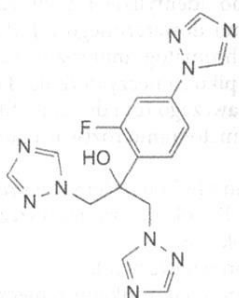
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.

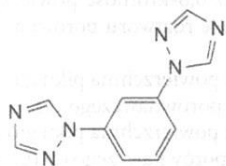
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



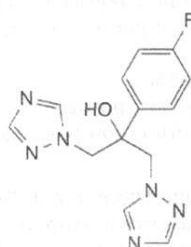
A. (2R)-2-(2,4-difluorofenylo)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-3-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)propan-2-ol,



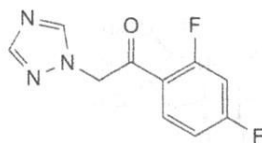
B. 2-[2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)fenylo]-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)propan-2-ol,



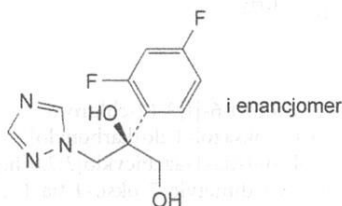
C. 1,1'-(1,3-fenyleno)di-1H-1,2,4-triazol,



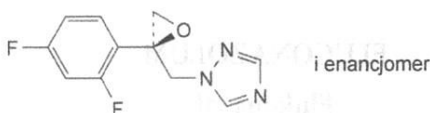
D. 2-(4-fluorofenylo)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)propan-2-ol,



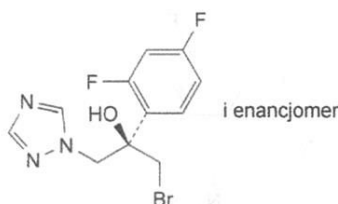
E. 1-(2,4-difluorofenylo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)etanon,



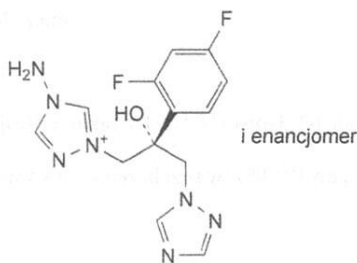
F. (2R)-2-(2,4-difluorofenylo)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)propano-1,2-diol,



G. 1-[(2R)-2-(2,4-difluorofenylo)oksiran-2-yl]-metylo-1H-1,2,4-triazol,



H. (2R)-1-bromo-2-(2,4-difluorofenylo)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)propan-2-ol,



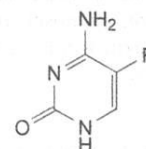
I. 4-amino-1-[(2R)-2-(2,4-difluorofenylo)-2-hydroksy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)propylo]-4H-1,2,4-triazolium

01/2017:0766

FLUCYTOSINUM

Flucytosyna

Flucytosine*



$C_4H_4FN_3O$
[2022-85-7]

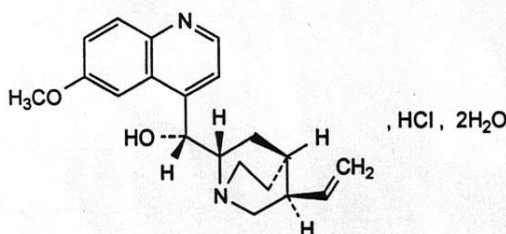
m.cz. 129,1

* Jednoznaczna nazwa angielska i francuska.

CHININI HYDROCHLORIDUM* CHININY CHLOROWODOREK

Quinine hydrochloride, Quinine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: (R)-[(2S,4S,5R)-5-Etenylo-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-ylo](6-metoksychinolin-4-ylo)metanol], chlorowodorek, dwuwodny



$C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$

m.cz. 396,91

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

Postać i właściwości. Bezbarwne, przezroczyste, błyszczące igły, często w grudkach.

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

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 6,0 do 6,8 (str. 58^b).

Skrećalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od -245° do -258° (roztwór 20 mg/ml w kwasie solnym (3,6 g/l) OD) (str. 59^b).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 370 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 250 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 818),

ok. 317 nm i ok. 346 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 152) oraz przegięcie przy ok. 325 nm (str. 92^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 20 mg substancji w 10 ml wody i dodać 1 ml kwasu siarkowego (178 g/l) OD; powstaje niebieska fluorescencja.

2. Rozpuścić 5 mg substancji w 5 ml wody, dodać 0,5 ml wody bromowej OD i po 1 min 0,5 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD; powstaje zielone zabarwienie.

3. Substancja wykazuje reakcje na chlorki (str. 36^I).

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: chloroform OD – aceton OD – dietyloamina OD (10:7:3)

Nanieść po 3 μ l metanолоwych roztworów: substancji o stężeniu 8 mg/ml (roztwór A), substancji porównawczej chlorowodoru chininy OD o stężeniu 8 mg/ml (roztwór B) i metanолоwego roztworu zawierającego po 8 mg/ml siarczanu chinidyny OD i chlorowodoru chininy OD (roztwór C).

Chromatogram suszyć 10 min w temp. 110°C, wywołać kwasem siarkowym (95 g/l) OD i obejrzeć w nadfiolecie (366 nm). Położenie plam głównych na chromatogramie roztworu A i B powinno być zgodne. Chromatogram roztworu C powinien wykazywać dwie plamy. Na chromatogramie roztworu C bezpośrednio pod plamą chinidyny może wystąpić dodatkowa plama dihydrochinidyny.

5. Wykonać badanie metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej wg „Czystość” p. 6; czasy retencji pików głównych na chromatogramach roztworów A i B powinny być zgodne.

Czystość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w kwasie solnym (3,6 g/l) OD i rozcieńczyć do 10,0 ml takim samym kwasem; 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. Strata masy po suszeniu nie mniejsza niż 6,0% i nie większa niż 10,0% (str. 63^{II}).

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

4. Siarczanów nie więcej niż 0,05% (str. 41^{II}).

5. Do 15,0 ml roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml dodać 1,0 ml kwasu siarkowego (98 g/l) OD; opalescencja roztworu po ok. 15 min nie powinna być intensywniejsza niż opalescencja mieszaniny (15:1) roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml z wodą (bar).

6. Inne alkaloidy *Cinchona*. Badanie wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (str. 69^{II}), posługując się chromatografem z detekcją przy 250 nm i 316 nm oraz kolumną o wymiarach zbliżonych do 150 mm–250 mm $\times$ 4,6 mm.

Wypełnienie kolumny: WK 1 / 5 μ m lub 10 μ m/ (str. 1061, tabela 68)

Faza ruchoma: rozpuścić 6,8 g diwodorofosforanu potasu OD i 3,0 g heksylo-1-aminy OD w 700 ml wody, doprowadzić do pH 2,8 kwasem fosforowym (2 mol/l) RM, dodać 60 ml acetonitrylu OD i uzupełnić wodą do 1000,0 ml

Szybkość przepływu 1,5 ml/min

Roztwory

a) rozpuścić 20 mg substancji w 5 ml fazy ruchomej, w razie potrzeby łagodnie ogrzać i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 ml (roztwór A). Rozcieńczyć 1,0 ml roztworu A fazą ruchomą do 10,0 ml (roztwór A₁). Rozcieńczyć 1,0 ml roztworu A₁ fazą ruchomą do 50,0 ml (roztwór A₂)

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

b) rozpuścić 20 mg substancji porównawczej siarczanu chininy OD w 5 ml fazy ruchomej, w razie potrzeby łagodnie ogrzać i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 ml (roztwór B)

c) rozpuścić 20 mg siarczanu chinidyny OD w 5 ml fazy ruchomej, w razie potrzeby łagodnie ogrzać i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 ml (roztwór C)

d) do 1,0 ml roztworu B dodać 1,0 ml roztworu C (roztwór D)

e) rozpuścić 10 mg tiomocznika OD w 5 ml fazy ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 ml (roztwór E).

Sprawdzenie układu chromatograficznego

Wprowadzić na kolumnę po 10 µl roztworu C i E. Chromatogramy zarejestrować przy długości fali 250 nm. W razie potrzeby, tak skorygować zawartość acetonitrylu w fazie ruchomej, aby współczynnik rozdziału piku siarczanu chinidyny na chromatogramie roztworu C i piku tiomocznika na chromatogramie roztworu E wynosił od 3,5 do 4,5; obliczyć wartość t_R uwzględniając pik odpowiadający tiomocznikowi na chromatogramie roztworu E.

Wprowadzić na kolumnę po 10 µl roztworu A₂, B, C i D. Chromatogramy zarejestrować przy długości fali 316 nm. Na chromatogramie roztworu B obserwuje się pik główny chininy oraz pik dihydrochininy o względnym czasie retencji ok. 1,4. Na chromatogramie roztworu C obserwuje się pik główny chinidyny oraz pik dihydrochinidyny o względnym czasie retencji wobec chinidyny ok. 1,5. Na chromatogramie roztworu D obserwuje się cztery piki: chinidyny, chininy, dihydrochinidyny i dihydrochininy o czasach retencji zgodnych z czasami retencji na chromatogramach roztworów B i C. Na chromatogramie roztworu D współczynnik rozdziału między chininą i chinidyną nie powinien być mniejszy niż 3,0 oraz współczynnik rozdziału między dihydrochinidyną i chininą nie mniejszy niż 2,0. Na chromatogramie roztworu A₂ wielkość piku głównego nie powinna być mniejsza niż 4-krotność poziomu szumów.

Wykonanie oznaczenia

Wprowadzić na kolumnę po 10 µl roztworu A i A₂. Chromatogram zarejestrować przy długości fali 316 nm w czasie stanowiącym 2,5-krotność czasu retencji piku głównego na chromatogramie roztworu A. Obliczyć procentową zawartość odpowiednich substancji z powierzchni pików na chromatogramie roztworu A, stosując procedurę normalizacyjną. W obliczeniach nie uwzględniać pików o powierzchni mniejszej od piku głównego na chromatogramie roztworu A₂. Zawartość dihydrochininy nie powinna być większa niż 10%, zawartość substancji wymywającej się przed chininą nie większa niż 5% oraz zawartość każdej innej substancji nie większa niż 2,5%.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 50 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 5,0 ml kwasu solnego (0,01 mol/l) RM i miareczkować potencjometrycznie roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM. W obliczeniach uwzględnić objętość roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM zużytą między dwoma skokami potencjału.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 36,09 mg bezwodnego chlorowodoru chininy (C₂₀H₂₅ClN₂O₂).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwmalaryczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,1–0,3	0,25–1,5
Doodbytniczo	0,1–0,3	0,25–1,0
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,5	2,0
Doodbytniczo	0,5	2,0

CHININI HYDROCHLORIDUM

Zawartość wg FP V

Suma alkaloidów: odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 20 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml bezwodnika octowego OD, 5 ml octanu rtęci (II) OD, 0,1 ml roztworu zieleni brylantowej OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do żółtego zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 18,04 mg chlorowodoru chininy C₂₀H₂₄N₂O₂, HClO₄.

Uwaga !

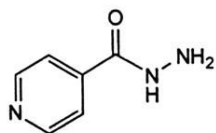
Oznaczenie acydymetryczne w podanych warunkach przebiega w stosunku: 1 cz. chininy : 2 cz. HClO₄.



ISONIAZIDUM IZONIAZYD

Isoniazid, Isoniazide

Nazwa chemiczna: Hydrazyd kwasu pirydyno-4-karboksylowego



$C_6H_7N_3O$

m.cz. 137,14

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

Postać i właściwości. Białe, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 170°C do 174°C (str. 53¹).

Rozpuszczalność. Substancja rozpuszcza się w wodzie, dość trudno 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 6,0 do 8,0 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 400 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 266 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 378) (str. 92¹¹).

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. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 4 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 1 ml etanolowego roztworu 1-chloro-2,4-dinitrobenzenu (10 g/l) OD i 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD; powstaje brunatnoczerwone zabarwienie.

2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 5 ml wody, dodać 0,25 ml roztworu siarczanu miedzi(II) (100 g/l) OD; powstaje niebieski osad, po ogrzaniu zabarwiający się jasnozielono, a następnie żółtozielono.

Czystość

1. Roztwór 0,5 g substancji w 10 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60¹¹); roztwór 0,25 g substancji w 10 ml wody powinien być bezbarwny (metoda II) (str. 61¹).

2. Siarczanów nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,25 g substancji (str. 41¹¹).

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą III użyć 0,5 g substancji (str. 42¹¹).

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy OD

Faza ruchoma: aceton OD – woda (49:1)

Nanieść po 10 µl roztworu substancji w mieszaninie (1:1)

acetonu OD z wodą o stężeniu 0,1 g/ml (roztwór A) i roztworu wodzanu hydrazyny OD, w takiej samej mieszaninie, o stężeniu 0,03 mg/ml (roztwór B).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i wywołać odczynnikami Ehrlicha OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi plama, odpowiadająca położeniu płamie na chromatogramie roztworu B, nie powinna być od niej większa ani intensywniejsza (0,03%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji, rozpuścić w 10 ml wody w kolbie z doszlifowanym korkiem, dodać 25,0 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM, 1 g bromku potasu OD, 10 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, po 15 min dodać 5 ml roztworu jodku potasu (233 g/l) OD, zmieszać i miareczkować roztworem tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 ml roztworu skrobi OD. Wykonać ślepą próbę.

1 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 3,43 mg izoniazydu ($C_6H_7N_3O$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwgruźlicze, w leczeniu skojarzonym.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie		0,005 – 0,01/kg masy ciała
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,3	1,0

ISONIAZIDI TABULETTAE

TABLETKI IZONIAZYDU

Preparatem są tabletki z izoniazydem ($C_6H_7N_3O$ – m.cz. 137,14), którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,25 g izoniazydu, dodać 80 ml wody, wytrząsać 15 min, uzupełnić wodą i przesączyć. Do 20,0 ml przesącza dodać 100 ml wody, 10 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, 0,2 g bromku potasu OD, 0,05 ml roztworu czerwieni metylowej OD i miareczkować roztworem bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM do odbarwienia roztworu.

1 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM odpowiada 3,43 g izoniazydu ($C_6H_7N_3O$).

Obliczyć zawartość izoniazydu ($C_6H_7N_3O$) w tabletkce.

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. Przeciwgruźlicze; w leczeniu skojarzonym.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie		0,005–0,01/kg masy ciała

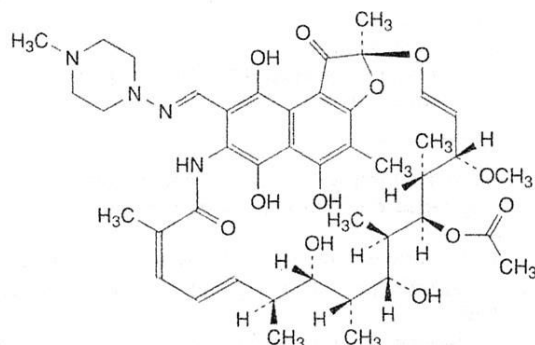
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,3	1,0

01/2017:0052

RIFAMPICINUM

Ryfampicina

Rifampicin; Rifampicine


 $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$
 [13292-46-1]

m.cz. 823

DEFINICJA

(2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-Pentahydroksy-23-metoksy-2,4,12,16,18,20,22-heptametylo-8-[[[(4-metylopiperazyn-1-yl)imino]metylo]-1,11-dioksy-1,2-dihydro-2,7-(epoksy-pentadeka[1,11,13]-trienimino)nafto[2,1-b]furan-21-ylu octan.

Półsyntetyczny antybiotyk otrzymywany z ryfamycyny SV.

Zawartość: od 97,0% do 102,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: czerwonawobrunatny lub brunatnawoczerwony, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w metanolu, trudno rozpuszczalna w acetonie i w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

A. Spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym (2.2.25).
Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w 50 mL metanolu OD. Uzupełnić 1 mL tego roztworu, roztworem buforowym fosforanowym o pH 7,4 OD do 50 mL.
Zakres widma: 220–500 nm.

Maksima absorpcji: przy 237 nm, 254 nm, 334 nm i 475 nm.

Stosunek absorpcji: A_{334}/A_{475} = ok. 1,75.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: zawiesina w płynnej parafinie OD.

Porównanie: ryfampicina CSP.

C. Zawiesić ok. 25 mg substancji badanej w 25 mL wody OD, wytrząsać 5 min i przesączyć. Do 5 mL przesączu dodać 1 mL roztworu (100 g/L) nadsiarczanu amonowego OD w roztworze buforowym fosforanowym o pH 7,4 OD i wytrząsać kilka minut. Zabarwienie roztworu zmienia się z pomarańczowożółtego na fioletowoczerwone i nie wytrąca się osad.

BADANIA

pH (2.2.3): od 4,5 do 6,5 dla zawiesiny (10 g/L) substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).
Roztwór badany i roztwór porównawczy przygotować bezpośrednio przed użyciem.

Mieszanina rozpuszczalników. Do 10 objętości roztworu jednowodnego kwasu cytrynowego OD (210,1 g/L) dodać 23 objętości roztworu diwodorofosforanu potasu OD (136,1 g/L), 77 objętości roztworu wodorofosforanu dipotasu OD (174,2 g/L), 250 objętości acetonitrylu OD i 640 objętości wody OD.

Roztwór badany. Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w acetonitrylu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 20,0 mg chinonu ryfampicyny CSP (zanieczyszczenie A) w acetonitrylu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Do 1,0 mL tego roztworu dodać 1,0 mL roztworu badanego i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 0,12 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosilowymi OD (5 µm).

Faza ruchoma:

- **zmieszać** 35 objętości acetonitrylu OD i 65 objętości roztworu zawierającego 0,1% (V/V) kwasu fosforowego OD, 1,9 g/L nadtlenku sodu OD, 5,9 g/L jednowodnego kwasu cytrynowego OD i 20,9 g/L diwodorofosforanu potasu OD.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji ryfampicyny.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami ryfampicyny i zanieczyszczenia A; jeżeli to konieczne, dostosować stężenie acetonitrylu w fazie ruchomej.
- **Wartości graniczne:**
- **zanieczyszczenie A:** nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (1,5%);
- **każde inne zanieczyszczenie:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików ryfampicyny na chromatogramie roztworu porównawczego (1,0%);
- **suma zanieczyszczeń innych niż A:** nie więcej niż 3,5-krotność powierzchni pików ryfampicyny na chromatogramie roztworu porównawczego (3,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,05-krotność powierzchni pików ryfampicyny na chromatogramie roztworu porównawczego (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 1,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 4 h w temp. 80°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,67 kPa.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu roztworem buforowym fosforanowym o pH 7,4 OD do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 475 nm, używając roztworu buforowego fosforanowego o pH 7,4 OD jako odnośnika.

Obliczyć zawartość ryfampicyny ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) przyjmując absorbancję właściwą równą 187.

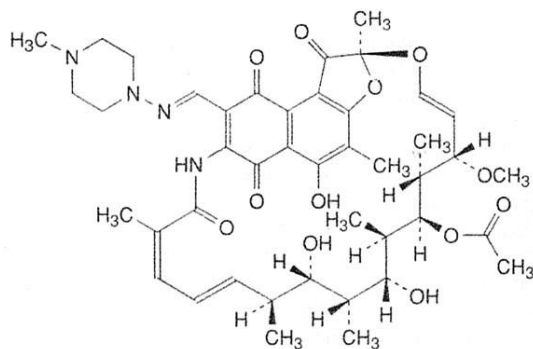
PRZECHOWYWANIE

Pod azotem, w hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

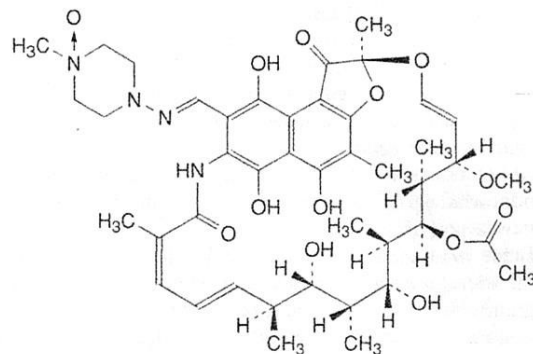
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A.

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



A. ryfamycyny chinon,

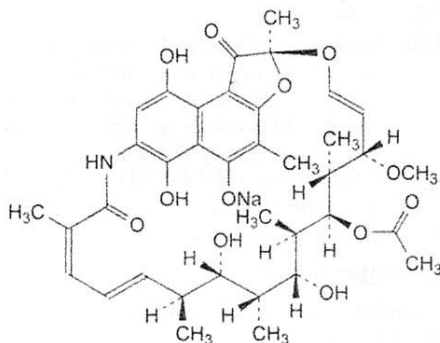


B. ryfamycyny N-tlenek.

01/2017:0432

RIFAMYCINUM NATRICUM

Ryfamycyna sodowa

Rifamycin sodium; Rifamycine sodiqueC₃₇H₄₆NNaO₁₂
[14897-39-3]

m.cz. 720

DEFINICJA

Sodu (2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-21-(acetyloksy)-6,9,17,19-tetrahydroksy-23-metoksy-2,4,12,16,18,20,22-heptametylo-1,11-dioksy-1,2-dihydro-2,7-(epoksy-pentadeka[1,11,13]trienimino)nafto[2,1-b]furan-5-olan.

Monosodowa sól ryfamycyny SV, otrzymywana przez chemiczną transformację ryfamycyny B, która jest wytwarzana podczas wzrostu pewnych szczepów *Amycolatopsis mediterranei*. Ryfamycyna SV może być również otrzymywana bezpośrednio z pewnych mutantów *A. mediterranei*.

Aktywność: nie mniej niż 900 IU/mg (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WYTWARZANIE

Substancja jest wytwarzana metodami opracowanymi tak, aby ograniczyć lub usunąć substancje obniżające ciśnienie krwi.

Proces wytwarzania jest walidowany w celu wykazania, że produkt, jeżeli jest badany, spełnia wymagania następującego badania.

Nadmierna toksyczność (2.6.9). Wstrzyknąć każdej myszy 4 mg substancji rozpuszczonej w 0,5 mL wody do wstrzykiwań OD.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: mialki lub lekko granulowany, czerwony proszek.

Rozpuszczalność: substancja rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki z bromkiem potasu OD.

Porównanie: ryfamycyna sodowa CSP.

B. Zawiesić 70 mg substancji badanej w 0,5 mL wody OD. Dodać 1,5 mL odczynnika kwasu metoksyfenylooctowego OD do otrzymania przezroczystego, czerwonego roztworu. Chłodzić 30 min w wodzie z lodem. Wytrąca się osad. Umieścić w wodzie o temp. 20°C i mieszać 5 min. Osad nie znika. Dodać 1 mL rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD1. Osad rozpuszcza się całkowicie. Dodać 1 mL roztworu węgla amonowego OD. Nie wytrąca się osad.

BADANIA

pH (2.2.3): od 6,5 do 8,0.

Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Absorbancja (2.2.25). Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w 5 mL metanolu OD i uzupełnić do 100,0 mL świeżo przygotowanym roztworem buforowym fosforanowym o pH 7,0 OD1, do którego bezpośrednio przed użyciem dodano kwasu askorbowego OD (1 g/L). Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu takim samym roztworem buforowym fosforanowym zawierającym kwas askorbowy do 50,0 mL. Pozostawić 30 min. Roztwór wykazuje maksimum absorpcji przy 445 nm. Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji wynosi od 190 do 210 (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

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

Mieszanina rozpuszczalników. Zmieszać 50 objętości acetonitrylu OD i 50 objętości roztworu diwodorofosforanu sodu OD (3,9 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 3,0.

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

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B, C, D i E użyć chromatogramu dostarczonego z cyprofibratem do przydatności układu CSP.

Retencja względna w porównaniu z cyprofibratem (czas retencji = ok. 18 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,7; zanieczyszczenie B = ok. 0,8; zanieczyszczenie C = ok. 0,95; zanieczyszczenie D = ok. 1,3; zanieczyszczenie E = ok. 1,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– rozdzielczość: rozdzielenie do linii podstawowej pomiędzy pikami zanieczyszczenia C i cyprofibratu.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia A pomnożyć przez 2,3;
- zanieczyszczenia A, C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenie E: nie więcej niż 8-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,8%);
- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- suma innych zanieczyszczeń: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 350 µg/g.

Do 0,190 g substancji badanej dodać 20 mL wody OD i umieścić na 8 min w łaźni ultradźwiękowej. Przesączyć. 15 mL przesączu spełnia wymagania badania.

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 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 20 mL wody OD i 40 mL bezwodnego etanolu OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

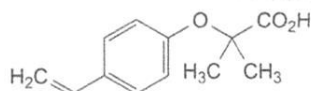
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 28,92 mg cyprofibratu ($C_{13}H_{14}Cl_2O_3$).

PRZECHOWYWANIE

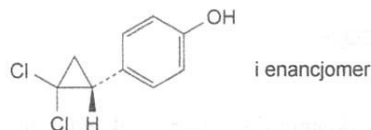
W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

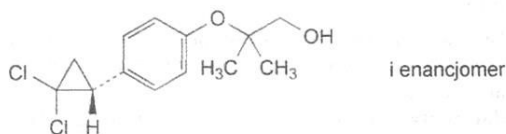
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E.



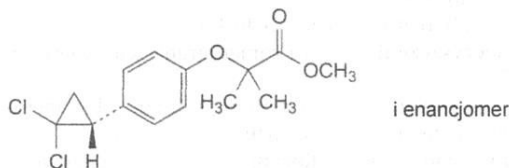
A. kwas 2-(4-etylenylofenoksy)-2-metylopropanowy,



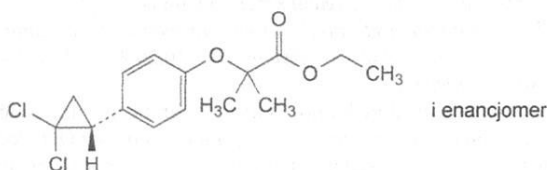
B. 4-[(1R)-2,2-dichlorocyklopropylo]fenol,



C. 2-[4-[(1R)-2,2-dichlorocyklopropylo]fenoksy]-2-metylopropan-1-ol,



D. metylu 2-[4-[(1R)-2,2-dichlorocyklopropylo]fenoksy]-2-metylopropanian,



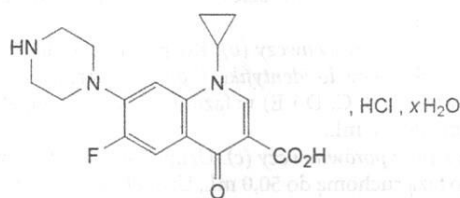
E. etylu 2-[4-[(1R)-2,2-dichlorocyklopropylo]fenoksy]-2-metylopropanian.

01/2017:0888

CIPROFLOXACINI HYDROCHLORIDUM

Cyprofloksacyny chlorowodorek

Ciprofloxacin hydrochloride; Ciprofloxacin (chlorhydrate de)



$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$, x H₂O m.cz. 367,8 (substancja bezwodna)

DEFINICJA

Kwasu 1-cyklopropylo-6-fluoro-4-okso-7-(piperazyn-1-ylo)-1,4-dihydrochinolino-3-karboksylowego chlorowodorek. Substancja zawiera zmienne ilości wody.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: jasnożółty, krystaliczny, słabo higroskopijny proszek.

Rozpuszczalność: substancja rozpuszczalna w wodzie, trudno rozpuszczalna w metanolu, bardzo trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, praktycznie nierozpuszczalna w acetonie, w ocenie etylu i w chlorku metylenu.

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek cyprofloksacyny CSP.

B. 0,1 g substancji badanej wykazuje reakcję (b) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZŻ₅ (2.2.2, metoda II).

Uzupełnić 10 mL roztworu S wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD do 20 mL.

pH (2.2.3): roztworu S od 3,5 do 4,5.

Zanieczyszczenie A. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg cyprofloksacyny zanieczyszczenia A CSP w mieszaninie 0,1 mL rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD1 i 90 mL wody OD, i uzupełnić wodą OD do 100 mL. Uzupełnić 2 mL roztworu wodą OD do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: acetonitryl OD, stężony wodorotlenek amonowy OD, metanol OD, chlorek metylenu OD (10:20:40:40 V/V/V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na dnie komory chromatograficznej umieścić naczynie z 50 mL stężonego wodorotlenku amonowego OD. Poddać płytkę 15 min działaniu par amoniaku w zamkniętej komorze. Wyjąć płytkę, przenieść do drugiej komory chromatograficznej i rozwinąć chromatogram na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzeć w nadfiolecie przy 254 nm.

Wartość graniczna:

- **zanieczyszczenie A:** plama odpowiadająca zanieczyszczeniu A nie jest intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu porównawczego (0,2%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25,0 mg chlorowodoru cyprofloksacyny CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2,5 mg chlorowodoru cyprofloksacyny do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenia B, C, D i E) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, deaktywowany dla zasad, związany na końcu OD (5 µm);
- **temperatura:** 40°C.

Faza ruchoma: zmieszać 13 objętości acetonitrylu OD i 87 objętości kwasu fosforowego OD (2,45 g/L) doprowadzonego uprzednio trietyloaminą OD do pH 3,0.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 278 nm.

Wprowadzenie: 50 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b) i (c).

Czas analizy: 2,3-krotność czasu retencji cyprofloksacyny.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń B, C, D i E użyć chromatogramu dostarczonego z chlorowodorkiem cyprofloksacyny do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z cyprofloksacyną (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie E = ok. 0,4; zanieczyszczenie

B = ok. 0,6; zanieczyszczenie C = ok. 0,7; zanieczyszczenie D = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 1,3 pomiędzy pikami zanieczyszczeń B i C.

Wartości graniczne:

- **współczynniki korekcyjne:** dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie B = 0,7; zanieczyszczenie C = 0,6; zanieczyszczenie D = 1,4; zanieczyszczenie E = 6,7;
- **zanieczyszczenie E:** nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,3%);
- **zanieczyszczenia B, C, D:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,2%);
- **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,10%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,25-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%).

Woda (2.5.12): nie więcej niż 6,7%; do wykonania badania użyć 0,200 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

Wprowadzenie: 10 µL roztworu badanego i roztworu porównawczego (a).

Obliczyć procentową zawartość chlorowodoru cyprofloksacyny (C₁₇H₁₉ClFN₃O₃) uwzględniając podaną zawartość chlorowodoru cyprofloksacyny CSP.

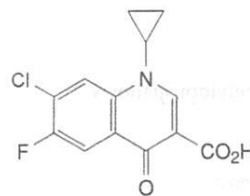
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

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

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



A. kwas 7-chloro-1-cyklopropylo-6-fluoro-4-okso-1,4-dihydrochinolino-3-karboksylowy (kwas fluorochinolonowy),

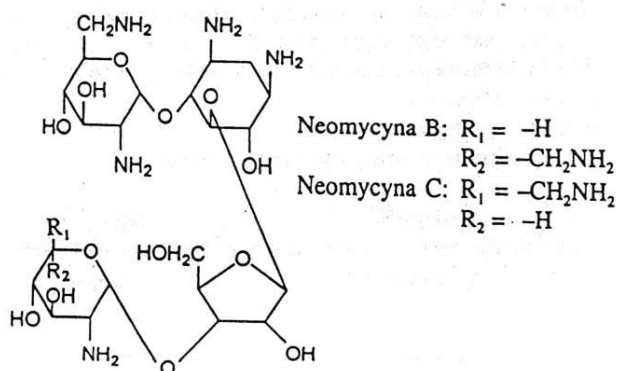
NEOMYCINI SULFAS NEOMYCYN SIARCZAN

Neomycin sulphate, Néomycine (sulfate de)

Substancja jest mieszaniną siarczanu neomycyny B i siarczanu neomycyny C.

Nazwa chemiczna: Neomycyna B: *O*-2,6-Diamino-2,6-dideoksy- α -D-glukopiranozylo-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-[*O*-2,6-diamino-2,6-dideoksy- β -L-idopiranozylo-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-rybofuranosylo-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoksy-D-streptamina, tris-(siarczan)

Neomycyna C: *O*-2,6-Diamino-2,6-dideoksy- α -D-glukopiranozylo-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-[*O*-2,6-diamino-2,6-dideoksy- α -D-glukopiranozylo-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-rybofuranosylo-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoksy-D-streptamina, tris-(siarczan)



$C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$
(siarczany: neomycyny B i neomycyny C)

m.cz. 909,22

Zawartość neomycyny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 650 μ g/mg.

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

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

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

Skrećalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od +53,5° do +59° (roztwór 0,1 g/ml w wodzie) (str. 59^l).

Tożsamość

1. Rozpuścić 2 mg substancji w 1 ml wody, dodać 0,2 ml etanolowego roztworu orcyiny (200 g/l) OD, 2 ml roztworu chlorku żelaza(III) w kwasie solnym (10 g/l) OD, ogrzewać 20 min we wrzącej łaźni wodnej; powstaje zielone zabarwienie, po dodaniu 7 ml wody zabarwienie nie zmienia się.

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

1. Strata masy po suszeniu 3 h w temp. 60°C, przy ciśnieniu nie wyższym niż 6,7 hPa (5 mm Hg), nie większa niż 8,0% (str. 63^{ll}).

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

3. Neaminy nie więcej niż 2,0%. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{ll})

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD – chloroform OD (3:2:1)

Nanieść po 5 μ l roztworów w wodzie o stężeniach: 10 mg/ml substancji (roztwór A), 10 mg/ml substancji porównawczej siarczanu neomycyny OD (roztwór B), 0,2 mg/ml substancji porównawczej neaminy OD (roztwór C).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, ogrzewać 1 h w temp. 105°C, wywołać etanolowym roztworem ninhydryny (1 g/l) OD i ogrzać 10 min w temp. 110°C. Położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A występuje plama odpowiadająca plamie neaminy nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu C.

Zawartość

1. Zawartość neomycyny nie powinna być mniejsza niż 598 μ g/mg; badanie wykonać metodą cylinderkowo-płytkową wg monografii „Oznaczanie aktywności antybiotyków metodami mikrobiologicznymi” (str. 131^{ll}).

2. Zawartość siarczanów, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 27,0% i większa niż 31,0%; oznaczenie wykonać wg monografii *Amikacini sulfas* (str. 701^l, „Zawartość” p. 3).

Str. 701

3. odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji rozpuścić w 100 ml wody i doprowadzić wodorotlenkiem amonowym (227 g/l) OD do pH 11, dodać 10,0 ml roztworu chlorku baru (0,1 mol/l) RM i 0,5 mg metaloftaleiny OD. Miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia na fioletowe, dodając pod koniec miareczkowania 60 ml etanolu (760 g/l) OD. Wykonać ślepą próbę.

1 ml roztworu chlorku baru (0,1 mol/l) RM odpowiada 9,606 mg siarczanów (SO_4^{2-}).

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118^{ll}).

Nieszkodliwość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie nieszkodliwości” (str. 142^{ll}). Przygotować roztwór substancji o stężeniu 0,2 mg/ml w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (9 g/l). Mysiom podawać dożylnie 0,5 ml roztworu.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła i wilgoci.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Antybiotyk; przeciwbakteryjne; *przed zabiegiem chirurgicznym.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,25	1,0–4,0
Zewnętrznie		
(aerazol)		0,5%
(maść)		3,0%
(maść do oczu)		0,5%
Dawki maksymalne		
Doustnie	1,5	6,0 *8,4

NEOMYCINI SULFAS

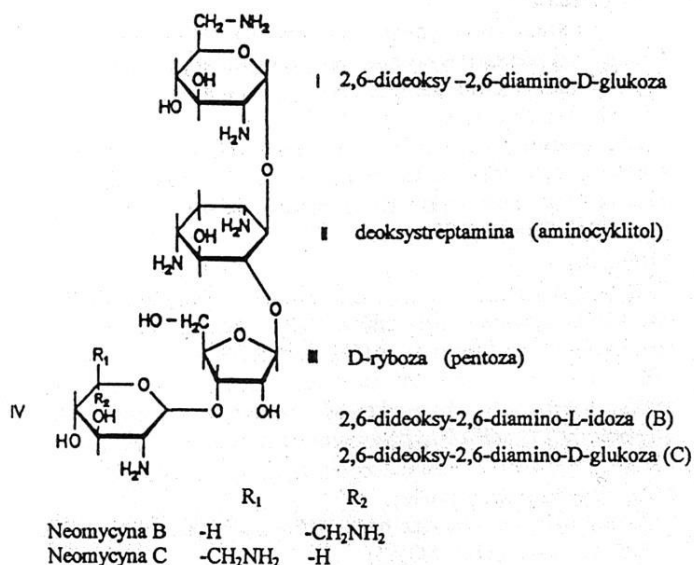
Oznaczanie zawartości metodą kolorymetryczną wg FP IV

Zawartość

1. Odważyć dokładnie około 0,14 g substancji do kolby miarowej pojemności 100 ml, rozpuścić w 80 ml wody, uzupełnić wodą i zmieszać. Pobrać 20,0 ml roztworu do kolby miarowej pojemności 100 ml, uzupełnić wodą i zmieszać.

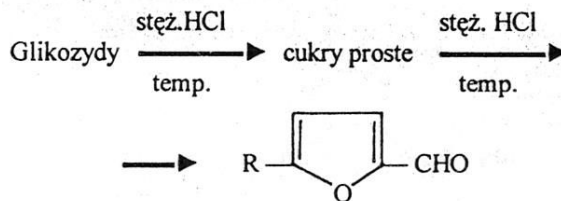
Odważyć dokładnie około 0,14 g wzorcowego siarczanu neomycyny do kolby miarowej pojemności 100 ml, rozpuścić w 80 ml wody, uzupełnić wodą i zmieszać. Pobrać 20,0 ml roztworu do kolby miarowej pojemności 100 ml, uzupełnić wodą i zmieszać.

Pobrać po 1,0 ml roztworów do 2 próbek, dodać po 0,1 ml 10% etanolowego roztworu orcyny i 2,0 ml roztworu 0,1 g chlorku żelazowego w 100 ml 36% kwasu solnego, zmieszać i ogrzewać we wrzącej łaźni wodnej w ciągu 20 minut. Następnie ochłodzić, uzupełnić wodą do objętości 10,0 ml i zmieszać. Po 10 minutach zmierzyć wartość absorpcji promieniowania w 1 cm naczynkach przy długości fali 670 mμ lub przy czerwonym filtrze, używając jako odnośnika wodę.

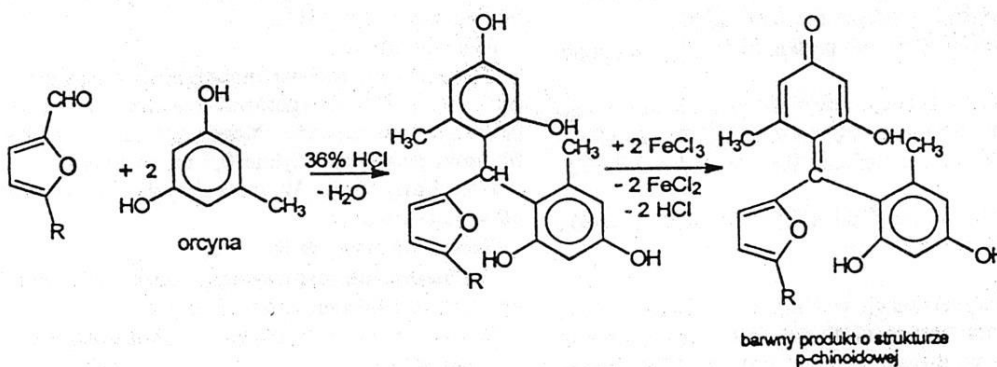


Przy kolorymetrycznym oznaczaniu pseudotetracyklidów, jakim jest neomycyna, wykorzystuje się kwaśną hydrolizę wiązań glikozydowych, reakcję przekształcania się cukrów prostych pod wpływem stężonych kwasów w furfural (lub jego 5-podstawione pochodne) oraz reakcję sprzęgania aldehydów z fenolami.

Produkt sprzęgania w wyniku utlenienia chlorkiem żelaza (III) przyjmuje charakterystyczne zabarwienie.



pentozy: R = H
metylopentozy: R = -CH₃
heksozy: R = -CH₂OH

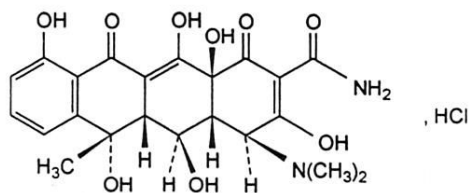


OXYTETRACYCLINI HYDROCHLORIDUM

OKSYTETRACYKLINY CHLOROWODOREK

Oxytetracycline hydrochloride, Oxytétracycline (chlorhydrate d')

Nazwa chemiczna: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(Dimetyloamino)-3,5,6,10,12,12a-heksahydroksy-6-metylo-1,11-dioksa-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydronaftaceno-2-karboksyamid, chlorowodorek



$C_{22}H_{25}ClN_2O_9$

m.cz. 496,90

Zawartość chlorowodoru oksytetracykliny, w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 100,5%.

Postać i właściwości. Żółty, krystaliczny, higroskopijny proszek.

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

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 2,0 do 3,0 (str. 58^l).

Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od -188° do -200° (roztwór 10 mg/ml w kwasie solnym (3,6 g/l) OD) (przechowywać nie dłużej niż 1 h) (str. 59^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w buforze o pH 2 OD (str. 1052^{ll}, tabela 1), zawierający 2 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 450 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 267 nm i ok. 353 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 284) (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. Do 2 mg substancji dodać 1 ml kwasu siarkowego (1,762 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie, zmieniające się na żółte po dodaniu wody.

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

3. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykonać wg monografii *Chlortetracyclini hydrochloridum* (str. 729^l, „Tożsamość” p. 3).

Nanieść po 1 μ l roztworów w metanolu OD o stężeniach 5 mg/ml: substancji (roztwór A), substancji porównawczej chlorowodoru oksytetracykliny OD (roztwór B) oraz roztworu zawierającego w 1 ml po 0,5 mg substancji porównawczych w postaci chlorowodorów: chlortetracykliny OD, demetylochlotetracykliny OD, metacykliny OD, oksytetracykliny OD i tetracykliny OD oraz hykanu doksycykliny OD (roztwór C). Położenie plamy głównej na chromatogramie

roztworów A i B powinno być zgodne. Chromatogram roztworu C powinien wykazywać 6 plam.

Czystość

1. Roztwór w metanolowym roztworze kwasu solnego (0,36 g/l) OD, zawierający 2 mg substancji w 1,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie (przed upływem 1 h) przy 430 nm; absorbancja roztworu nie powinna być większa niż 0,50 (str. 92^{ll}).

2. Roztwór w metanolowym roztworze kwasu solnego (0,36 g/l) OD, zawierający 10 mg substancji w 1,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie (przed upływem 1 h) przy 490 nm; absorbancja roztworu nie powinna być większa niż 0,20 (str. 92^{ll}).

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

4. Wody nie więcej niż 2,0%; do wykonania oznaczenia odczynnikiem K. Fischera OD użyć ok. 0,8 g substancji (str. 47^{ll}).

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

Zawartość

1. Zawartość oksytetracykliny ($C_{22}H_{24}N_2O_9$) nie powinna być mniejsza niż 860 μ g/mg; oznaczenie metodą cylinderkowo-płytkową wykonać wg monografii „Oznaczanie antybiotyków metodami mikrobiologicznymi” (str. 131^{ll}).

2. Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 10 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD i uzupełnić wodą do 100,0 ml. W ten sam sposób przygotować roztwór substancji porównawczej chlorowodoru oksytetracykliny OD. Do 3 kolb miarowych poj. 50 ml odmierzyć po 3,0 ml roztworów substancji, substancji porównawczej i kwasu solnego (0,36 g/l) OD. Do każdej kolby dodać po 20 ml mieszaniny 5 ml roztworu chlorku żelaza(III) (10 g/l) OD z 95 ml wody i uzupełnić kwasem solnym (0,36 g/l) OD. Po 10 min zmierzyć absorbancję roztworów w maksimum przy ok. 490 nm, stosując jako odnośnik roztwór z trzeciej kolby.

Obliczyć zawartość chlorowodoru oksytetracykliny ($C_{22}H_{25}ClN_2O_9$).

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać dla substancji przeznaczonej do sporządzania preparatów doustnych i zewnętrznych wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118^{ll}).

Jałowość

Badanie wykonać dla substancji przeznaczonej do sporządzania preparatów do wstrzykiwań metodą sączków membranowych wg monografii „Badanie jałowości” (str. 114^l).

Nieszkodliwość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie nieszkodliwości” (str. 142^{ll}). Przygotować roztwór substancji o stężeniu 2 mg/ml w wodzie do wstrzykiwań. Mysiom podawać dożylnie 0,5 ml roztworu.

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126^{ll}); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 0,40 IU/mg chlorowodoru oksytetracykliny (str. 1111^l, tabela 80).

Badanie można również wykonać wg monografii „Badanie obecności substancji gorączkotwórczych” (str. 125^{ll}). Przygotować roztwór substancji o stężeniu 5 mg/ml w wodzie do wstrzykiwań. Królikom podawać 1,0 ml na kg masy ciała.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła i wilgoci.

Należy do wykazu B.

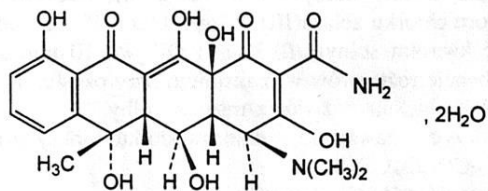
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbakteryjne, *przeciwtrądzikowe; antybiotyki.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,25 – 0,5	1,0 – 2,0
Dożylnie	0,25	0,5 – 1,0
Zewnętrznie		
(*maść)		3,0%
(maść do oczu)		1,0%
Dawki maksymalne		
Doustnie	1,0	do 4,0
Dożylnie	1,0	2,0

OXYTETRACYCLINUM OKSYTETRACYKLINA

Oxytetracycline, Oxytétracycline

Nazwa chemiczna: (1) (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Dimetyloamino)-3,5,6,10,12,12*a*-heksahydroksy-6-metylo-1,11-dioksa-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahydronaftaceno-2-karboksyamid – woda (1/2)
(2) (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Dimetyloamino)-3,5,6,10,12,12*a*-heksahydroksy-6-metylo-1,11-dioksa-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahydronaftaceno-2-karboksyamid, dwuwodny



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$
 $C_{22}H_{24}N_2O_9$

m.cz. 496,47
m.cz. 460,43

Zawartość dwuwodnej oksytetracykliny, w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 100,5%.

Postać i właściwości. Żółty, higroskopijny, krystaliczny proszek.

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

pH przesączu, otrzymanego po wytrząsaniu 1 min 0,1 g substancji z 10 ml wody, od 4,5 do 7,5 (str. 58^l).

Skreślalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od -203° do -216° (roztwór 10 mg/ml w kwasie solnym (3,6 g/l) OD); wykonać pomiar po 30 min przechowywania bez dostępu światła (str. 59^l).

Zawartość

1. Zawartość oksytetracykliny ($C_{22}H_{24}N_2O_9$) nie powinna być mniejsza niż 802 µg/mg; oznaczenie metodą cylinderkowo-płytkową wykonać wg monografii „Oznaczanie aktywności antybiotyków metodami mikrobiologicznymi” (str. 131^{ll}).

2. Oznaczenie wykonać wg monografii *Oxytetracyclini hydrochloridum* (str. 755^l, „Zawartość” p. 2), stosując jako substancję porównawczą oksytetracyklinę OD.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbakteryjne, *przeciwtrądzikowe; antybiotyki.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,1	0,3
Doustnie	0,25 – 0,5	1,0 – 2,0
Zewnętrznie		
(*maść)		3,0%
(maść do oczu)		1,0%
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,25	0,5
Doustnie	1,0	4,0

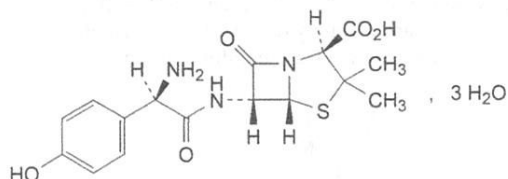
01/2013:0260

BADANIA

AMOXICILLINUM TRIHYDRICUM

Amoksycylina trójwodna

Amoxicillin trihydrate; Amoxicilline trihydratée



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$
[61336-70-7]

m.cz. 419,4

DEFINICJA

Kwas (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)-acetylo]amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]-heptano-2-karboxylo]owy, trójwodny.

Półsyntetyczny produkt pochodzący z produktu fermentacji.

Zawartość: od 95,0% do 102,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalna w etanolu (96%), praktycznie nierozpuszczalna w olejach tłustych. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach i w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków litowców.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A.

Tożsamość druga: B, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: amoksycylina trójwodna CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 10 mL roztworu wodorowęglanu sodu OD.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg amoksycyliny trójwodnej CSP w 10 mL roztworu wodorowęglanu sodu OD.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 25 mg amoksycyliny trójwodnej CSP i 25 mg ampicyliny trójwodnej CSP w 10 mL roztworu wodorowęglanu sodu OD.

Płytki: płytka TLC z silanizowanym żel krzemionkowy OD. Faza ruchoma: zmieszać 10 objętości acetonu OD i 90 objętości roztworu octanu amonowego OD (154 g/L) uprzednio doprowadzonego lodowatym kwasem octowym OD do pH 5,0.

Naniesienie: 1 µL.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: poddać działaniu par jodu do pojawienia się plam i obejrzeć w świetle dziennym.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

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

C. Umieścić ok. 2 mg substancji badanej w probówce długości ok. 150 mm i średnicy ok. 15 mm. Zwilżyć substancję badaną 0,05 mL wody OD i dodać 2 mL odczynnika kwasu siarkowego i formaldehydu OD. Zmieszać ruchem okrężnym zawartość próbki; roztwór jest praktycznie bezbarwny. Umieścić probówkę na 1 min w łaźni wodnej; powstaje ciemnożółte zabarwienie.

Roztwór S. Stosując ultradźwięki lub łagodnie ogrzewając, rozpuścić 0,100 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

pH (2.2.3): roztworu S od 3,5 do 5,5.

Skreślność optyczna właściwa (2.2.7): od +290 do +315 (w przeliczeniu na bezwodną substancję); do wykonania badania użyć roztworu S.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy o pH 5,0. Do 250 mL roztworu diwodorofosforanu potasu (0,2 mol/L) OD dodać rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodu OD do pH 5,0 i uzupełnić wodą OD do 1000,0 mL.

Roztwór badany (a). Rozpuścić 30,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 50,0 mL.

Roztwór badany (b). Rozpuścić 30,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 20,0 mL. Przygotować bezpośrednio przez użyciem.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 30,0 mg amoksycyliny trójwodnej CSP w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 4,0 mg cefadroksylu CSP w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 50 mL. Do 5,0 mL tego roztworu dodać 5,0 mL roztworu porównawczego (a) i uzupełnić fazą ruchomą A do 100 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 2,0 mL roztworu porównawczego (a) fazą ruchomą A do 20,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu fazą ruchomą A do 20,0 mL.

Kolumna:

– wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
– faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylsililowymi OD (5 µm).

Faza ruchoma:

– faza ruchoma A: acetonitryl OD, roztwór buforowy o pH 5,0 (1:99 V/V);
– faza ruchoma B: acetonitryl OD, roztwór buforowy o pH 5,0 (20:80 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – t_R	92	8
$t_R - (t_R + 25)$	92 → 0	8 → 100
$(t_R + 25) - (t_R + 40)$	0	100
$(t_R + 40) - (t_R + 55)$	92	8

t_R = czas retencji amoksycyliny określany dla roztworu porównawczego (c)

Jeżeli skład fazy ruchomej został dostosowany do uzyskania wymaganego rozdzielania, skład ten stosuje się w czasie zero gradientu i w badaniu zawartości.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 50 µL roztworów porównawczych (b) i (c) z elucją izokratyczną przy początkowym składzie fazy ruchomej i 50 µL roztworu badanego (b) zgodnie z gradientem elucji podanym dla fazy ruchomej; wprowadzać fazę ruchomą A jako próbę ślepą zgodnie z gradientem elucji podanym dla fazy ruchomej.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami amoksycyliny i cefadroksylu; jeżeli to konieczne, dostosować stosunek fazy ruchomej A:B.

Wartość graniczna:

– każde zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (1%).

N,N-Dimetyloanilina (2.4.26, metoda A lub B): nie więcej niż 20 µg/g.

Woda (2.5.12): od 11,5% do 14,5%; do wykonania badania użyć 0,100 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

Faza ruchoma: początkowy skład mieszaniny faz ruchomych A i B, dostosowany jeżeli to konieczne.

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

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

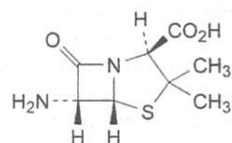
– **powtarzalność:** względne odchylenie standardowe nie większe niż 1,0% po 6 wprowadzeniach.

Obliczyć procentową zawartość bezwodnej amoksycyliny ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) uwzględniając podaną zawartość amoksycyliny trójwodnej CSP.

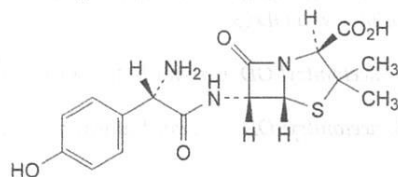
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

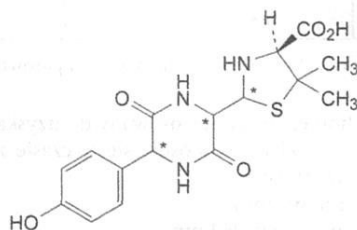
ZANIECZYSZCZENIA



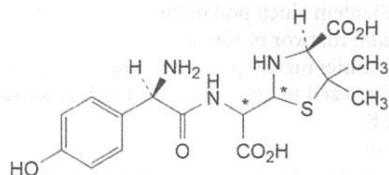
A. kwas (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy (kwas 6-aminopenicylanowy),



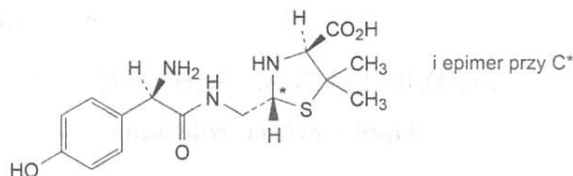
B. kwas (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)-acetylo]amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy (L-amoksycylina),



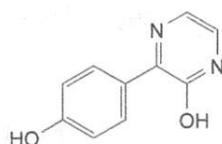
C. kwas (4S)-2-[5-(4-hydroksyfenylo)-3,6-dioksopiperazyn-2-ylo]-5,5-dimetylotiazolidyno-4-karboksylowy (diketopiperazyny amoksycyliny),



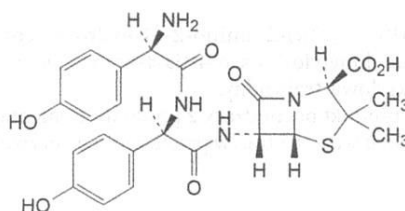
D. kwas (4S)-2-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)acetylo]-amino]karboksymetylo]-5,5-dimetylotiazolidyno-4-karboksylowy (kwasy penicyloinowe amoksycyliny),



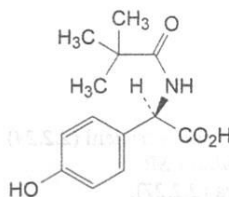
E. kwas (2R,4S)-2-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)-acetylo]amino]metylo]-5,5-dimetylotiazolidyno-4-karboksylowy (kwasy penicyloinowe amoksycyliny),



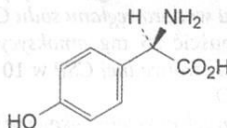
F. 3-(4-hydroksyfenylo)pirazyn-2-ol,



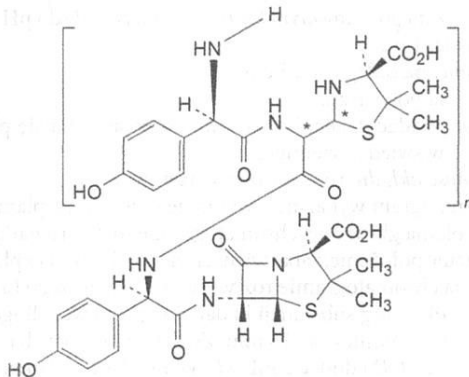
G. kwas (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[(2R)-2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-2-(4-hydroksyfenylo)-acetylo]amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy (D-(4-hydroksyfenylo)-glicyloamoksycylina),



H. kwas (2R)-2-[(2,2-dimetylopropanoilo)amino]-2-(4-hydroksyfenylo)oktowy,



I. kwas (2R)-2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)oktowy,



J. ko-oligomery amoksycyliny i kwasów penicyloinowych amoksycyliny,