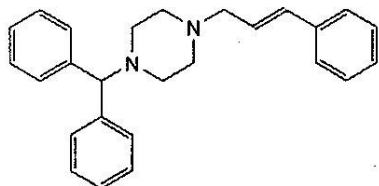


01/2017:0816

CINNARIZINUM

Cynaryzyna

Cinnarizine*



$C_{26}H_{28}N_2$
[298-57-7]

m.cz. 368,5

DEFINICJA

(E)-1-(Difenylometylo)-4-(3-fenylprop-2-enylo)piperazyna.

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, łatwo rozpuszczalna w chlorku metylenu, rozpuszczalna w acetonie, trudno rozpuszczalna w etanolu (96%) i w metanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 118°C do 122°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: cynaryzyna CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10 mg cynaryzyny CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg cynaryzyny CSP i 10 mg dichlorowodoru flunaryzyny CSP w metanolu OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym F_{254} z grupami oktaacylosililowymi OD.

Faza ruchoma: roztwór chlorku sodu OD (58,4 g/L), metanol OD, aceton OD (20:30:50 V/V/V).

Naniesienie: 5 μ L.

Rozwijanie: w nienasyconej komorze na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

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

D. Rozpuścić 0,2 g bezwodnego kwasu cytrynowego OD w 10 mL bezwodnika kwasu octowego OD w łaźni wodnej w temp. 80°C i utrzymywać temperaturę łaźni wodnej 10 min. Dodać ok. 20 mg substancji badanej. Powstaje purpurowe zabarwienie.

BADANIA

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

* Jednoznaczna nazwa angielska i francuska.

Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Kwasowość lub zasadowość. Zawiesić 0,5 g substancji badanej w 15 mL wody OD. Utrzymywać 2 min we wrzeniu. Ochłodzić i przesączyć. Uzupełnić przesącz wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD do 20 mL. Do 10 mL tego roztworu dodać 0,1 mL roztworu fenoloftaleiny OD i 0,25 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest różowy. Do 10 mL roztworu dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD i 0,25 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest czerwony.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 12,5 mg cynaryzyny CSP i 15,0 mg dichlorowodoru flunaryzyny CSP w metanolu OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu metanolem OD do 20,0 mL.

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

Kolumna:

– wymiary: długość 0,1 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
– faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktaacylosililowymi, deaktywowany dla zasad OD (3 μ m).

Faza ruchoma:

– faza ruchoma A: roztwór octanu amonowego OD (10 g/L);
– faza ruchoma B: roztwór 0,2% (V/V) lodowatego kwasu octowego OD w acetonitrylu OD1;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 20	75 → 10	25 → 90
20 – 25	10	90

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

Wprowadzenie: 10 μ L.

Referencja względna w porównaniu z cynaryzyną (czas retencji = ok. 11 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,4; flunaryzyna = ok. 1,05; zanieczyszczenie B = ok. 1,1; zanieczyszczenie C = 1,2; zanieczyszczenie D = ok. 1,6; zanieczyszczenie E = ok. 1,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami cynaryzyny i flunaryzyny.

Wartości graniczne:

– zanieczyszczenia A, B, C, D, E: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,25%);

– zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,4-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);

– suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);

– wartość graniczna pominięcia: 0,2-krotność powierzchni pików 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 próżni w temp. 60°C.

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

ZAWARTOŚĆ

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

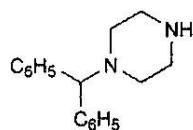
1 mL *kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM* odpowiada 18,43 mg cynaryzyny ($C_{26}H_{28}N_2$).

PRZECHOWYWANIE

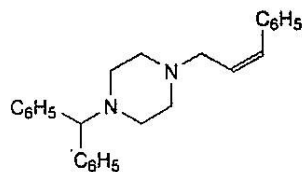
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

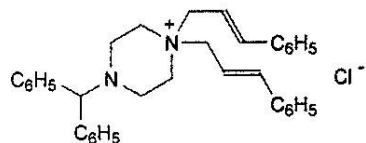
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E.



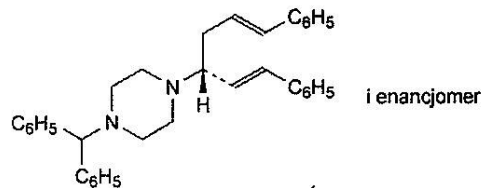
A. 1-(difenylometylo)piperazyna,



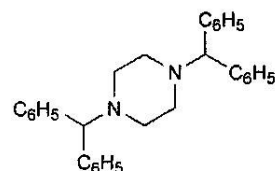
B. (Z)-1-(difenylometylo)-4-(3-fenylprop-2-enylo)-piperazyna,



C. (4-(difenylometylo)-1,1-bis[(E)-3-fenylprop-2-enylo]-piperazyniowy chlorek,



D. 1-(difenylometylo)-4-[(1R,3E)-4-fenyl-1-[(E)-2-fenyletenylo]but-3-enylo]piperazyna,



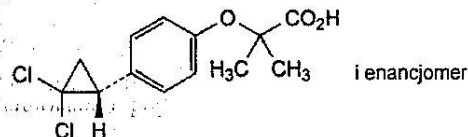
E. 1,4-bis(difenylometylo)piperazyna.

CIPROFIBRATUM

Cyprofibrat

01/2008:2013

Ciprofibrate*

 $C_{13}H_{14}Cl_2O_3$

[52214-84-3]

m.cz. 289,2

DEFINICJA

Kwas 2-[4-[(1R,3E)-2,2-dichlorocyclopropyl]fenoksy]-2-metylopropanowy.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółty, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, rozpuszczalna w toluenie.

Temperatura topnienia: ok. 115°C.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: cyprofibrat CSP.

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BŻ₄ (2.2.2, metoda II).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,125 g substancji badanej w mieszaninie równych objętości *acetonitrylu OD* i *wody OD*, i uzupełnić taką samą mieszaniną rozpuszczalników do 50 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanej mieszaniny równych objętości *acetonitrylu OD* i *wody OD* do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną równych objętości *acetonitrylu OD* i *wody OD* do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiolki z cyprofibratem do przydatności układu CSP w 2,0 mL w mieszaninie równych objętości *acetonitrylu OD* i *wody OD*.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi OD (5 µm).
- faza ruchoma:
- faza ruchoma A: roztwór diwodorofosforanu potasu OD (1,36 g/L) doprowadzony kwasem fosforowym OD do pH 2,2;
- faza ruchoma B: *acetonitryl OD*;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 30	75 → 30	25 → 70
30 - 40	30	70
40 - 42	30 → 75	70 → 25

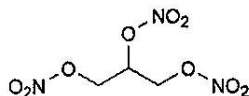
* Jednolite nazwy angielska i francuska.

04/2016:1331

GLYCEROLI TRINITRATIS SOLUTIO

Glicerolu triazotan, roztwór

Glyceryl trinitrate solution; Glycérile (trinitrate de), solution de

 $C_3H_5N_3O_9$

m.cz. 227,1

DEFINICJA

Etanolowy roztwór glicerolu triazotanu zawierający od 1% (m/m) do 10% (m/m) triazotanu propano-1,2,3-triylu.

Zawartość: od 96,5% do 102,5% deklarowanej zawartości triazotanu glicerolu podanej na etykiecie.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.

Rozpuszczalność: substancja miesza się z acetonem i z bezwodnym etanolem.

Rozpuszczalność czystego triazotanu glicerolu: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, miesza się z acetonem.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: B, C.

Podczas rozcieńczania roztworu triazotanu glicerolu należy zwrócić uwagę, aby zawsze używać bezwodnego etanolu, w przeciwnym przypadku mogą wytrącać się z roztworu krople czystego triazotanu glicerolu.

Po wykonaniu badań, pozostałości i roztwory otrzymane w częściach „Tożsamość” i „Badania” należy ogrzewać 5 min na łaźni wodnej z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu OD.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: nanieść 50 μ L roztworu rozcieńczonego, jeżeli to konieczne, bezwodnym etanolem OD do stężenia 10 g/L triazotanu glicerolu, na pastylkę bromku potasu OD i odparować rozpuszczalnik w próżni.

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. triazotanu glicerolu.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozcieńczyć ilość substancji badanej odpowiadającą 50 mg triazotanu glicerolu acetonem OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

Roztwór porównawczy. Uzupełnić 0,05 mL roztworu triazotanu glicerolu CSP acetonem OD do 1 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: octan etylu OD, toluen OD (20:80 V/V).

Naniesienie: 5 μ L.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: spryskać świeżo przygotowanym roztworem jodku potasu i skrobi OD; poddawać 15 min działaniu nadfioletu przy 254 nm i obejrzeć w świetle dziennym.

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

C. Substancja badana spełnia wymagania wartości granicznych badania zawartości.

BADANIA

Podczas rozcieńczania roztworu triazotanu glicerolu należy zwrócić uwagę, aby zawsze używać bezwodnego etanolu, w prze-

ciwnym przypadku mogą wytrącać się z roztworu krople czystego triazotanu glicerolu.

Po wykonaniu badań, pozostałości i roztwory otrzymane w częściach „Tożsamość” i „Badania” należy ogrzewać 5 min na łaźni wodnej z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu OD.

Wygląd roztworu. Jeżeli to konieczne, rozcieńczyć roztwór badany bezwodnym etanolem OD do stężenia 10 g/L. Zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z₁ (2.2.2, metoda II).

Zanieczyszczenie A (azotany nieorganiczne). Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Jeżeli to konieczne, rozcieńczyć roztwór badany bezwodnym etanolem OD do stężenia 10 g/L.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 5 mg azotanu potasu OD w 1 mL wody OD i uzupełnić etanolem (96%) OD do 100 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, aceton OD, toluen OD (15:30:60 V/V/V).

Naniesienie: 10 μ L.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: w strumieniu powietrza do całkowitego usunięcia kwasu octowego.

Detekcja: spryskać obficie świeżo przygotowanym roztworem jodku potasu i skrobi OD; poddawać 15 min działaniu nadfioletu przy 254 nm i obejrzeć w świetle dziennym.

Wartość graniczna:

– jon azotanowy: żadna plama odpowiadająca jonowi azotanowemu na chromatogramie roztworu badanego nie jest intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu porównawczego (0,5% zawartości triazotanu glicerolu w przeliczeniu na azotan potasu).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozcieńczyć ilość substancji badanej odpowiadającą 5,0 mg triazotanu glicerolu wodą do chromatografii OD do 10,0 mL. UWAGA: dla roztworów triazotanu glicerolu powyżej 1% (m/m) rozcieńczyć najpierw bezwodnym etanolem OD do 1% roztworu.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego wodą do chromatografii OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 25 μ L triazotanu glicerolu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia B, C, D i E) wodą do chromatografii OD do 0,5 mL.

Kolumna:

– wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;

– faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 μ m);

– temperatura: 40°C.

Faza ruchoma:

– faza ruchoma A: woda do chromatografii OD;

– faza ruchoma B: acetonitryl OD1;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 2	90	10
2 – 10	90 → 50	10 → 50
10 – 20	50	50

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: 20 μ L.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń B, C, D i E użyć chromatogramu dostarczonego z triazotaniem glicerolu do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z triazotaniem glicerolu (czas retencji = ok. 15,5 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,19; zanie-

czyszczenie B = ok. 0,21; zanieczyszczenie E = ok. 0,63; zanieczyszczenie D = ok. 0,65.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń C i B; nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń E i D.

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia triazotanu glicerolu w roztworze porównawczym (a).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia B, C, D, E: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 1,5%;
- próg wykazywania: 0,05%.

ZAWARTOŚĆ

Roztwór badany. Przygotować roztwór zawierający 1,0 mg triazotanu glicerolu w 250,0 mL metanolu OD.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 70,0 mg azotynu sodu OD w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 250,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu metanolem OD do 500,0 mL.

Do 3 kolb miarowych poj. 50 mL wprowadzić 10,0 mL roztworu badanego, 10,0 mL roztworu porównawczego i 10 mL metanolu OD jako ślepią próbę. Do każdej kolby dodać 5 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, zamknąć kolbę, wymieszać i pozostawić 30 min w temperaturze pokojowej. Dodać 10 mL roztworu kwasu sulfanilowego OD, 10 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i wymieszać. Dokładnie po 4 min dodać 10 mL roztworu dichlorowodoru naftyloetylenodiaminy OD, uzupełnić wodą OD i wymieszać. Po 10 min zmierzyć absorbancję (2.2.25) roztworu badanego i roztworu porównawczego przy 540 nm, używając roztworu ślepej próby jako odnośnika.

Obliczyć procentową zawartość triazotanu glicerolu wg poniższego wzoru:

$$\frac{A_T \times m_S \times C}{A_R \times m_T \times 60,8}$$

A_T = absorbancja roztworu badanego;

m_S = masa azotynu sodu, w miligramach;

C = procentowa zawartość azotynu sodu użytego jako odnośnika;

A_R = absorbancja roztworu porównawczego;

m_T = masa substancji badanej, w miligramach.

PRZECHOWYWANIE

Roztwory rozcieńczone (1% m/m) przechowywać chroniąc od światła, w temperaturze od 2°C do 15°C.

Inne roztwory przechowywać chroniąc od światła, w temperaturze od 15°C do 20°C.

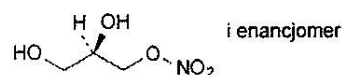
OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać deklarowaną zawartość triazotanu glicerolu.

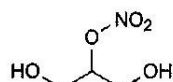
ZANIECZYSZCZENIA

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

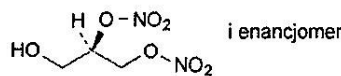
A. azotany nieorganiczne,



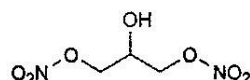
B. (2RS)-2,3-dihydroksypropylu azotan,



C. 2-hydroksy-1-(hydroksymetylo)etylu azotan,



D. (2RS)-3-hydroksypropylu 1,2-diylu diazotan,



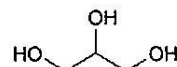
E. 2-hydroksypropylu 1,3-diylu diazotan.

01/2017:0496

GLYCEROLUM

Glycerol

Glycerol; Glycérol



$C_3H_8O_3$
[56-81-5]

m.cz. 92,1

DEFINICJA

Propan-1,2,3-triol.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: syropowata ciecz, tłusta w dotyku, bezbarwna lub prawie bezbarwna, przezroczysta, bardzo higroskopijna.

Rozpuszczalność: substancja miesza się z wodą i z etanolem (96%), trudno rozpuszczalna w acetonie, praktycznie nierozpuszczalna w olejach tłustych i w olejkach eterycznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Współczynnik załamania światła (patrz „Badania”).

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: do 5 mL substancji badanej dodać 1 mL wody OD i dokładnie zmieszać.

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. glicerolu 85%.

C. Zmieszać 1 mL substancji badanej z 0,5 mL kwasu azotowego OD. Nanieść 0,5 mL roztworu dichromianu potasu OD. Na granicy warstw powstaje niebieski pierścień. W czasie 10 min niebieskie zabarwienie nie dyfunduje do warstwy dolnej.

D. Ogrzewać w parownicy 1 mL substancji badanej z 2 g wodorosiarczany potasu OD. Uwolnione pary (akroleina) zabarwiają czarno bibułę filtracyjną, nasączoną zasadowym roztworem tetrajodortęcianu potasu OD.

BADANIA

Roztwór S. Uzupełnić 100,0 g substancji badanej wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD do 200,0 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1). Uzupełnić 10 mL roztworu S wodą OD do 25 mL. Roztwór jest bezbarwny (2.2.2, metoda II).

Zanieczyszczenia B i C. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany (a). Poddawać 15 min ultradźwiękom ilość substancji badanej odpowiadającą 25,0 mg diazotanu izosorbidu z 20 mL fazy ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Przesączyć roztwór przez odpowiedni sącze membranowy.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego (a) fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Poddawać 15 min ultradźwiękom ilość diazotanu izosorbidu CSP odpowiadającą 25,0 mg diazotanu izosorbidu z 20 mL fazy ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Przesączyć roztwór przez odpowiedni sącze membranowy.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 10,0 mg 2-azotanu izosorbidu CSP (zanieczyszczenie B) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL. Uzupełnić 0,1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 10,0 mg monoazotanu izosorbidu CSP (zanieczyszczenie C) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL. Uzupełnić 0,1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Rozpuścić 5 mg 2-azotanu izosorbidu CSP (zanieczyszczenie B) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10 mL. Do 1 mL tego roztworu dodać 0,5 mL roztworu porównawczego (a) i uzupełnić fazą ruchomą do 10 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami aminopropylometylosililowymi OD (10 µm).
- faza ruchoma: bezwodny etanol OD, trimetylopentan OD (15:85 V/V).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210–215 nm.

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

Czas retencji: diazotan izosorbidu = ok. 5 min; zanieczyszczenie B = ok. 8 min; zanieczyszczenie C = ok. 11 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (e):

- rozdzielczość: nie mniej niż 6,0 pomiędzy pikami diazotanu izosorbidu i zanieczyszczenia B.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie B: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,5%).

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (2.2.29) jak podano w badaniu zanieczyszczeń B i C z następującymi zmianami.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

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

Jeżeli powierzchnie pików z 2 kolejnych wprowadzeń roztworu porównawczego (b) różnią się o więcej niż 1,0%, wykonać kolejne 4 wprowadzenia i obliczyć względne odchylenie standardowe dla 6 wprowadzeń.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- powtarzalność: względne odchylenie standardowe nie większe niż 2,0% po 6 wprowadzeniach.

Obliczyć zawartość diazotanu izosorbidu jako procent zawartości deklarowanej.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

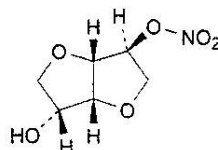
OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać procentową zawartość diazotanu izosorbidu.

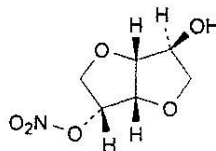
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.

A. azotany nieorganiczne,



B. 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu 2-azotan (izosorbidu 2-azotan),

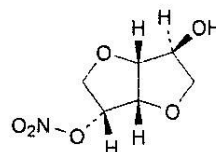


C. 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu 5-azotan (izosorbidu 5-azotan, izosorbidu monoazotan).

01/2008:1118
zmieniona (6.0)

ISOSORBIDI MONONITRAS DILUTUS**Izosorbidu monoazotan, rozciełka**

Isosorbide mononitrate, diluted; Isosorbide (mononitrate d') dilué



C₆H₉NO₆

m.cz. 191,1

DEFINICJA

Sucha mieszanina monoazotanu izosorbidu i *Laktozy jednowodnej* (0187) lub *Mannitolu* (0559).

Zawartość: od 95,0% (m/m) do 105,0% (m/m) zawartości 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu 5-azotanu podanej na etykiecie.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: nierozcieńczony monoazotan izosorbidu jest białym lub prawie białym, krystalicznym proszkiem.

Rozpuszczalność: nierozcieńczony monoazotan izosorbidu jest łatwo rozpuszczalny w wodzie, w acetonie, w etanolu (96%) i w chlorku metylenu.

Rozpuszczalność rozcieńczonego produktu zależy od rodzaju i stężenia substancji rozcieńczającej.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C, D.

Tożsamość druga: B, C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki przygotowane z suchej pozostałości otrzymanej w badaniu D tożsamości.

Porównanie: monoazotan izosorbidu CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Wytrząsając 5 min ilość substancji badanej odpowiadającą 10 mg monoazotanu izosorbidu z 10 mL etanolu (96%) OD i przesączyć.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg monoazotanu izosorbidu CSP w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym G OD.

Faza ruchoma: metanol OD, chlorek metylenu OD (5:95 V/V).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: w strumieniu powietrza.

Detekcja: spryskać świeżo przygotowanym roztworem jodku potasu i skrobi OD. Poddawać 15 min działaniu nadfioletu przy 254 nm i obejrzeć w świetle dziennym.

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

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Wytrząsając ilość substancji badanej odpowiadającą 0,10 g laktozy lub mannitolu z 10 mL wody OD; przesączyć, jeżeli to konieczne.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 0,10 g jednowodnej laktozy OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 0,10 g mannitolu OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (c). Zmieszać równe objętości roztworów porównawczych (a) i (b).

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym G OD.

Faza ruchoma: woda OD, metanol OD, bezwodny kwas octowy OD, chlorek etylenu OD (10:15:25:50 V/V/V/V); odmierzając dokładnie objętości, ponieważ niewielki nadmiar wody spowoduje zmętnienie.

Naniesienie: 1 µL; dokładnie wysuszyć punkty naniesienia.

Rozwijanie A: na odległość 15 cm.

Suszenie A: w strumieniu ciepłego powietrza.

Rozwijanie B: natychmiast, na odległość 15 cm, po wymianie fazy ruchomej.

Suszenie B: w strumieniu ciepłego powietrza.

Detekcja: spryskać roztworem kwasu 4-aminobenzoowego OD, suszyć w strumieniu zimnego powietrza do całkowitego usunięcia acetonu; ogrzewać 15 min w temp. 100°C i poostawić do ochłodzenia; spryskać roztworem nadjodanu sodu OD (2 g/L) i suszyć w strumieniu zimnego powietrza; ogrzewać 15 min w temp. 100°C.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

– 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) dla laktozy lub plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (b) dla mannitolu.

D. Wytrząsając 5 min ilość substancji badanej odpowiadającą 25 mg monoazotanu izosorbidu z 10 mL acetonu OD. Przesączyć, odparować do sucha w temperaturze poniżej 40°C i suszyć pozostałość 16 h pod ciśnieniem 0,7 kPa nad pentatlenkiem difosforu OD. Temperatura topnienia (2.2.14) pozostałości wynosi od 89°C do 91°C.

BADANIA

Zanieczyszczenie A. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Wytrząsając ilość substancji badanej odpowiadającą 0,10 g monoazotanu izosorbidu z 5 mL etanolu (96%) OD i przesączyć.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg azotanu potasu OD w 1 mL wody OD i uzupełnić etanolem (96%) OD do 100 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, aceton OD, toluen OD (15:30:60 V/V/V).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: w strumieniu powietrza do całkowitego usunięcia kwasu octowego.

Detekcja: spryskać obficie świeżo przygotowanym roztworem jodku potasu i skrobi OD; poddawać 15 min działaniu nadfioletu przy 254 nm i obejrzeć w świetle dziennym.

Wartość graniczna:

– **zanieczyszczenie A:** plama zanieczyszczenia A nie jest intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu porównawczego (0,5%, obliczona jako azotan potasu).

Zanieczyszczenia B i C. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany (a). Poddawać 15 min ultradźwiękom ilość substancji badanej odpowiadającą 25,0 mg monoazotanu izosorbidu z 20 mL fazy ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Roztwór przesączyć przez odpowiedni sączonek membranowy.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego (a) fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25,0 mg monoazotanu izosorbidu CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10,0 mg 2-azotanu izosorbidu CSP (zanieczyszczenie C) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL. Uzupełnić 0,1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Poddawać 15 min ultradźwiękom ilość diazotanu izosorbidu CSP (zanieczyszczenie B) odpowiadającą 10,0 mg diazotanu izosorbidu z 15 mL fazy ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL. Roztwór przesączyć przez odpowiedni sączonek membranowy. Uzupełnić 0,1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5 mg monoazotanu izosorbidu CSP i 5 mg 2-azotanu izosorbidu CSP (zanieczyszczenie C) w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 10 mL. Uzupełnić 1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10 mL.

Kolumna:

– **wymiary:** długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;

– **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami aminopropylometylosililowymi OD (10 µm).

Faza ruchoma: bezwodny etanol OD, trimetylopentan OD (15:85 V/V).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210–215 nm.

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

Czas retencji: zanieczyszczenie B = ok. 5 min; zanieczyszczenie C = ok. 8 min; 5-azotan izosorbidu = ok. 11 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (d):

– **rozdzielczość:** nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia C i 5-azotanu izosorbidu.

Wartości graniczne:

– **zanieczyszczenie B:** nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);

– **zanieczyszczenie C:** nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%).

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (2.2.29) jak podano w badaniu zanieczyszczeń B i C z następującymi zmianami.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

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

Jeżeli powierzchnie pików z 2 kolejnych wprowadzeń roztworu porównawczego (a) różnią się o więcej niż 1,0%, wykonać kolejne 4 wprowadzenia i obliczyć względne odchylenie standardowe dla 6 wprowadzeń.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– **powtarzalność:** względne odchylenie standardowe nie większe niż 2,0% po 6 wprowadzeniach.

Obliczyć zawartość monoazotanu izosorbidu jako procent zawartości deklarowanej.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

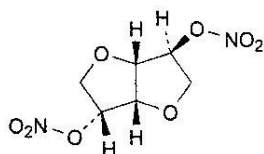
OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać procentową zawartość monoazotanu izosorbidu.

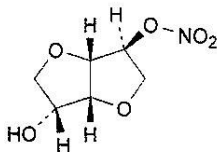
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.

A. azotany nieorganiczne,



B. 1,4:3,6-dianhydro-D-glucyolu 2,5-diazotan (izosorbidu diazotan),



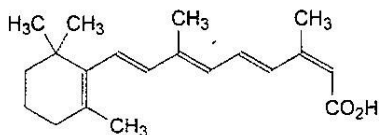
C. 1,4:3,6-dianhydro-D-glucyolu 2-azotan (izosorbidu 2-azotan).

01/2017:1019

ISOTRETINOINUM

Isotretynoina

Isotretinoin; Isotrétinoïne



C₂₀H₂₈O₂
[4759-48-2]

m.cz. 300,4

DEFINICJA

Kwas (2Z,4E,6E,8E)-3,7-dimetylo-9-(2,6,6-trimetylocykloheks-1-enylo)nona-2,4,6,8-tetraenowy.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: żółty lub jasnopomarańczowy, krystaliczny proszek.

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

Substancja jest wrażliwa na działanie powietrza, ciepła i światła, zwłaszcza w roztworze.

Wszystkie czynności wykonać tak szybko jak to możliwe, unikając ekspozycji na światło aktyczne; używać świeżo przygotowanych roztworów.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A.

Tożsamość druga: B, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: isotretynoina CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10 mg isotretynoiny CSP w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg isotretynoiny CSP i 10 mg tretynoiny CSP w chlorku metylenu OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, aceton OD, eter etylowy wolny od nadtlenu OD, cykloheksan OD (2:4:40:54 V/V/V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obojętne w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy główne.

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

C. Rozpuścić ok. 5 mg substancji badanej w 2 mL roztworu chlorku antymonu(III) OD. Powstaje intensywne czerwone zabarwienie, przechodzące stopniowo w fioletowe.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10,0 mg tretynoiny CSP (zanieczyszczenie A) w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Zmieszać 1,0 mL roztworu porównawczego (a) z 0,5 mL roztworu badanego i uzupełnić metanolem OD do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 0,5 mL roztworu badanego metanolem OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5 mg isotretynoiny do identyfikacji pików CSP (zawierającej zanieczyszczenia H i I) w 2,5 mL metanolu OD.

Kolumna:

– **wymiary:** długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;

– **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylsililowymi OD (3 µm).

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, woda OD, metanol OD (5:225:770 V/V/V).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 355 nm.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 30 mL *etanolu* (96%) 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 31,39 mg chlorowodorku amitryptyliny ($C_{20}H_{24}ClN$).

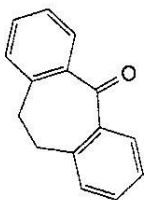
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

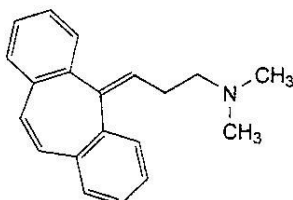
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.

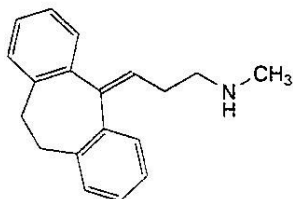
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



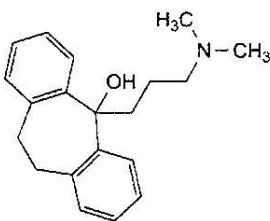
A. 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-on (dibenzosuberone),



B. 3-(5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylideno)-N,N-dimetylopropano-1-amina (cyklobenzapryna),



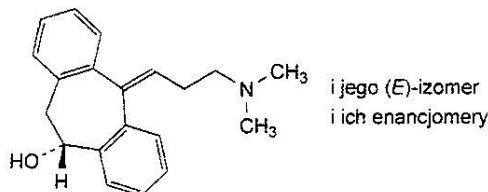
C. 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylideno)-N-metylopropano-1-amina (nortryptylina),



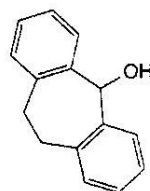
D. 5-[3-(dimetyloamino)propylo]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol,



E. N,N-dimetylo-3-(1,2,3,4,4a,10,11,11a-oktahydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylideno)propano-1-amina,



F. (5E,10R)-5-[3-(dimetyloamino)propylo]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-10-ol,



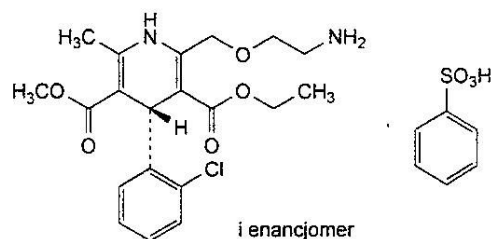
G. 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol (dibenzosuberol).

04/2016:1491

AMLODIPINI BESILAS

Amlodypiny bezyłan

Amlodipine besilate; Amlodipine (bésilate d')



$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$
[111470-99-6]

m.cz. 567,1

DEFINICJA

3-Etylu 5-metylu (4R)-2-[(2-aminoetoksy)metylo]-4-(2-chlorofenilo)-6-metylo-1,4-dihidropirydyno-3,5-dikarboksylanu benzenosulfonian.

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

WYTWARZANIE

Uznaje się, że estry alkilobenzenosulfonowe są genotoksyczne i stanowią potencjalne zanieczyszczenia bezyłanu amlodypiny. Proces wytwarzania powinien zostać opracowany biorąc pod uwagę zasady zarządzania ryzykiem związanym z jakością,

z uwzględnieniem jakości materiałów wyjściowych, możliwości procesu i jego walidacji. Jako pomoc dla wytwórców dostępna jest metoda ogólna 2.5.41. *Metylu, etylu i izopropylu benzenosulfonian w substancjach czynnych.*

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w metanolu, dość trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, trudno rozpuszczalna w 2-propanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: bezyłan amlodypiny CSP.

BADANIA

Skłacalność optyczna (2.2.7): od $-0,10^\circ$ do $+0,10^\circ$.

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

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

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

Roztwór badany (b). Uzupełnić 5,0 mL roztworu badanego (a) fazą ruchomą do 100,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2,5 mg amlodypiny zanieczyszczenia B CSP i 2,5 mg amlodypiny zanieczyszczenia G CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2,5 mg amlodypiny do identyfikacji pików CSP (zawierającej zanieczyszczenia D, E i F) w 5 mL fazy ruchomej.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5,0 mg amlodypiny zanieczyszczenia A CSP w acetonitrylu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Rozpuścić 50,0 mg bezyłanu amlodypiny CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: roztwór octanu amonowego OD (2,3 g/L), metanol OD (30:70 V/V).

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 237 nm.

Wprowadzenie: 20 μ L roztworu badanego (a) i roztworów porównawczych (a), (b), (c) i (d).

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji amlodypiny.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń D, E i F użyć chromatogramu dostarczonego z amlodypiną do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d).

Retencja względna w porównaniu z amlodypiną (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie G = ok. 0,21; zanieczyszczenie B = ok. 0,25; zanieczyszczenie D = ok. 0,5; zanieczyszczenie F = ok. 0,8; zanieczyszczenie E = ok. 1,3.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

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

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie D = 1,7; zanieczyszczenie F = 0,7;
- zanieczyszczenie D: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,15%);
- zanieczyszczenia E, F: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,8%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%); pominąć pik benzenosulfonianu (retencja względna = ok. 0,14).

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 0,2%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

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

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

Obliczyć procentową zawartość bezyłanu amlodypiny ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_8\text{S}$) uwzględniając podaną zawartość bezyłanu amlodypiny CSP.

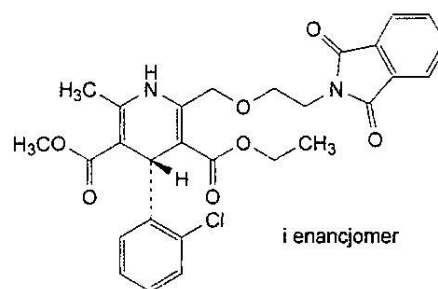
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, D, E, F.

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 nieokreślonych 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, G, H.



A. 3-etylu 5-metylu (4R)-4-(2-chlorofenilo)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-izoindol-2-ilo)etoksy]metylo]-6-metylo-1,4-dihidropirydyno-3,5-dikarboksylan,

z 25 mL *etanolu* (96%) OD pod chłodnicą zwrotną do rozpuszczenia (ok. 10 min). Ochłodzić do temp. 25°C, jeżeli to konieczne potrzebę ściankę kolby szklaną pateczką w celu zapoczątkowania krystalizacji i przesączyc. Osad, przemyty 2 porcjami, każda po 5 mL *wody* OD i suszony 30 min w temp. 100–105°C, topi się (2.2.14) w temperaturze od 136°C do 148°C.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 3,0%; po suszeniu 1,00 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 15 mL roztworu (127,5 g/L) *azotanu srebra* OD w *pirydynie* OD. Miareczkować *etanolem* roztworem *wodorotlenku sodu* (0,1 mol/L) RM do czystego niebieskiego zabarwienia, używając jako wskaźnika 0,5 mL roztworu *tymolaftaleiny* OD. Wykonać ślepią próbę.

1 mL *etanolowego* roztworu *wodorotlenku sodu* (0,1 mol/L) RM odpowiada 24,83 mg *pentobarbitalu sodowego* (C₁₁H₁₇N₂NaO₃).

PRZECHOWYWANIE

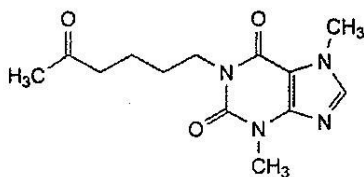
W hermetycznym pojemniku.

01/2017:0851

PENTOXIFYLLINUM

Pentoksyfilina

*Pentoxifylline**



C₁₃H₁₈N₄O₃
[6493-05-6]

m.cz. 278,3

DEFINICJA

3,7-Dimetylo-1-(5-oksoheksylo)-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 103°C do 107°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: *pentoksyfilina* CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w *metanolu* OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 20 mg *pentoksyfiliny* CSP w *metanolu* OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: *metanol* OD, *octan etylu* OD (15:85 V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: odczytać w nadfiolecie przy 254 nm.

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

D. Substancja badana wykazuje reakcję na ksantynę (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 2,5 g substancji badanej w *wodzie pozbawionej dwutlenku węgla* OD otrzymanej z *wody destylowanej* OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

Wygląd roztworu. 40% (V/V) roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z_r (2.2.2, metoda II).

Kwasowość. Do 8 mL roztworu S dodać 12 mL *wody pozbawionej dwutlenku węgla* OD i 0,05 mL roztworu *błękitu bromotymolowego* OD1. Roztwór jest zielony lub żółty. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na niebieskie zużywa się nie więcej niż 0,2 mL roztworu *wodorotlenku sodu* (0,01 mol/L) RM.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników. Mieszanina równych objętości roztworu *diwodorofosforanu potasu* OD (5,44 g/L) i *metanolu* OD.

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

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

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 10,0 mL roztworu porównawczego (a) mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2 mg *kofeiny* OD (zanieczyszczenie F) i 2 mg *teofiliny* OD (zanieczyszczenie C) w mieszaninie rozpuszczalników, dodać 1 mL roztworu badanego i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5,0 mg *kofeiny* OD (zanieczyszczenie F), 5,0 mg *teobrominy* OD (zanieczyszczenie A) i 5,0 mg *teofiliny* OD (zanieczyszczenie C) w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
 - **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, deaktywowany dla zasad OD (5 µm);
 - **temperatura:** 30°C.
- Faza ruchoma:**
- **faza ruchoma A:** zmieszać 30 objętości *metanolu* OD i 70 objętości roztworu *diwodorofosforanu potasu* OD (5,44 g/L);
 - **faza ruchoma B:** zmieszać 30 objętości roztworu *diwodorofosforanu potasu* OD (5,44 g/L) i 70 objętości *metanolu* OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 6	85	15
6 – 13	85 → 10	15 → 90
13 – 30	10	90
30 – 35	10 → 85	90 → 15
35 – 45	85	15

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 272 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z pentoksyfilią (czas retencji = ok. 12 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,3; zanieczyszczenie C = ok. 0,4; zanieczyszczenie F = ok. 0,5; zanieczyszczenie J = ok. 1,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- czas retencji: zanieczyszczenie F = 4 min do 7 min; pentoksyfilią = 9 min do 13 min; jeżeli to konieczne, dostosować stosunek składników fazy ruchomej;
- rozdzielczość: nie mniej niż 4 pomiędzy pikami zanieczyszczeń C i F.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, C, F: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,1%);
- zanieczyszczenie J: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (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 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,02%).

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 100 µg/g.

Przenieść 20 mL roztworu S do rozdzielacza i wytrząsać 2 objętościami, każda po 20 mL 2-metylopropanolu OD. Uzupełnić 10 mL warstwy wodnej wodą OD do 15 mL.

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 200 µg/g, do wykonania badania użyć 15 mL roztworu S.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej nad pentatlenkiem difosforu OD w temp. 60°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 700 Pa.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 5 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Dodać 20 mL bezwodnika kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 27,83 mg pentoksyfili (C₁₃H₁₈N₄O₃).

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, C, F, J.

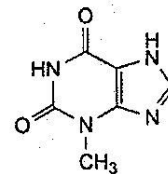
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



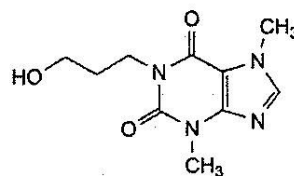
A. teobromina,



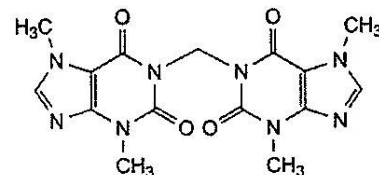
B. 3-metylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion,



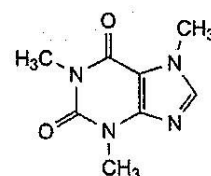
C. teofilina,



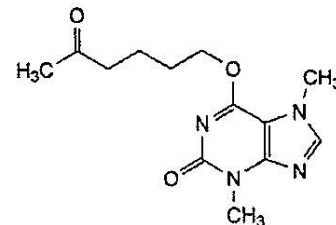
D. 1-(3-hydroksypropylo)-3,7-dimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion,



E. 1,1'-metylenobis(3,7-dimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion),



F. kofeina,



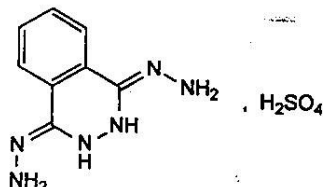
G. 3,7-dimetylo-6-(5-oksoheksyloksy)-3,7-dihydro-2H-puryn-2-on,



H. 3-metylo-1,7-bis(5-oksoheksylo)-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion,

DIHYDRALAZINI SULFAS DIHYDRALAZYNY SIARCZAN

Dihydralazine sulphate, Dihydralazine (sulfate de)
Nazwa chemiczna: 1,4-Dihydrazynoftalazyna, siarczan



$C_8H_{12}N_6O_4S$

m.cz. 288,28

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

Postać i właściwości. Białe lub jasnożółte, krystaliczny, higroskopijny proszek.

Temperatura topnienia od 240°C do 244°C z rozkładem (str. 53').

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

pH roztworu substancji o stężeniu 2 mg/ml od 3,0 do 4,0 (str. 58').

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 0,6 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 210 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 219 nm ($\alpha_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 1200), ok. 242 nm i ok. 275 (str. 92'').

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'').

Tożsamość

1. Rozpuścić 5 mg substancji w 5 ml wody i dodać 0,1 ml roztworu chlorku żelaza(III) (0,5 g/l) OD; powstaje niebieskie zabarwienie, przechodzące po 5 min w fioletowe.

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 10 ml wody, dodać 0,5 ml kwasu solnego (281 g/l) OD i 0,5 ml roztworu chlorku baru (100 g/l) OD; powstaje białe osad.

Czystość

1. Roztwór 10 mg substancji w 10 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60''), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 5 (metoda II) (str. 61').

2. Chlorków nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji (str. 41').

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

4. Strata masy po suszeniu 3 h nie większa niż 15,0% (str. 63'').

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39'').

6. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72'').

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: heksan OD – octan etylu OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (4:1:1)

Nanieść po 40 µl górnej warstwy (po odwirowaniu) roztworów A i B przygotowanych w następujący sposób: 50 mg substancji rozpuścić w 10 ml metanolowego roztworu kwasu solnego (3,6 g/l) OD. Odmierzyć 2,0 ml roztworu, dodać 1 ml metanolowego roztworu aldehydu salicylowego (20 g/l) OD, 0,1 ml kwasu solnego (425 g/l) OD i odwirować (roztwór A). Rozpuścić 2 mg siarczanu hydrazyny OD w 100 ml metanolowego roztworu kwasu solnego (3,6 g/l) OD i dalej postępować jak przy przygotowaniu roztworu A (roztwór B).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i wywołać odczynnikami Ehrlicha OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi plama, odpowiadająca plamie siarczanu hydrazyny, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu B (0,4%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 50 mg substancji do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, rozpuścić, ogrzewając (do temp. 50°C–60°C), w 20 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, ochłodzić, dodać 5,0 g bromku potasu OD i mieszać do rozpuszczenia. Dodać 20,0 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM i pozostawić 15 min chroniąc od światła. Dodać 10 ml roztworu jodku potasu (100 g/l) OD i po 5 min uwolniony jod miareczkować roztworem tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 ml roztworu skrobi OD. Wykonać ślepą próbę.

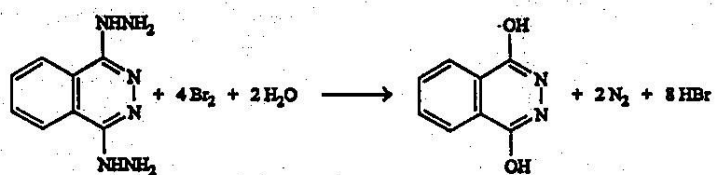
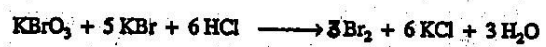
1 ml roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/l) RM odpowiada 3,604 mg siarczanu dihydralazyny ($C_8H_{12}N_6O_4S$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

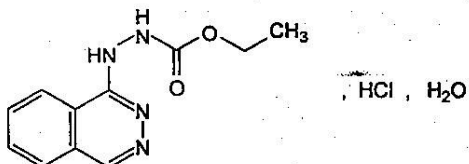
Działanie i/lub zastosowanie. Naczyniorozszerzające.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,0125–0,05	0,025–0,15
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,1	0,2



TODRALAZINI HYDROCHLORIDUM TODRALAZYNY CHLOROWODOREK

Nazwa chemiczna: 2-(Ftalazyn-1-ylo)-1-(etoksykarbonylo)-
hydrazyna, chlorowodorek, jednowodny



$C_{11}H_{13}ClN_4O_2 \cdot H_2O$

m.cz. 286,71

Zawartość chlorowodoru todralazyny, 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 rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD.

pH roztworu substancji o stężeniu 5 mg/ml od 3,0 do 4,0 (str. 58³).

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 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 237 nm, ok. 302 nm i ok. 315 nm oraz przebiegię przy ok. 257 nm (str. 92¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w 10 ml wody, dodać 20 ml nasyconego roztworu kwasu pikrynowego OD, osad odsączyć, przemyć 30 ml zimnej wody i wysuszyć w temp. 105°C; temp. topnienia od 182°C do 184°C z rozkładem (str. 53¹).

2. Do 0,1 g substancji dodać 10 ml kwasu solnego (105 g/l) OD i utrzymywać we wrzeniu 1 h pod chłodnicą zwrotną. Do 2 ml oziębionego roztworu dodać 2 ml roztworu azotynu sodu (7 g/l) OD, po upływie 10 min dodać 2 ml kwasu sulfamowego (10 g/l) OD, dokładnie wstrząsnąć i mieszając dodać roztworu 1-naftolu OD do zaniku zmętnienia; roztwór zabarwia się różowofioletowo.

3. Substancja wykazuje reakcje na chlorki (str. 36¹).

Czystość

1. Roztwór 50 mg substancji w 5 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60¹¹), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 6 (str. 61¹).

2. Chlorowodoru todralazyny nie więcej niż 0,04%; do wykonania próby przygotować roztwory

a) odważyć dokładnie ok. 1 g substancji, rozpuścić w wodzie i uzupełnić do 100,0 ml (roztwór A)

b) odważyć dokładnie ok. 40 mg chlorowodoru todralazyny OD, rozpuścić w wodzie i uzupełnić do 100,0 ml, rozcieńczyć 1,0 ml do 100,0 ml wodą (roztwór B).

Odmierzyć dokładnie do probówek z doszlifowanymi korkami poj. 25 ml: do pierwszej 5,0 ml roztworu A, do drugiej 5,0 ml roztworu B oraz do trzeciej 5,0 ml wody. Do każdej probówki dodać po 1,0 ml roztworu ninhydryny (20 g/l) OD, ogrzewać 30 min w termostатовanej łaźni wodnej o temp. 70°C $\pm$ 2°C, ochłodzić, dodać po 10,0 ml metanolu OD i zmieszać. Zmierzyć absorbancję roztworów A i B przy ok. 445 nm.

Absorbancja roztworu A nie powinna być większa niż absorbancja roztworu B.

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

4. Wody nie mniej niż 5,97% i nie więcej niż 6,60%; do wykonania oznaczenia odczynnikiem K. Fischera OD użyć ok. 0,4 g substancji (str. 47¹¹).

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

Zawartość

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

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90³).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 26,87 mg bezwodnego chlorowodoru todralazyny ($C_{11}H_{13}ClN_4O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Hipotensyjne; w leczeniu nadciśnienia.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02–0,04	0,06
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,04	0,12

TODRALAZINI HYDROCHLORIDUM

Syn.: Binazin

Zawartość wg podręcznika E. Szyski

Odważyć dokładnie około 0,2 g substancji, rozpuścić w 100 ml wody, dodać 20 ml 10% kwasu azotowego i miareczkować potencjometrycznie roztworem azotanu srebra stosując elektrodę szklaną i srebrową.

1 ml azotanu srebra (0,1 mol/l) odpowiada 26,87 mg bezwodnego chlorowodoru todralazyny.

TODRALAZINI HYDROCHLORIDI
TABULETTAE
TABLETKI CHLOROWODORKU
TODRALAZYNY

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem todralazyny ($C_{11}H_{13}ClN_4O_2$, H_2O – m.cz. 286,71), którego zawartość w tabletkie 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}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 20 mg chlorowodorku todralazyny, dodać 50 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić takim samym kwasem i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesączu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 237 nm, stosując jako odnośnik kwas solny (3,6 g/l) OD.

Obliczyć zawartość chlorowodorku todralazyny ($C_{11}H_{13}ClN_4O_2$, H_2O) w tabletkie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 568$.

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.

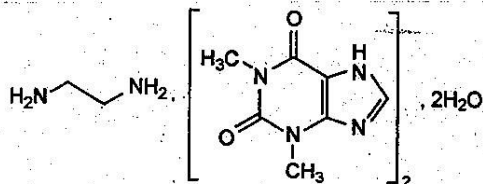
Działanie i/lub zastosowanie. Hipotensyjne, w leczeniu nadciśnienia.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02 – 0,04	0,06
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,04	0,12

AMINOPHYLLINUM DIHYDRICUM* AMINOFILINA DWUWODNA

Syn: *Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum*

Nazwa chemiczna: 1,3-Dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion, etylenodiamina (2:1), dwuwodna



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4 \cdot 2H_2O$

m.cz. 456,46

Zawartość teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$), w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 84,0% i większa niż 87,4%.

Zawartość etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$), w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 13,5% i większa niż 15,0%.

Postać i właściwości. Białe lub żółtawe proszki albo granulki o słabym zapachu amoniaku.

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

Tożsamość

1. Rozpuścić 1 g substancji w 10 ml wody, dodać kroplami, mieszając, 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD. Osad odsączyć, przesącz pozostawić do próby

a) osad przemyć wodą i wysuszyć w temp. 105°C; temp. topnienia (teofilina) od 270°C do 274°C (str. 53¹)

b) widmo absorpcyjne w podczerwieni osadu (teofilina) powinno wykazywać maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹¹).

c) osad z p. 1 wykazuje reakcje na ksantyny (str. 37¹)

d) do przesącza dodać 0,2 ml chlorku benzoilu OD i zalkalizować (papierki lakmusowe) roztworem wodorotlenku sodu (110 g/l) OD, wytrząsnąć, osad odsączyć, przemyć 10 ml wody, rozpuścić w 5 ml gorącego etanolu (760 g/l) OD i dodać 5 ml wody. Osad przemyć i wysuszyć w temp. 100°C–105°C; temp. topnienia od 248°C do 252°C (str. 53¹).

Czystość

1. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml wody, łagodnie ogrzewając; zmętnienie roztworu nie powinno być większe niż zmętnienie roztworu porównawczego II (str. 60¹¹), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż roztworu porównawczego ZZ 6 (metoda II) (str. 61¹).

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

3. Wody nie mniej niż 3,0% i nie więcej niż 8,0%; do wykonania oznaczenia odczynnikami K. Fischera OD użyć ok. 0,1 g substancji (str. 47¹¹).

4. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39¹¹).
5. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F₂₅₄ OD

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

Rozpuścić 0,2 g substancji w 2 ml wody i uzupełnić metanolem OD do 10,0 ml (roztwór A). Uzupełnić 0,5 ml roztworu A metanolem OD do 100,0 ml (roztwór A₁).

Nanieść po 10 µl roztworów.

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu A₁.

Zawartość

1. **Etylenodiamina.** Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 30 ml wody, dodać 0,2 ml roztworu zieleni bromokrezolowej OD i miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/l) RM do zielonego zabarwienia.

1 ml kwasu solnego (0,1 mol/l) RM odpowiada 3,005 mg etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$).

2. **Teofilina.** Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, ogrzewać w temp. 135°C do stałej masy, rozpuścić, ogrzewając, w 100 ml wody, ochłodzić, dodać 20,0 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM, 1 ml roztworu błękitu bromotymolowego OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do trwałej zielonej barwy.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 18,02 mg teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśniówkę gładką, w stanach skurczowych oskrzeli.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,5	0,5
Dożylnie	0,25	0,5
Doustnie (krople)	0,24	0,48
(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)	0,35	0,35
Doodbytniczo	0,1	0,3
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,5	1,0
Dożylnie	0,5	0,75
Doustnie (krople)	0,48	0,72
(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)	0,35	0,7
Doodbytniczo		0,5

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

AMINOPHYLLINI GUTTAE

KROPLE Z AMINOFILINĄ

Preparatem jest wodny roztwór dwuwodnej aminofiliny ($C_{16}H_{24}N_{10}O_4$, $2H_2O$ – m.cz. 456,46), której zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości, w tym teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$) nie mniej niż 78,0% i nie więcej niż 84,0% i etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$) nie mniej niż 13,0% i nie więcej niż 15,0%.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Solutiones medicinales* (str. 178¹⁾).

Postać i właściwości. Przezroczysty płyn.

pH preparatu od 8,8 do 10,1 (str. 58¹⁾).

Tożsamość

1. Odmierzyć objętość preparatu, odpowiadającą 0,1 g dwuwodnej aminofiliny, uzupełnić wodą do 10 ml, dodać kroplami, mieszając, 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD. Osad odsączyć, przemyć wodą, wysuszyć w temp. 105°C i użyć do badań

a) temp. topnienia osadu (teofilina) od 270°C do 274°C (str. 53¹⁾)

b) osad wykazuje reakcje na ksantyny (str. 37¹⁾).

2. Do objętości preparatu, odpowiadającej 0,1 g dwuwodnej aminofiliny, dodać 1 ml roztworu siarczanu miedzi(II) (20 g/l) OD; powstaje fioletowoniebieskie zabarwienie.

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 2; położenie plam głównych na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 3 (metoda II) (str. 61¹⁾).

2. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹⁾)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: butan-1-ol OD – aceton OD – chloroform OD – wodorotlenek amonowy (24 g/l) OD (4:3:3:1)

Odmierzyć objętość preparatu, odpowiadającą 0,2 g dwuwodnej aminofiliny i uzupełnić metanolem OD do 10,0 ml (roztwór A).

Nanieść po 10 µl roztworu A i metanолоwych roztworów substancji porównawczej aminofiliny OD o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór B) i 0,1 mg/ml (roztwór B₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu B₁.

Zawartość

1. Etylenodiamina. Odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 0,25 g aminofiliny, uzupełnić wodą do 20 ml, dodać 0,5 ml roztworu zieleni bromokrezolowej OD i miareczkować kwasem siarkowym (0,05 mol/l) do zmiany zabarwienia.

1 ml kwasu siarkowego (0,05 mol/l) odpowiada 3,005 mg etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$).

Obliczyć zawartość etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$) w preparacie.

2. Teofilina. Do roztworu po miareczkowaniu etylenodiaminy, dodać 25,0 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 18,02 mg teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$).

Obliczyć zawartość teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$) w preparacie.

Oznaczenie teofiliny można wykonać metodą spektrofotometryczną (str. 92¹⁾).

Do kolby miarowej poj. 250 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu odpowiadającą ok. 0,25 g aminofiliny i uzupełnić roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM. Uzupełnić 1,0 ml roztworu ww. roztworem do 200,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 275 nm.

Obliczyć zawartość teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 650$.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118¹⁾). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśniówkę gładką, w stanach skurczowych oskrzeli.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,24	0,48
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,48	0,72

AMINOPHYLLINI INIECTIO

ROZTWÓR AMINOFILINY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem dwuwodnej aminofiliny w wodzie do wstrzykiwań.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Iniectiones* (str. 173¹⁾).

Postać i właściwości. Przezroczysty płyn.

pH preparatu od 8,9 do 10,0 (str. 58¹⁾).

Zawartość

Oznaczenie zawartości etylenodiaminy i teofiliny wykonać wg monografii *Aminophyllini guttae* (str. 224¹, „Zawartość” p. 1, 2).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśniówkę gładką, w stanach skurczowych oskrzeli.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,5	0,5
Dożylnie	0,25	0,5
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,5	1,0
Dożylnie	0,5	0,75

AMINOPHYLLINUM DIHYDRICUM

Syn.: Euphyllinum

Zawartość wg FP IV

1. Odważyć dokładnie około 0,25 g substancji, rozpuścić w 20 ml wody i miareczkować kwasem siarkowym (0,05 mol/l) RM wobec zieleni bromokrezolowej do zmiany zabarwienia niebieskiego na zielone.

1 ml kwasu siarkowego (0,05 mol/l) odpowiada 0,003005g etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$).

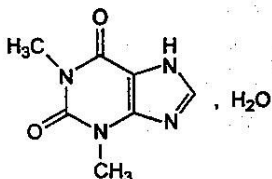
2. Do roztworu otrzymanego po miareczkowaniu etylenodiaminy dodać 25 ml azotanu srebra (0,1 mol/l) RM, mieszać i miareczkować roztworem wodorotlenku sodowego (0,1 mol/l) RM do zmiany zielonego zabarwienia na niebieskie.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,01802 g bezwodnej teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$).

THEOPHYLLINUM* TEOFILINA

Theophylline, Théophylline

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



$C_7H_8N_4O_2$

m.cz. 180,17

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

m.cz. 198,18

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

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność. Substancja trudno rozpuszcza się w wodzie i etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym OD. Substancja rozтворя się w roztworach wodorotlenków alkalicznych, wodorotlenku amonowego i kwasach mineralnych.

Temperatura topnienia od 270°C do 274°C; oznaczona po wysuszeniu substancji w temp. od 100°C do 105°C (str. 53^l).

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 250 nm do 320 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 273 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 551) (dla substancji bezwodnej) (str. 92ⁿ).

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. 93ⁿ).

Tożsamość

1. Ogrzewać 3 min 10 mg substancji z 1,0 ml roztworu wodorotlenku potasu (360 g/l) OD w łaźni wodnej o temp. 90°C. Dodać 1,0 ml roztworu soli diazoniowej kwasu sulfanilowego OD; powoli pojawia się czerwone zabarwienie. Wykonać ślepa próbę.

2. Substancja wykazuje reakcje na ksantyny (str. 37^l).

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

Czystość

1. Rozpuścić, ogrzewając, 0,5 g substancji w wodzie, ochłodzić i uzupełnić wodą do 75,0 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60ⁿ) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^l).

2. Do 50 ml roztworu z p. 1 dodać 0,1 ml roztworu czerwieni metylowej OD; roztwór zabarwia się czerwono. Dodać kroplami roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM do zmiany zabarwienia na żółte; nie powinno zużyć się więcej niż 1,0 ml (kwasowość).

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

4. Strata masy po suszeniu, dla substancji bezwodnej nie większa niż 0,5%; dla substancji uwodnionej nie mniejsza niż 8,0% i nie większa niż 9,5% (str. 63ⁿ).

5. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39ⁿ).

6. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72ⁿ)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy 60 F₂₅₄ OD

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

Przygotować roztwory w mieszaninie (2:3) metanolu OD z chloroformem OD substancji o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A) i 0,10 mg/ml (roztwór A₁) oraz substancji porównawczej teofiliny OD o stężeniu 20 mg/ml (roztwór B).

Nanieść po 10 µl roztworów A, A₁ i B.

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 100 ml wody, dodać 20 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM i zmieszać. Dodać 0,5 ml roztworu błękitu bromotymolowego OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 18,02 mg bezwodnej teofiliny (C₇H₈N₄O₂).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

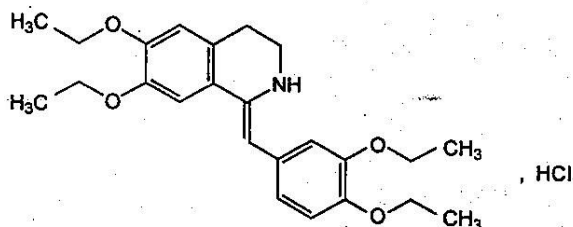
Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśnie gładkie, przeciwdychawicze.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,1–0,2	0,3–0,6
(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)		
	0,2–0,5	0,4–0,6
Doodbytniczo	0,24	0,24–0,48
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,4	0,9
(tabletki o przedłużonym uwalnianiu)	0,3	0,6

DROTAVERINI HYDROCHLORIDUM DROTAWERYNY CHLOROWODOREK

Nazwa chemiczna: 6,7-Dietoksy-1-[(3,4-dietoksyfenylo)metyleno]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina, chlorowodorek



$C_{24}H_{32}ClNO_4$

m.cz. 433,97

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

Postać i właściwości. Zielonawożółty, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia ok. 210°C z rozkładem (str. 53').

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

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 3,5 do 5,5 (str. 58').

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 1,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 400 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 241 nm ($a_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 440), ok. 302 nm ($a_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 230) i ok. 353 nm ($a_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 231) (str. 92'').

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'').

Tożsamość

1. Zmieszać 10 mg substancji z 5 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD, 0,5 ml roztworu chlorku żelaza(III) (30 g/l) OD i ogrzewać 3 min w temp. ok. 100°C; powstaje zielone zabarwienie, które po dodaniu do oziębionego roztworu 0,5 ml kwasu azotowego (105 g/l) OD zmienia się w brunatnoczerwone.

2. Substancja wykazuje reakcje na chlorki (str. 36').

Czystość

1. Siarczanów nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 1,0 g substancji, wytrząsać 10 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesączu (str. 41'').

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'').

3. Strata masy po suszeniu nie większa niż 6,0% (str. 63'').

4. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,2% (str. 39'').

5. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72'').

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: ksylen OD – metyloetyloketon OD – metanol OD – dietyloamina OD (20:20:3:1)

Nanieść po 10 µl chloroformowych roztworów substancji o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A), 0,1 mg/ml (roztwór A₁) i 50 µg/ml (roztwór A₂).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (366 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, łączna intensywność tych plam nie powinna być większa niż intensywność plamy głównej na chromatogramie roztworu A₁. Ocenę wykonać wizualnie przez porównanie intensywności zabarwienia każdej plamy dodatkowej z plamami na chromatogramach roztworów A₁ i A₂ (przyjmując intensywność zabarwienia tych plam jako odpowiadające 1,0% i 0,5% zanieczyszczeń) i zsumowanie tak ustalonych wartości.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 20 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml bezwodnika kwasu octowego OD, 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,05 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90').

1 ml kwasu nadchlorowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 21,70 mg chlorowodoru drotaaweryny ($C_{24}H_{32}ClNO_4$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i dróg moczowych.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,04–0,12	0,12–0,24
Domięśniowo, podskórnie	0,04–0,08	0,04–0,24
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,12	0,36
Domięśniowo, podskórnie	0,08	0,24

DROTAVERINI HYDROCHLORIDI INIECTIO

ROZTWÓR CHLOROWODORKU DROTAWERYNY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodorku drotaweryny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodorku drotaweryny ($C_{24}H_{32}ClNO_4$ – m.cz. 433,97) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Odmierzyć objętość preparatu, odpowiadającą ok. 0,1 g chlorowodorku drotaweryny, uzupełnić kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 100,0 ml. Uzupełnić 1,0 ml roztworu takim samym kwasem do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 353 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku drotaweryny ($C_{24}H_{32}ClNO_4$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 231$.

Jałowość

Badanie wykonać wg monografii „Badanie jałowości” (str. 114^I).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i dróg moczowych.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Podskórnie, domięśniowo	0,04–0,08	0,04–0,24
Dawki maksymalne		
Podskórnie, domięśniowo	0,08	0,24

DROTAVERINI HYDROCHLORIDI TABULETTAE

TABLETKI CHLOROWODORKU DROTAWERYNY

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem drotaweryny ($C_{24}H_{32}ClNO_4$ – m.cz. 433,97), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 80 mg chlorowodorku drotaweryny, dodać 60 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić takim samym kwasem i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesącza kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 353 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku drotaweryny ($C_{24}H_{32}ClNO_4$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 231$.

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.

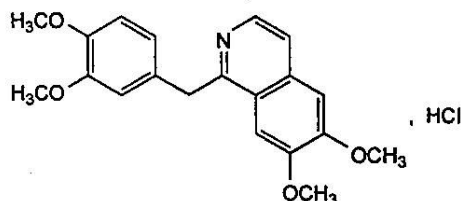
Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i dróg moczowych.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,04–0,12	0,12–0,24
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,12	0,36

PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM PAPAWERYNY CHLOROWODOREK

Papaverine hydrochloride, Papavérine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 1-(3,4-Dimetoksybenzylo)-6,7-dimetoksy-
izochinolina, chlorowodorek



$C_{20}H_{22}ClNO_4$

m.c. 375,85

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

Postać i właściwości. Białe, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 218°C do 223°C z rozkładem (str. 53¹).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml od 3,0 do 4,5 (str. 58¹).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 0,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 320 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 250 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 1630), ok. 285 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 170) i ok. 308 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 225) (str. 92¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 3 ml bezwodnika kwasu octowego OD, ogrzać do temp. 80°C i ostrożnie dodać 0,25 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; powstaje zielonożółta fluorescencja.

2. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

Czystość

1. Rozpuścić 0,20 g substancji w wodzie, łagodnie ogrzewając w razie konieczności, i uzupełnić do 10 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60¹), a jego zabarwienie nie

powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZZ 6 (metoda II) (str. 61¹).

2. Zabarwienie roztworu 50 mg substancji w 5 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego C 3 (metoda II) (str. 61¹) (substancje łatwo zwęglające się).

3. Strata masy po suszeniu 4 h nie większa niż 1,0% (str. 63¹).

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

5. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy HF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: toluen OD – octan etylu OD – dietyloamina OD (7:2:1)

Nanieść po 10 µl roztworu substancji w mieszaninie (1:1) kwasu solnego (0,36 g/l) OD z etanolem (760 g/l) OD o stężeniu 50 mg/ml (roztwór A) i roztworu substancji porównawczej kodeiny OD w takiej samej mieszaninie, o stężeniu 0,5 mg/ml (roztwór B).

Chromatogram wysuszyć w strumieniu ciepłego powietrza i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu B (1,0%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji i rozpuścić, ostrożnie ogrzewając, w 20 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, ochłodzić, dodać 5 ml bezwodnika kwasu octowego OD, 7 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 37,59 mg chlorowodoru papaweryny ($C_{20}H_{22}ClNO_4$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Rozkurczające mięśnie gładkie.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,04–0,1	do 0,3
Podskórnie, domięśniowo	0,04–0,08	0,12
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,2	0,6
Podskórnie, domięśniowo	0,1	0,2

Obliczyć względny współczynnik odpowiedzi (F_1) dla roztworu porównawczego (a) wg poniższego wzoru:

$$\frac{M_1 \times R}{M_2}$$

- M_1 = masa wzorca wewnętrznego w roztworze porównawczym (a), w miligramach;
 M_2 = masa substancji badanej w roztworze porównawczym (a), w miligramach;
 R = stosunek powierzchni pików sewofluranu do powierzchni pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Obliczyć ilość każdego zanieczyszczenia substancji badanej, w mikrogramach na gram, wg poniższego wzoru:

$$\frac{0,859 \times R_1 \times 250}{1,52 \times F_1}$$

- 0,859 = gęstość względna wzorca wewnętrznego;
 1,52 = gęstość względna sewofluranu;
 R_1 = stosunek powierzchni pików zanieczyszczenia do powierzchni pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu badanego;
 F_1 = względny współczynnik odpowiedzi roztworu porównawczego (a).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 25 µg/g;
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 100 µg/g;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 100 µg/g;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 300 µg/g;
- wartość graniczna pominięcia: powierzchnia pików sewofluranu na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (5 µg/g).

Fluorki: nie więcej niż 2 µg/mL.

Potencjometria (2.2.36, metoda I). W badaniu używać sprzętu z tworzywa sztucznego.

Roztwór buforowy. Rozpuścić 0,5 g cytrynianu sodu OD i 55 g chlorku sodu OD w 350 mL wody OD. Dodać ostrożnie 75 g wodorotlenku sodu OD i wytrząsać do rozpuszczenia. Ochłodzić do temperatury pokojowej i dodać ostrożnie 225 mL lodowatego kwasu octowego OD, ciągle mieszając. Ochłodzić i dodać 300 mL alkoholu izopropylowego OD. Uzupełnić wodą OD do 1000,0 mL. pH tego roztworu wynosi od 5,0 do 5,5.

Roztwór badany. Wprowadzić 50,0 mL substancji badanej i 50,0 mL wody OD do rozdzielacza, wytrząsać energicznie 3 min i pozostawić do całkowitego rozdzielania warstw. Uzupełnić 25,0 mL wodnej górnej warstwy roztworem buforowym do 50,0 mL.

Roztwór wzorcowy fluorków (1000 µg F/mL). Rozpuścić 221,0 mg fluorku sodu OD, uprzednio suszonego 4 h w temp. 150°C, w wodzie OD. Dodać 1,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL.

Roztwory podstawowe porównawcze. Rozcieńczyć roztwór wzorcowy fluorków (1000 µg F/mL) wodą OD do otrzymania roztworów o znanych stężeniach ok. 5 µg, 2 µg, 0,5 µg i 0,2 µg fluorków na mililitr.

Roztwory porównawcze. Uzupełnić 25,0 mL każdego roztworu podstawowego porównawczego roztworem buforowym do 50,0 mL.

Elektroda wskaźnikowa: fluorkowa jonoselektywna.

Elektroda odniesienia: chlorosrebrowa.

Aparatura: woltomierz umożliwiający pomiar z odtwarzalnością nie mniejszą niż ± 0,2 mV.

Wykonać pomiary roztworów porównawczych i roztworu badanego. W celu wykonania pomiaru, przenieść roztwór do zlewki poj. 100 mL zawierającej pręciak mieszałki magnetyczne-

go pokryty politetrafluoroetylenem i zanurzyć elektrody. Mieszać mieszałką magnetyczną na izolowanej płycie, do uzyskania równowagi (ok. 2–3 min) i zanotować potencjał. Przenieść elektrody roztworem buforowym i wysuszyć, unikając uszkodzenia kryształu jonoselektywnej elektrody.

Obliczyć stężenie fluorków z krzywej wzorcowej.

Nielotna pozostałość: nie więcej niż 100 mg/L.

Przenieść 10,0 mL substancji badanej do wytarowanej i wyprażonej parownicy, odparować do sucha na łaźni wodnej i suszyć pozostałość 2 h w temp. 105°C. Masa pozostałości nie jest większa niż 1,0 mg.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 0,050% (m/m); do wykonania badania użyć 10,0 mL substancji badanej.

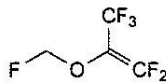
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku ze stali nierdzewnej, chroniąc od światła.

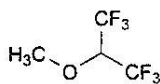
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.

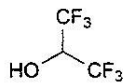
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



A. 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(fluorometoksy)prop-1-en,



B. 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-metoksypropan,



C. 1,1,1,3,3,3-heksafluoropropan-2-ol.

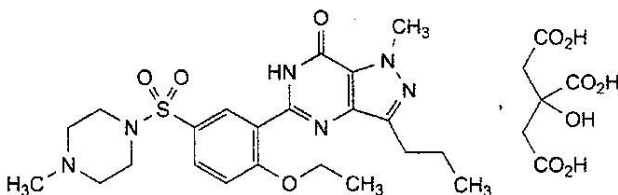
01/2017:2270

07/2017:2270

SILDENAFILI CITRAS

Syldenafilu cytrynian

Sildenafil citrate; Sildénafil (citrate de)



$C_{28}H_{38}N_6O_4S$
[171599-83-0]

m.cz. 667

DEFINICJA

5-[2-Etoksy-5-[(4-metylopiperazyn-1-yl)sulfonylo]fenylo]-1-metylo-3-propylo-1,6-dihydro-7H-pirazolo[4,3-d]pirymidin-7-onu diwodoro-2-hydroksypropano-1,2,3-trikarboksylan.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie i w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w heksanie.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: cytrynian syldenafilu CSP.

BADANIA

Zanieczyszczenie E. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Mieszanina rozpuszczalników: stężony wodorotlenek amonowy OD, woda OD, metanol OD (5:25:75 V/V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 35,0 mg substancji badanej w 2,0 mL mieszaniny rozpuszczalników z użyciem ultradźwięków, jeżeli to konieczne.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 7,0 mg imidazolu CSP (zanieczyszczenie E) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 5,0 mL roztworu porównawczego (a) mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Zmieszać 1 mL roztworu badanego i 1 mL roztworu porównawczego (a).

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym F_{254} OD (2–10 μm).

Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD, etanol (96%) OD, octan etylu OD, chlorek metylenu OD (1:20:30:50 V/V/V/V).

Naniesienie: 10 μL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b) i (c) w postaci 6 mm pasm.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: ok. 15 min w temp. 100°C.

Detekcja: poddawać działaniu par jodu do jasnobrunatnego zabarwienia płytki i obejrzeć w nadfiolecie przy 254 nm.

Współczynniki opóźnienia: cytrynian = ok. 0; zanieczyszczenie E = ok. 0,25; syldenafil = ok. 0,4.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone pasma.

Wartość graniczna:

– zanieczyszczenie E: pasmo zanieczyszczenia E nie jest intensywniejsze niż pasmo główne na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy. Rozpuścić 2,72 g diwodorofosforanu potasu OD w 900 mL wody do chromatografii OD i doprowadzić roztworem (120 g/L) wodorotlenku potasu OD w wodzie do chromatografii OD do pH 6,5. Uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1,0 L.

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl do chromatografii OD, faza ruchoma A (10:90 V/V).

Roztwór badany (a). Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego (a) mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg syldenafilu zanieczyszczenia A CSP w roztworze badanym (a) i uzupełnić roztwo-

rem badanym (a) do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg syldenafilu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenie D) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 25,0 mg cytrynianu syldenafilu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 μm).
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: acetonitryl do chromatografii OD, roztwór buforowy (20:80 V/V);
- faza ruchoma B: roztwór buforowy, metanol OD1, acetonitryl do chromatografii OD (20:20:60 V/V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 3	75	25
3 – 26	75 → 30	25 → 70
26 – 38	30	70

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczenia D użyć chromatogramu dostarczonego z syldenafilem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z syldenafilem (czas retencji = ok. 16 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,15; zanieczyszczenie A = ok. 1,25.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami syldenafilu i zanieczyszczenia A.

Obliczenie procentowych zawartości:

– współczynnik korekcyjny: powierzchnię pików zanieczyszczenia D pomnożyć przez 0,7;

– dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia syldenafilu w roztworze porównawczym (c).

Wartości graniczne:

– zanieczyszczenia A, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,15%;

– zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;

– suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,5%;

– próg wykazywania: 0,05%; pominąć pik cytrynianu.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 2,5%; do wykonania badania użyć 0,200 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,00 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

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

Wprowadzenie: roztwór badany (b) i roztwór porównawczy (d). Obliczyć procentową zawartość cytrynianu syldenafilu ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$) uwzględniając podaną zawartość cytrynianu syldenafilu CSP.