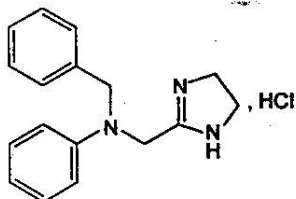


ANTAZOLINI HYDROCHLORIDUM ANTAZOLINY CHLOROWODOREK

Antazoline hydrochloride, Antazoline (chlorhydrate d')

Nazwa chemiczna: 4,5-Dihydro-2(N-benzyl-N-fenylaminoimidozyl)imidazol, chlorowodorek



$C_{17}H_{20}ClN_3$

m.cz. 301,82

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

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

Temperatura topnienia od 234°C do 238°C z rozkładem (str. 53^l).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 5,5 do 6,5 (str. 58^l).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 241 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 500) i ok. 291 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 67) (str. 92^{ll}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 50 mg substancji w 5 ml wody, dodać 0,5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD; powstaje zabarwienie czerwone, przechodzące w zielone.

2. Rozpuścić 50 mg substancji w 5 ml wody, dodać 5 ml nasyconego roztworu kwasu pikrynowego OD. Po upływie 1 h osad odsączyć, przekrystalizować z wody i suszyć 3 h w temp. 105°C; temp. topnienia od 156°C do 160°C (str. 53^l).

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

Czystość

1. Rozpuścić 0,20 g substancji w wodzie, ogrzewając w łaźni konieczności do temp. 60°C, ochłodzić i uzupełnić wodą do 10,0 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 7 (metoda II) (str. 61^l).

2. Siarczanów nie więcej niż 0,25%; do wykonania próby użyć 20 mg substancji (str. 41^{ll}).

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^{ll}).

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: chloroform OD – izobutanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (40:20:1)

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

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 30 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 (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia fioletowego na niebieskie. Wykonać ślepą próbę.

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

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 30,18 mg chlorowodoru antazoliny ($C_{17}H_{20}ClN_3$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,1	0,3
Domięśniowo	0,05–0,1	0,15–0,3
Wziewne		0,5%
Zewnętrznie (krople do oczu)		0,05%
(krople do nosa)		0,05%
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,2	0,6

ANTAZOLINI HYDROCHLORIDI TABULETTAE TABLETKI CHLOROWODORKU ANTAZOLINY

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem antazoliny ($C_{17}H_{20}ClN_3$ – m.c.z. 301,82), którego zawartość w tablecie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 241 nm i ok. 291 nm (str. 92^{II}).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,2 g chlorowodorku antazoliny, dodać 20 ml wody, wytrząsać 10 min i przesączyć

a) do 2 ml przesączu dodać 1 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie, przechodzące w zielone
b) przesącz wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^I).

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

Czystość

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (100:1,5)

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,10 g chlorowodorku antazoliny, dodać 10 ml wody, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść po 10 µl roztworu A oraz roztworów substancji porównawczej chlorowodorku antazoliny OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór B), 0,1 mg/ml (roztwór B₁), 50 µg/ml (roztwór B₂) i 25 µg/ml (roztwór B₃).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm), następnie wywołać roztworem siarczanu ceru(IV) (40 g/l) w kwasie siarkowym OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, żadna nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁. Suma zanieczyszczeń, oceniona na podstawie wielkości plam na chromatogramie roztworów B₂ i B₃, nie powinna być większa niż 1,0%.

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 50 mg chlorowodorku antazoliny, wytrząsać 20 min z 50 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesączu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 241 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku antazoliny ($C_{17}H_{20}ClN_3$) w tablecie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 500$.

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.

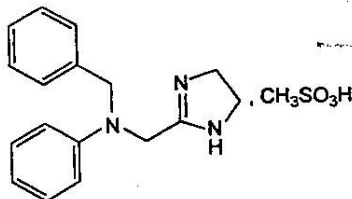
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,1	0,3
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,2	0,6

ANTAZOLINI MESILAS ANTAZOLINY MEZYLAN

Syn.: Antazoliny metanosulfonian

Nazwa chemiczna: 2-(N-Benzylolanilinometylo)-2-imidazolina, metanosulfonian



$C_{18}H_{23}N_3O_3S$

m.c. 361,46

Zawartość mezylanu antazoliny, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,0% i większa niż 102,0%.

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

Temperatura topnienia od 165°C do 170°C (str. 53¹).

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

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 241 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 416) i ok. 291 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 56) (str. 92¹¹).

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

Tożsamość

1. Rozpuścić 50 mg substancji w 5 ml wody, dodać 0,5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie, przechodzące w zielone.

2. Zmieszać 20 mg substancji z 0,5 g bezwodnego węgla sodu OD i wyprażyć. Pozostałość rozpuścić w 10 ml wody, przesączyć, dodać 0,25 ml wody bromowej OD, doprowadzić do wrzenia, dodać 2 ml kwasu solnego (281 g/l) OD i utrzymywać we wrzeniu do pozbycia się bromu; roztwór wykazuje reakcje na siarczany (str. 37¹¹).

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 10; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A₁ i B powinno być zgodne.

Czystość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w wodzie i uzupełnić do 10,0 ml; zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 6 (metoda II) (str. 61¹).

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 5 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 4 (str. 61¹) (substancje łatwo zwęglające się).

3. Rozpuścić 0,5 g substancji w 25 ml świeżo przegotowanej i ochłodzonej wody. Do 10 ml roztworu dodać 0,2 ml roztworu czerwieni metylowej OD i miareczkować kwasem solnym (0,01 mol/l) RM; do następnych 10 ml roztworu dodać 0,2 ml roztworu czerwieni metylowej OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM. Do uzyskania zmiany zabarwienia roztworów nie powinno zużyć się więcej niż 0,1 ml roztworów mianowanych (kwasowość lub zasadowość).

4. Chlorków nie więcej niż 50 µg/g; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji (str. 41¹).

5. Siarczianów nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 0,5 g substancji (str. 41¹¹).

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

7. Żelaza nie więcej niż 50 µg/g; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji (str. 42¹¹).

8. Strata masy po suszeniu 4 h nie większa niż 3,0% (str. 63¹¹).

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

10. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD; płytkę przed użyciem ogrzewać 15 min w temp. 110°C

Faza ruchoma: octan etylu OD – metanol OD – dietyloamina OD (17:2:1)

Rozpuścić 0,1 g substancji w 5,0 ml metanolu OD (roztwór A). Uzupełnić 1,0 ml roztworu A metanolem OD do 5,0 ml (roztwór A₁).

Rozpuścić 20 mg substancji porównawczej mezylanu antazoliny OD w 5,0 ml metanolu OD (roztwór B). Uzupełnić 2,5 ml roztworu B metanolem OD do 100,0 ml (roztwór B₁).

Rozpuścić 20 mg chlorowodoru ksylometazoliny OD w 1,0 ml roztworu A i uzupełnić metanolem OD do 5,0 ml (roztwór C).

Nanieść pasmowo po 5 µl roztworów A, A₁, B, B₁ i C.

Chromatogram suszyć 15 min strumieniem gorącego powietrza i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). Chromatogramy wywołać mieszaniną (1:1) roztworów chlorku żelaza(III) (200 g/l) OD i heksacyanożelazanu(III) potasu (5 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁ (0,5%).

Badanie jest prawidłowe, jeżeli na chromatogramie roztworu C dwie plamy główne są wyraźnie rozdzielone.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 50 ml etanolu (760 g/l) OD, zubożonego po dodaniu 0,2 ml roztworu fenoloftaleiny OD i miareczkować etanolem roztworem wodorotlenku potasu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia.

1 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (0,1 mol/l) RM odpowiada 36,15 mg mezylanu antazoliny ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$).

Przechowywanie. Chronić od światła i wilgoci.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,05–0,1	0,15–0,3
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,15	0,3

ANTAZOLINI MESILATIS INIECTIO ROZTWÓR MEZYLANU ANTAZOLINY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem mezylanu antazoliny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość mezylanu antazoliny ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$ – m.c. 361,46) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 4,3 do 5,3 (str. 58^I).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 241 nm i ok. 291 nm (str. 92^{II}).

2. Do objętości preparatu, odpowiadającej 50 mg mezylanu antazoliny, dodać 5 ml wody i 0,5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie, przechodzące w zielone.

3. Odmierzyć objętość preparatu odpowiadającą 20 mg mezylanu antazoliny i odparować. Pozostałość zmieszać z 0,5 g bezwodnego węglanu sodu OD i wyprażyć. Pozostałość rozpuścić w 10 ml wody, przesączyć, dodać 0,25 ml wody bromowej OD, doprowadzić do wrzenia, dodać 2 ml kwasu solnego (281 g/l) OD i utrzymywać we wrzeniu do pozbycia się bromu; roztwór wykazuje reakcje na siarczany (str. 37^{II}).

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

Czystość

1. Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż 6 (metoda II) (str. 61^I).

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (100:1,5)

Odmierzyć objętość preparatu odpowiadającą 50 mg mezylanu antazoliny i uzupełnić wodą do 5 ml (roztwór A).

Nanieść po 10 µl roztworu A oraz roztworów substancji porównawczej mezylanu antazoliny OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór B), 0,1 mg/ml (roztwór B₁), 50 µg/ml (roztwór B₂) i 25 µg/ml (roztwór B₃).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzyć w nadfiolecie (254 nm), następnie wywołać roztworem siarczany ceru(IV) (40 g/l) w kwasie siarkowym OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, żadna nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁. Suma zanieczyszczeń, oceniona na podstawie wielkości plam na chromatogramie roztworów B₂ i B₃, nie powinna być większa niż 1,0%.

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odmierzyć objętość preparatu odpowiadającą ok. 50 mg mezylanu antazoliny i uzupełnić kwasem solnym (3,6 g/l) OD. Uzupełnić 1,0 ml roztworu takim samym kwasem do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 241 nm.

Obliczyć zawartość mezylanu antazoliny ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 416$.

Jałowość

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

Przechowywanie. Chronić od światła.

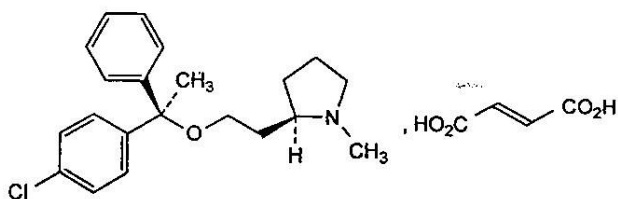
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,05 – 0,1	0,15 – 0,3
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,15	0,3

CLEMASTINI FUMARAS* KLEMASTYNY FUMARAN

Clemastine fumarate, Clémastine (fumarate de)

Nazwa chemiczna: (2*R*)-2-[2-[(*R*)-1-(4-Chlorofenylo)-1-fenyl-
loetoksy]etylo]-1-metylopirolidyna, (*E*)-
-butenodikarboksylan



$C_{25}H_{30}ClNO_5$

m.cz. 459,97

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

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

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

pH zawiesiny 1 g substancji w 10 ml wody od 3,2 do 4,2 (str. 58^l).

Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od +15° do +18° (roztwór 10 mg/ml w metanolu OD) (str. 59^l).

Widmo absorpcyjne

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

Tożsamość

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: eter diizopropylowy OD – kwas mrówkowy (1,22 kg/l) OD – woda (14:5:1)

Nanieść po 5 μ l metanolowego roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml (roztwór A) oraz etanolowego roztworu kwasu fumarowego OD o stężeniu 5 mg/ml (roztwór B).

Chromatogram ogrzewać 30 min w temp. ok. 100°C i po ochłodzeniu spryskać roztworem nadmanganianu potasu (16 g/l) OD. Położenie i zabarwienie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

2. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 4; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A₁ i B powinno być zgodne.

3. Wykonać badanie metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej wg „Czystość” p. 5; czasy retencji pików głównych na chromatogramach roztworów A₁ i B powinny być zgodne.

Czystość

1. Roztwór 50 mg substancji w 5 ml metanolu OD powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ 7 (metoda II) (str. 61^l).

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: tetrahydrofuran OD – metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (80:20:1)

Nanieść po 5 μ l metanolowych roztworów: substancji o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A), 2 mg/ml (roztwór A₁), substancji porównawczej fumaranu klemastyny OD o stężeniu 2 mg/ml (roztwór B), 60 μ g/ml (roztwór B₁) i 20 μ g/ml (roztwór B₂) oraz metanolowego roztworu zawierającego po 2 mg/ml chlorowodoru difenhydraminy OD i substancji porównawczej fumaranu klemastyny OD (roztwór C).

Chromatogram suszyć 5 min strumieniem zimnego powietrza i wywołać kolejno odczynnikami Dragendorffa OD i nadtlenkiem wodoru (30 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁ (0,3%), ale nie więcej niż cztery takie plamy mogą być większe i intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu B₂ (0,1%). Pominąć plamę pozostałą na starcie (kwas fumarowy).

Badanie jest prawidłowe, jeżeli plamy na chromatogramie roztworu C są rozdzielone.

5. 1-(4-Chlorofenylo)-1-fenyletanolu nie więcej niż 0,3%. Badanie wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (str. 69^{ll}), posługując się chromatografem z detekcją przy 220 nm i kolumną o wymiarach zbliżonych do 100 mm $\times$ 4,6 mm.

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

Faza ruchoma: roztwór diwodorofosforanu amonowego (10 g/l) OD – acetonitryl OD – kwas fosforowy (1,75 kg/l) OD (550:450:1)

Szybkość przepływu 1 ml/min

Roztwory

a) rozpuścić 20 mg substancji w mieszaninie (1:3) acetonitrylu OD z roztworem diwodorofosforanu amonowego (10 g/l) OD i uzupełnić do 100,0 ml taką samą mieszaniną (roztwór A). Uzupełnić 1,0 ml roztworu A ww. mieszaniną do 100,0 ml (roztwór A₁)

b) roztwór substancji porównawczej fumaranu klemastyny OD o stężeniu 2 μ g/ml w mieszaninie (1:3) acetonitrylu OD z roztworem diwodorofosforanu amonowego (10 g/l) OD (roztwór B)

c) rozpuścić 6,0 mg substancji porównawczej 1-(4-chlorofenylo)-1-fenyletanolu OD w mieszaninie (1:3) acetonitrylu OD z roztworem diwodorofosforanu amonowego (10 g/l) OD i uzupełnić do 100,0 ml (roztwór C). Rozcieńczyć 1,0 ml roztworu C taką samą mieszaniną do 100,0 ml (roztwór C₁)

d) do 0,5 ml roztworu A dodać 1,0 ml roztworu C i rozcieńczyć taką samą mieszaniną do 100,0 ml (roztwór D).

Sprawdzenie układu chromatograficznego

Wprowadzić na kolumnę 100 μ l roztworu D i zarejestrować chromatogram. Współczynnik rozdzielczości pików klemastyny i 1-(4-chlorofenylo)-1-fenyletanolu powinien być większy niż 2,2.

Wykonanie oznaczenia

Wprowadzić na kolumnę po 100 μ l roztworów A, A₁, B i C₁, i zarejestrować chromatogramy. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi pik odpowiadający pikowi 1-(4-chlorofenylo)-1-fenyletanolu na chromatogramie roztworu C₁, nie powinien być od niego większy (0,3%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji, rozpuścić w 60 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 46,00 mg fumaranu klemastyny ($C_{25}H_{30}ClNO_5$).

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

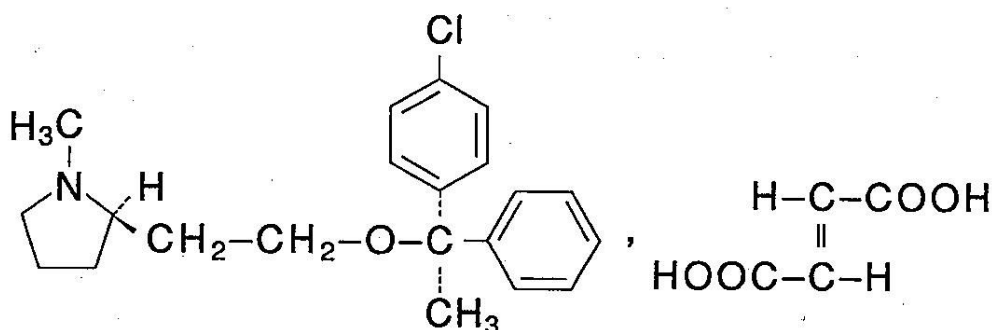
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,001	0,002
Domięśniowo, dożylnie	0,001	0,002
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,002	0,004
Domięśniowo, dożylnie	0,002	0,004

CLEMASTINI FUMARAS

KLEMASTYNY WODOROFUMARAN

Nazwa chemiczna: Wodorofumaran 2-{2-[1-(4-chlorofenilo)-1-fenyletoksy]etylo}-1-metylopirolidyny

Syn.: Clemastinum



$C_{21}H_{26}ClNO$, $C_4H_4O_4$

m.cz. 459,97

Zawartość wodorofumaranu klemastyny, w przeliczeniu na bezwodną substancję, powinna być nie mniejsza niż 98,0% i nie większa niż 102,0%.

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

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

pH roztworu 1 g substancji w 10 ml mieszaniny metanolu OD z wodą (1:1) od 4,3 do 5,3 (t.I, str. 43).

Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ od $+15^\circ$ do $+18^\circ$ (roztwór w metanolu OD 20 mg/ml) (t.I, str. 45).

Widmo absorpcyjne

Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (t.I, str. 47).

Tożsamość

Do 5 ml nasyconego roztworu substancji dodać 1 ml odczynnika Dragendorffa OD; powstaje pomarańczowoczerwony osad.

Czystość

1. Zawartość metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie większa niż 10 $\mu\text{g/g}$; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (t.I, str. 80).

2. Strata masy po suszeniu nie większa niż 5,0 mg/g (t.I, str. 72).

3. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 1,0 mg/g (t.I, str. 73).

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (t.I, str. 55).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F_{254} OD

Faza ruchoma: chloroform OD – metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (90:10:1).

Nanieść po 5 μ l roztworu substancji w mieszaninie chloroformu OD z metanolem OD (10:1) o stężeniu 20 mg/ml (roztwór A) oraz po 5 μ l roztworu substancji porównawczej wodorofumaranu klemastyny w takiej samej mieszaninie, o stężeniach 20 mg/ml (roztwór B), 1 mg/ml (roztwór C) i 0,5 mg/ml (roztwór D). Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i wywołać kolejno odczynnikami Dragendorffa OD i nadtlenkiem wodoru (30 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy poza plamą główną, odpowiadającą wielkością i intensywnością zabarwienia plamie na chromatogramie roztworu B, nie mogą być większe ani intensywniejsze niż plamy główne na chromatogramach roztworów C i D. Suma zanieczyszczeń nie może przekraczać 2%.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,50 g substancji, rozpuścić w 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślełą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (t.I, str. 66).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 46,00 mg wodorofumaranu klemastyny ($C_{21}H_{26}ClNO$, $C_4H_4O_4$).

Przechowywanie. W zamkniętych naczyniach, chronić od światła.

Działanie lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w chorobach alergicznych.

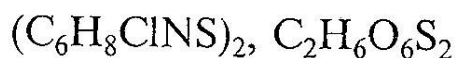
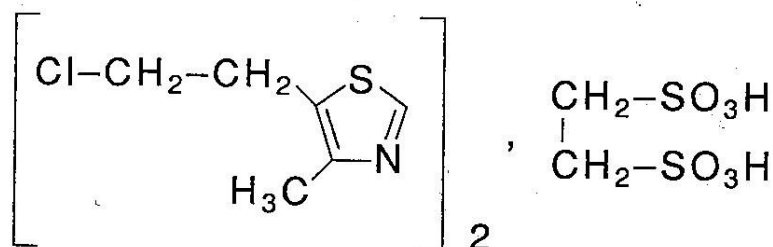
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,001	0,002
Dożylnie	—	0,002
Dawki maksymalne		
Doustnie	—	0,004
Dożylnie	—	0,004

CLOMETIAZOLI EDISILAS

KLOMETIAZOLU ETANODISULFONIAN

Nazwa chemiczna: 1,2-Etanodisulfonian bis[5-(2-chloroetylo)-4-metylotiazolu]

Syn.: Hemineurin

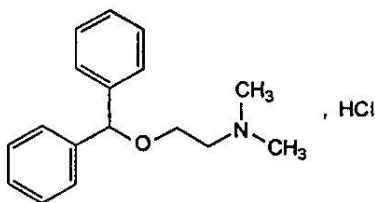


m.cz. 513,49

**DIPHENHYDRAMINI
HYDROCHLORIDUM**
**DIFENHYDRAMINY
CHLOROWODOREK**

Diphenhydramine hydrochloride, Diphénhydramine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 2-(Difenylometoksy)-N,N-dimetyloetamina, chlorowodorek



$C_{17}H_{22}ClNO$

m.cz. 291,82

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

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

Temperatura topnienia od 167°C do 172°C (str. 53¹).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 4,0 do 6,0 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 30 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 253 nm i ok. 258 nm ($\alpha_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 16) i przebieg przy ok. 265 nm (str. 92¹).

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. 93¹).

Tożsamość

1. Do 20 mg substancji dodać 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; roztwór zabarwia się żółto do żółtoczerwono. Następnie, mieszając, dodać ostrożnie 0,5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD; zabarwienie zmienia się na ciemnoczerwone. Roztwór wlać do 15 ml wody, ochłodzić, dodać 5 ml chloroformu OD i wytrząsnąć; warstwa chloroformowa zabarwia się fioletowo.

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

Czystość

1. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml wody; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60¹), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 6 (metoda II) (str. 61¹).

2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 6 ml wody, dodać 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD i ogrzewać 2 min na łaźni wodnej; nie powinien wydzielić się zapach amoniaku.

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 1,0 g substancji (str. 42¹).

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy H OD

Faza ruchoma: chloroform OD – metanol OD – dietyloamina OD (80:20:1)

Nanieść po 20 µl metanолоwych roztworów substancji o stężeniach: 10,0 mg/ml (roztwór A) i 0,1 mg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram suszyć 5 min w temp. pokojowej i wywołać kwasem siarkowym (1,762 kg/l) OD, a następnie ogrzewać ok. 10 min w temp. 120°C. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (1,0%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 29,18 mg chlorowodoru difenhydraminy ($C_{17}H_{22}ClNO$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne w chorobie lokomocyjnej.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,05–0,1	0,02
Domięśniowo, dożylnie	0,007	0,014–0,04
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,2	0,5
Domięśniowo, dożylnie	0,02	0,05

Jest składnikiem leków złożonych: Apap noc – tabl., Betadrin – krople do nosa i oczu, Comarol – krem.

**DIPHENHYDRAMINI
HYDROCHLORIDI TABULETTAE
TABLETKI CHLOROWODORKU
DIFENHYDRAMINY**

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem difenhydraminy ($C_{17}H_{22}ClNO$ – m.c.z. 291,82), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Odważyć masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą 20 mg chlorowodorku difenhydraminy, dodać 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; roztwór zabarwia się żółto lub żółtoczerwono. Następnie, mieszając, dodać ostrożnie 0,5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD; zabarwienie zmienia się na ciemnoczerwone. Roztwór wlać do 15 ml wody, ochłodzić, dodać 5 ml chloroformu OD i wytrząsnąć; warstwa chloroformowa zabarwia się fioletowo.

2. Masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą 20 mg chlorowodorku difenhydraminy, wytrząsać 5 min z 5 ml wody i przesączyć. Przesącz wykazuje reakcje na chlorki (str. 36^I).

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

Czystość

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy H OD

Faza ruchoma: chloroform OD – metanol OD (4:1)

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 20 mg chlorowodorku difenhydraminy, dodać 2 ml metanolu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść po 20 μ l roztworu A oraz metanolowych roztworów substancji porównawczej chlorowodorku difenhydraminy OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór B) i 0,1 mg/ml (roztwór B₁). Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i wywołać odczynnikami Dragendorffa OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁ (1,0%).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,25 g chlorowodorku difenhydraminy, dodać 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

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

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 29,18 mg chlorowodorku difenhydraminy ($C_{17}H_{22}ClNO$).

Obliczyć zawartość chlorowodorku difenhydraminy ($C_{17}H_{22}ClNO$) w tabletkach.

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.

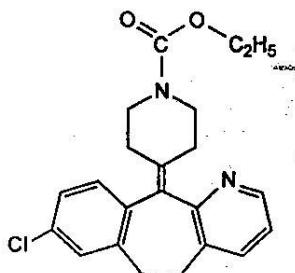
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe, przeciwymiotne w chorobie lokomocyjnej.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,05 – 0,1	0,2
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,2	0,5

LORATADINUM** LORATADYNA

Loratadine

Nazwa chemiczna: 4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-(5,6)cyclohepta[1,2-b]pyridyno-11-ylideno)-1-piperidyno-1-karboksylan etylu



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

m.cz. 382,89

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

Postać i właściwości. Białe lub prawie białe, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 131°C do 137°C (str. 53¹).

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w metanolu OD, zawierający 2 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 210 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 246 nm ($\alpha_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 379) i ok. 275 ($\alpha_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 180) i minimum przy ok. 229 nm (str. 92¹¹).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksima tylko przy tych długościach fali, przy których maksima wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką III (str. 93¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 1 ml metanolu OD i dodać 1 ml odczynnika Dragendorffa OD; powstaje pomarańczowy osad.

2. Do 10 mg substancji dodać 1 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD i ogrzać w łaźni wodnej; powstaje pomarańczowe zabarwienie.

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 2; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A₁ i B powinno być zgodne.

Czystość

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: eter etylowy OD – dietyloamina OD (40:1)

Nanieść po 10 µl metanолоwych roztworów: substancji o stężeniu 20 mg/ml (roztwór A), 1 mg/ml (roztwór A₁) oraz

substancji porównawczej loratadyny OD o stężeniu 1 mg/ml (roztwór B).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). Chromatogram roztworu A powinien wykazywać jedną plamę.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 20 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepią próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90¹).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 38,29 mg loratadyny ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe; w alergii.

Dawki zwykle stosowane Jednorazowa Dobowa

Doustnie 0,01

Dawki maksymalne

Doustnie 0,01

LORATADINI SIRUPUS** SYROP Z LORATADYNĄ

Preparatem jest syrop z loratadyną z dodatkiem substancji zwiększających jej rozpuszczalność. Zawartość loratadyny ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ – m.cz. 382,89) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Sirup* (str. 178¹).

Postać i właściwości. Przezroczysty, lepki płyn; może zawierać dodatek barwnika i substancji zapachowej.

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

Tożsamość

1. Do objętości preparatu, zawierającej 5 mg loratadyny, dodać 20 ml metanolu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć. Do 1 ml przesącza dodać 1 ml odczynnika Dragendorffa OD; powstaje pomarańczowy osad.

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: eter etylowy OD – dietyloamina OD (40:1)

Odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą 5 mg loratadyny, dodać 10,0 ml metanolu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść po 20 µl roztworu A oraz metanолоwego roztworu substancji porównawczej loratadyny OD o stężeniu 0,5 mg/ml (roztwór B).

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

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

** Monografia nowa nie zamieszczona wcześniej w FP.

Zawartość

Oznaczenie wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (str. 69¹¹), posługując się chromatografem z detekcją przy 254 nm i kolumną o wymiarach zbliżonych do 250 mm × 4 mm.

Wypełnienie kolumny: WK 24 /10 μm/ (str. 1061, tabela 68)

Faza ruchoma: metanol OD – roztwór wodorofosforanu potasu (0,01 mol/l) OD, doprowadzony do pH 7,8 ± 0,2 kwasem fosforowym (1,44 kg/l) OD (7:3)

Szybkość przepływu 1,2 ml/min

K₁PO₃

Roztwory

a) odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 5 mg loratadyny, rozcieńczyć metanolem OD, uzupełnić do 25,0 ml, zmieszać i przesączyć (roztwór A)

b) rozpuścić 50 mg substancji porównawczej loratadyny OD w metanolu OD i uzupełnić do 25,0 ml. Rozcieńczyć 1,0 ml roztworu metanolem OD do 10,0 ml (roztwór B).

Wykonanie oznaczenia

Wprowadzić na kolumnę jednakowe objętości roztworów A i B, i zarejestrować chromatogramy. Czas retencji loratadyny wynosi ok. 9 min. Z wielkości pików na chromatogramach roztworów A i B obliczyć zawartość loratadyny (C₂₂H₂₃ClN₂O₂) w preparacie.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118¹¹). 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. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie		0,01
Dawki maksymalne		
Doustnie		0,01

LORATADINI TABULETTAE****TABLETKI LORATADYNY**

Preparatem są tabletki z loratadyną (C₂₂H₂₃ClN₂O₂ – m.cz. 382,89), której zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg loratadyny, dodać 2 ml metanolu OD, wytrząsnąć, przesączyć i do przesączu dodać 1 ml odczynnika Dragendorffa OD; powstaje pomarańczowy osad.

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg loratadyny, dodać 1 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD

i ogrzać na łaźni wodnej; powstaje pomarańczowe zabarwienie.

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

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

Czystość

Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg monografii *Loratadinum* (str. 471¹¹, „Czystość” p. 2), ze zmianą roztworów A i A₁; do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 50 mg loratadyny, dodać 5 ml metanolu OD, wytrząsnąć 5 min i przesączyć (roztwór A). Uzupełnić 1,0 ml roztworu A metanolem OD do 10,0 ml (roztwór A₁).

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tabulettae* (str. 185¹¹) w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 60/min, stosując 900 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie; przesączyć 10 ml roztworu i zmierzyć absorbancję przy ok. 274 nm.

Obliczyć zawartość loratadyny (C₂₂H₂₃ClN₂O₂), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 254$.

Wartość Q po 30 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli 56 (str. 188¹¹).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹¹).

około 0,25 g

1. Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 10 mg loratadyny, dodać 30 ml metanolu OD, wytrząsnąć 10 min i uzupełnić metanolem OD do 50,0 ml. Uzupełnić 5,0 ml roztworu metanolem OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 247 nm.

Obliczyć zawartość loratadyny (C₂₂H₂₃ClN₂O₂), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 376$.

2. Oznaczenie można również wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej wg monografii *Loratadini sirupus* (str. 471¹¹, „Zawartość”), ze zmianą roztworu A; odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 20 mg loratadyny, uzupełnić metanolem OD do 100,0 ml i przesączyć (roztwór A).

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118¹¹). 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. Przeciwhistaminowe; w alergiach.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie		0,01
Dawki maksymalne		
Doustnie		0,01

Uwaga !

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g masy sproszkowanych tabletek, przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 50 ml, dodać 30 ml metanolu OD, wytrząsnąć 10 minut, uzupełnić metanolem OD do kreski, wymieszać i przesączyć przez suchy sącdek, odrzucając pierwszą porcję przesączu. Odmierzyć 5,0 ml przesączu do kolby miarowej poj. 50 ml, uzupełnić metanolem OD, zmieszać i zmierzyć absorbancję roztworu przy maksimum ok. 247 nm.

Obliczyć zawartość loratadyny, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 376$.

** Monografia nowa nie zamieszczona wcześniej w FP.

DEFINICJA

Zawartość: od 98,0% do 105,0%.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: jasnozielony, krystaliczny proszek lub niebieskawo-zielone kryształy, wietrzejące na powietrzu.

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

Siedmiowodny siarczan żelaza(II) utlenia się w wilgotnym powietrzu, brunatniejąc.

TOŻSAMOŚĆ

- A. Substancja badana wykazuje reakcję na siarczany (2.3.1).
- B. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na żelazo (2.3.1).
- C. Substancja badana spełnia wymagania wartości granicznych badania zawartości.

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 4,0 g substancji badanej w 5% (V/V) kwasie azotowym wolnym od ołowiu OD i uzupełnić takim samym roztworem do 100,0 mL.

pH (2.2.3): od 3,0 do 4,0.

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 200 µg/g.

Uzupełnić 5 mL roztworu S wodą OD do 10 mL i dodać 5 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD. Przygotować wzorec z mieszaniny 2 mL wody OD, 5 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD i 8 mL roztworu wzorcowego chlorków (5 µg Cl/mL) OD. W badaniu użyć 0,15 mL roztworu azotanu srebra OD2.

Chrom: nie więcej niż 50 µg/g.

Absorpcyjna spektrometria atomowa (2.2.23, metoda II).

Roztwór badany. Roztwór S.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego chromu (100 µg Cr/mL) OD rozcieńczonego 5% (V/V) kwasem azotowym wolnym od ołowiu OD.

Źródło promieniowania: lampa z katodą węglową do oznaczania chromu, preferowana szerokość szczeliny spektralnej 1 nm.

Długość fali: 357,9 nm.

Atomizer: płomień powietrze-acetylen.

Miedź: nie więcej niż 50 µg/g.

Absorpcyjna spektrometria atomowa (2.2.23, metoda II).

Roztwór badany. Roztwór S.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego miedzi (0,1% Cu) OD rozcieńczonego 5% (V/V) kwasem azotowym wolnym od ołowiu OD.

Źródło promieniowania: lampa z katodą węglową do oznaczania miedzi, preferowana szerokość szczeliny spektralnej 1 nm.

Długość fali: 324,7 nm.

Atomizer: płomień powietrze-acetylen.

Jony żelaza(III): nie więcej niż 0,3%.

W kolbie stożkowej z doszlifowanym korkiem rozpuścić 5,00 g substancji badanej w mieszaninie 10 mL kwasu solnego OD i 100 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD. Dodać 3 g jodku potasu OD, zamknąć kolbę i pozostawić 5 min w ciemnym miejscu. Miareczkować uwolniony jod roztworem tiosiarczanu sodu (0,1 mol/L) RM, dodając pod koniec miareczkowania 0,5 mL roztworu skrobi OD jako wskaźnika. Wykonać ślełą próbę w tych samych warunkach. Zużywa się nie więcej niż 2,7 mL roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/L) RM, uwzględniając ślełą próbę.

Mangan: nie więcej niż 0,1%.

Absorpcyjna spektrometria atomowa (2.2.23, metoda II).

Roztwór badany. Uzupełnić 1,0 mL roztworu S kwasem azotowym wolnym od ołowiu OD 5% (V/V) do 20,0 mL.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego manganu (1000 µg Mn/mL)

OD rozcieńczonego 5% (V/V) kwasem azotowym wolnym od ołowiu OD

Źródło promieniowania: lampa z katodą węglową do oznaczania manganu, preferowana szerokość szczeliny spektralnej 1 nm.

Długość fali: 279,5 nm.

Atomizer: płomień powietrze-acetylen.

Nikiel: nie więcej niż 50 µg/g.

Absorpcyjna spektrometria atomowa (2.2.23, metoda II).

Roztwór badany. Roztwór S.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego niklu (10 µg Ni/mL) OD rozcieńczonego 5% (V/V) kwasem azotowym wolnym od ołowiu OD.

Źródło promieniowania: lampa z katodą węglową do oznaczania niklu, preferowana szerokość szczeliny spektralnej 1 nm.

Długość fali: 232,0 nm.

Atomizer: płomień powietrze-acetylen.

Cynk: nie więcej niż 50 µg/g.

Absorpcyjna spektrometria atomowa (2.2.23, metoda II).

Roztwór badany. Roztwór S.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego cynku (100 µg Zn/mL) OD rozcieńczonego 5% (V/V) kwasem azotowym wolnym od ołowiu OD.

Źródło promieniowania: lampa z katodą węglową do oznaczania cynku, preferowana szerokość szczeliny spektralnej 1 nm.

Długość fali: 213,9 nm.

Atomizer: płomień powietrze-acetylen.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 2,5 g wodorowęglanu sodu OD w mieszaninie 150 mL wody OD i 10 mL kwasu siarkowego OD. Po ustaniu wydzielania się pęcherzyków gazu, dodać do roztworu 0,500 g substancji badanej i rozpuścić, łagodnie mieszając ruchem okrężnym. Dodać 0,1 mL ferroiny OD i miareczkować roztworem azotanu amonowego i ceru(IV) (0,1 mol/L) RM do zaniku czerwonego zabarwienia.

1 mL roztworu azotanu amonowego i ceru(IV) (0,1 mol/L) RM odpowiada 27,80 mg siedmiowodnego siarczanu żelaza(II) (FeSO₄·7H₂O).

PRZECHOWYWANIE

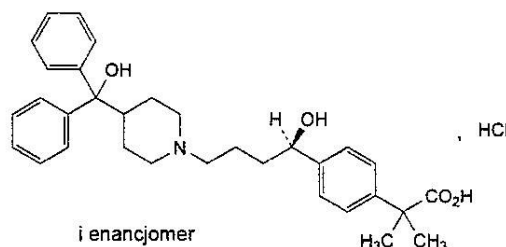
W hermetycznym pojemniku.

01/2017:2280

FEXOFENADINI HYDROCHLORIDUM

Feksofenadyny chlorowodorek

Fexofenadine hydrochloride; Fexofénadine (chlorhydrate de)



C₃₂H₄₀ClNO₄
[153439-40-8]

m.cz. 538,1

DEFINICJA

Kwasu 2-[4-[(1R)-1-hydroksy-4-[4-(hydroksydifenylometylo)-piperidyn-1-yl]butylo]fenylo]-2-metylopropanowego chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek feksofenadyny CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w metanolu OD, odparować do sucha i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

B. Rozpuścić 30 mg substancji badanej w mieszaninie równych objętości metanolu OD i wody OD; poddać ultradźwiękom, jeżeli to konieczne, i uzupełnić taką samą mieszaniną rozpuszczalników do 2 mL. Roztwór wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Zanieczyszczenie B. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić zawartość fiołki z feksofenadyny zanieczyszczeniem B CSP w roztworze badanym i uzupełnić roztworem badanym do 2,0 mL.

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

Kolumna:

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

Faza ruchoma: zmieszać 20 objętości acetonitrylu do chromatografii OD i 80 objętości roztworu buforowego przygotowanego w następujący sposób: do 1,15 mL lodowatego kwasu octowego OD dodać wodę do chromatografii OD, doprowadzić roztworem wodnym wodorotlenkiem amonowym OD1 do pH 4,0 ± 0,1 i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000 mL.

Szybkość przepływu: 0,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 1,2-krotność czasu retencji feksofenadyny.

Retencja względna w porównaniu z feksofenadyną (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami feksofenadyny i zanieczyszczenia B.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia B pomnożyć przez 1,3;
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy. Rozpuścić 6,64 g jednowodnego diwodorofosforanu sodu OD i 0,84 g nadchloranu sodu OD w wodzie do chromatografii OD, doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 2,0 ± 0,1, i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000 mL.

Mieszanina rozpuszczalników. Zmieszać równe objętości acetonitrylu do chromatografii OD i roztworu buforowego.

Roztwór badany (a). Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w 25,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 3,0 mL roztworu badanego (a) fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25,0 mg chlorowodorku feksofenadyny CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL. Uzupełnić 3,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić po 1 mg feksofenadyny zanieczyszczenia A CSP i feksofenadyny zanieczyszczenia C CSP w 20 mL roztworu porównawczego (a), i uzupełnić fazą ruchomą do 200,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: zmieszać 350 objętości acetonitrylu do chromatografii OD i 650 objętości roztworu buforowego; dodać 3 objętości trietyloaminy OD i zmieszać.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

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

Retencja względna w porównaniu z feksofenadyną (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie A = ok. 1,7; zanieczyszczenie D = ok. 2,3; zanieczyszczenie C = ok. 3,2.

Czas analizy: 6-krotność czasu retencji feksofenadyny dla roztworu badanego (a) i roztworu porównawczego (c), 2-krotność czasu retencji feksofenadyny dla roztworu porównawczego (b).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 10 pomiędzy pikami feksofenadyny i zanieczyszczenia A.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia A pomnożyć przez 1,4;
- zanieczyszczenia A, C, D: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Woda (2.5.32): nie więcej niż 0,5%.

Rozpuścić 1,000 g substancji badanej w bezwodnym metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL. Użyć 1,0 mL tego roztworu.

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

ZAWARTOŚĆ

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

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

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji feksofenadyny.

Obliczyć procentową zawartość chlorowodorku feksofenadyny ($C_{22}H_{30}ClNO_4$) z deklarowanej zawartości chlorowodorku feksofenadyny CSP.

ZANIECZYSZCZENIA

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

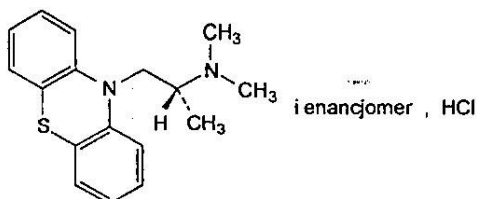
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez

PROMETHAZINI HYDROCHLORIDUM

PROMETAZyny CHLOROWODOREK

Promethazine hydrochloride, Prométhazine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: (2*RS*)-N,N-Dimetylo-1-(10*H*-fenotiazyn-10-yl)opropan-2-amina, chlorowodorek



$C_{17}H_{21}ClN_2S$

m.cz. 320,88

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

Postać i właściwości. Białą, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 218°C do 225°C (str. 53¹).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 4,0 do 5,5 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 280 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 249 nm ($\alpha_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 910) (str. 92¹¹).

Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 4 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 280 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 300 nm (str. 92¹¹).

Tożsamość

1. Do 10 mg substancji dodać 1 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie.

2. Rozpuścić 0,2 g substancji w 20 ml wody, dodać 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD i wytrząsać trzykrotnie eterem etylowym OD, porcjami po 10 ml. Zebrane wyciągi eterowe osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD, przesączyć i odparować. Pozostałość rozpuścić w 4 ml metanolu OD i dodać 2 ml nasyconego metanolowego roztworu kwasu pikrynowego OD. Osad odsączyć, przemyć metanolem OD i wysuszyć; temp. topnienia od 158°C do 161°C (str. 53¹).

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

Czystość

1. Rozpuścić 0,50 g substancji w wodzie i uzupełnić do 5 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60¹¹), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 5 (metoda II) (str. 61¹).

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

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

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

UWAGA: wszystkie czynności wykonać w zaciemnionym pomieszczeniu.

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F₂₅₄ OD

Faza ruchoma: butan-1-ol OD – wodorotlenek amonowy (17 g/l) OD (5:1)

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

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 30 ml bezwodnika kwasu octowego OD, dodać 0,2 ml roztworu zieleni malachitowej OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 32,09 mg chlorowodoru prometazyny (C₁₇H₂₁ClN₂S).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe, przeciwydmiotne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,0125 – 0,05	0,025 – 0,1
Domięśniowo	0,0125 – 0,05	0,025 – 0,075
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,05	0,15
Domięśniowo	0,05	0,15

**PROMETHAZINI HYDROCHLORIDI
TABULETTAE OBDUCTAE
TABLETKI POWLEKANE
CHLOROWODORKU PROMETAZYNY**

Preparatem są tabletki powlekane z chlorowodorkiem prometazyny ($C_{17}H_{21}ClN_2S$ – m.c.z. 320,88), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183¹⁾).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 340 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 249 nm (str. 92¹⁾).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 5 mg chlorowodorku prometazyny, dodać 5 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; po kilku min powstaje czerwone zabarwienie.

3. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 5 mg chlorowodorku prometazyny, dodać 2 ml odczynnika Marquisa OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

4. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg chlorowodorku prometazyny, dodać 5 ml wody, wytrząsać 3 min i przesączyć. Do przesączu dodać 0,5 ml roztworu azotanu srebra (20 g/l) OD; powstaje biały, serowaty osad, nierozpuszczalny w kwasie azotowym (287 g/l) OD.

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

Czystość

Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykonać wg monografii *Promethazini hydrochloridi injectio* (str. 604¹, „Czystość” p. 2), ze zmianą roztworu A; do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,1 g chlorowodorku prometazyny, dodać 10 ml mieszaniny (19:1) metanolu OD

z dietyloaminą OD, wytrząsać 20 min i odwirować (roztwór A).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹⁾).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 10 mg chlorowodorku prometazyny, dodać 50 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić ww. kwasem i przesączyć. Do 5,0 ml przesączu dodać 10 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić wodą do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 249 nm, stosując jako odnośnik kwas solny (0,36 g/l) OD.

Obliczyć zawartość chlorowodorku prometazyny ($C_{17}H_{21}ClN_2S$) w tabletkach przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 910$.

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. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

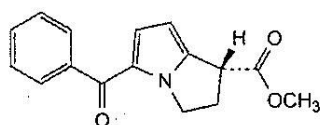
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe, przeciwymiotne.

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

Uwaga !

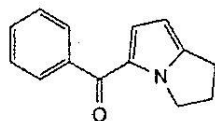
Odważyć dokładnie ok. 0,1 g masy sproszkowanych tabletek, przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 100 ml, dodać 50 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 30 minut, uzupełnić ww. kwasem, wymieszać i przesączyć przez suchy sączek, odrzucając pierwszą porcję przesączu. Odmierzyć 5,0 ml przesączu do kolby miarowej poj. 100 ml, dodać 10 ml kwasu solnego (3,6 g/l), uzupełnić wodą do kreski, zmieszać i zmierzyć absorbancję roztworu przy maksimum ok. 249 nm, stosując jako odnośnik kwas solny (0,36 g/l) OD.

Obliczyć zawartość chlorowodorku prometazyny, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 910$.

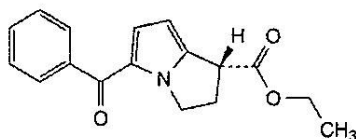


i enancjomer

H. metylu (1RS)-5-benzoil-2,3-dihydro-1H-pirolizyno-1-karboksylan,



I. fenylo(2,3-dihydro-1H-pirolizyn-5-ylo)metanon,



i enancjomer

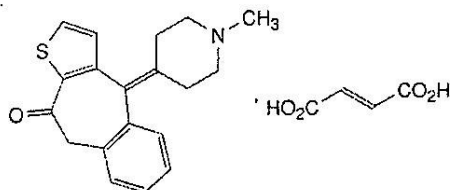
J. etylu (1RS)-5-benzoil-2,3-dihydro-1H-pirolizyno-1-karboksylan.

04/2014:1592

KETOTIFENI HYDROGENOFUMARAS

Ketotifenu wodorofumaran

Ketotifen hydrogen fumarate; Kétotifène (hydrogénofumarate de)

C₂₃H₂₃NO₅S
[34580-14-8]

m.cz. 425,5

DEFINICJA

4-(1-Metylopiperydyń-4-ylideno)-4,9-dihydro-10H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen-10-onu wodoru(E)-butenodian.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub brunatnawożółty, mialki, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: wodorofumaran ketotifenu CSP.

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z₄, B₇ lub B₄ (2.2.2, metoda II).

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

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

Mieszanina rozpuszczalników: metanol OD, woda OD (50:50 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 30,0 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z ketotifenu zanieczyszczeniem G CSP w 1,0 mL roztworu przygotowanego następująco: zmieszać 1,0 mL roztworu badanego z 9,0 mL mieszaniny rozpuszczalników. Poddawać ultradźwiękom do całkowitego rozpuszczenia zanieczyszczenia G.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5 mg ketotifenu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenia A) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 5,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD (3 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: zmieszać 175 µL trietyloaminy OD i 500 mL wody OD;
- faza ruchoma B: zmieszać 175 µL trietyloaminy OD i 500 mL metanolu OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 12	40	60
12 - 20	40 → 10	60 → 90
20 - 25	10	90

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 297 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu dostarczonego z ketotifenu do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia G użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z ketotifenem (czas retencji = ok. 11 min): kwas fumarowy = ok. 0,1; zanieczyszczenie G = ok. 0,8; zanieczyszczenie A = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia G i ketotifenu.
- Wartości graniczne:
- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia G pomnożyć przez 1,4;
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenie G: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%); pominąć pik kwasu fumarowego.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 4 h w suszarce w temp. 105°C.

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

ZAWARTOŚĆ

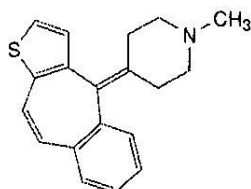
Rozpuścić 0,350 g substancji badanej w mieszaninie 30 mL bezwodnika kwasu octowego OD i 30 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 42,55 mg wodorofumaranu ketotifenu ($C_{23}H_{23}NO_3S$).

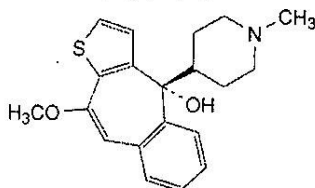
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, G.

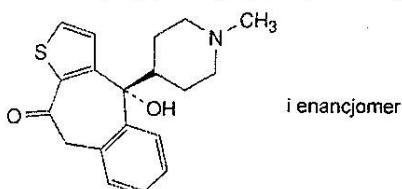
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



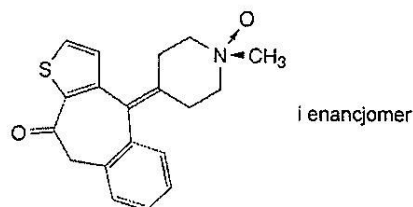
A. 4-(4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ylideno)-1-metylopiperydyna,



B. (4RS)-10-metoksy-4-(1-metylopiperydyn-4-yl)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol,



C. (4RS)-4-hydroksy-4-(1-metylopiperydyn-4-yl)-4,9-dihydro-10H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-10-on,

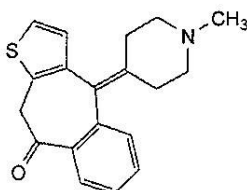


i enancjomer

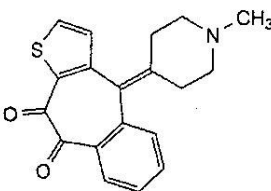
D. 4-[(R,S)-1-metylopiperydyn-4-ylideno]-4,9-dihydro-10H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-10-onu N-tlenek (ketotifenu N-tlenek),



E. 10-(1-metylopiperydyn-4-ylideno)-5,10-dihydro-4H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on,



F. 4-(1-metylopiperydyn-4-ylideno)-4,10-dihydro-9H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-9-on,



G. 4-(1-metylopiperydyn-4-ylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-9,10-dion.

wskaznika zużywa się nie więcej niż 0,2 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM lub roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

Substancje łatwo zwęglające się. Do 0,20 g sproszkowanej substancji badanej dodać 10 mL kwasu siarkowego OD i ogrzewać 60 min w łaźni wodnej w temp. $90 \pm 1^\circ\text{C}$. Szybko ochłodzić. Zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z_2 lub ZZ_2 (2.2.2, metoda II).

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 50 µg/g.

Uzupełnić 10 mL roztworu S wodą OD do 15 mL.

Szczawiany: nie więcej niż 300 µg/g.

Rozpuścić 0,50 g substancji badanej w 4 mL wody OD, dodać 3 mL kwasu solnego OD, 1 g cynku OD w granulach i ogrzewać 1 min na łaźni wodnej. Pozostawić 2 min, zdekantować ciecz do próbówki zawierającej 0,25 mL roztworu chlorowodoru fenylhydrozyny OD (10 g/L) i ogrzać do wrzenia. Szybko ochłodzić, przenieść do cylindra miarowego, dodać równą objętość kwasu solnego OD i 0,25 mL roztworu heksacyanożelazanu(III) potasu OD. Zmieszać i pozostawić 30 min. Różowe zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie wzorca przygotowanego w tym samym czasie i w taki sam sposób używając 4 mL roztworu kwasu szczawowego OD (50 mg/L).

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 150 µg/g.

Do 10 mL roztworu S dodać 2 mL kwasu solnego OD i uzupełnić wodą destylowaną OD do 15 mL.

Woda (2.5.12): od 11,0% do 13,0%; do wykonania badania użyć 0,300 g substancji badanej. Użyć jako rozpuszczalnika mieszaniny 20 mL metanolu OD z 30 mL formamidu OD i 5 g kwasu salicylowego OD.

Pirogeny (2.6.8). Jeżeli substancja jest przeznaczona do wytwarzania preparatów pozajelitowych o dużej objętości, organ upoważniony może wymagać, aby spełniała wymagania badania obecności pirogenów. Wstrzyknąć królikowi w przeliczeniu na kilogram masy ciała 10 mL świeżo przygotowanego roztworu w wodzie do wstrzykiwań OD zawierającego w 1 mL 10,0 mg substancji badanej i 7,5 mg wolnego od pirogenów chlorku wapnia OD.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić, ogrzewając do temperatury ok. 50°C , 0,150 g substancji badanej w 20 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Pozostawić do ochłodzenia. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM do zielonego zabarwienia, używając 0,25 mL roztworu naftolobenzeiny OD jako wskaźnika.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 8,602 mg bezwodnego cytrynianu sodu ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$).

PRZECHOWYWANIE

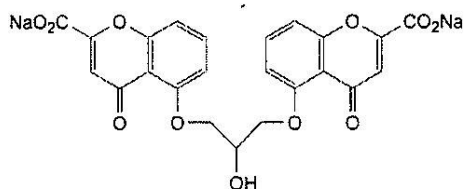
W hermetycznym pojemniku.

01/2017:0562

NATRII CROMOGLICAS

Sodu kromoglikan

Sodium cromoglicate; Sodium (cromoglicate de)



$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Na}_2\text{O}_{11}$
[15826-37-6]

m.c. 512,3

DEFINICJA

Disodu 5,5'-(2-hydroksypropano-1,3-dylo)dioksy]bis(4-okso-4H-1-benzopirano-2-karboksylan).

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w roztworze buforowym fosforanowym o pH 7,4 OD i uzupełnić takim samym roztworem buforowym do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL tego roztworu roztworem buforowym fosforanowym o pH 7,4 OD do 100,0 mL.

Zakres widma: 230–350 nm.

Maksima absorpcji: przy 239 nm i 327 nm.

Stosunek absorpcji: A_{327}/A_{239} = od 0,25 do 0,30.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: kromoglikan sodu CSP.

C. Rozpuścić ok. 5 mg substancji badanej w 0,5 mL metanolu OD. Dodać 3 mL roztworu (5 g/L) aminopirazonu OD w metanolu OD zawierającego 1% (V/V) kwasu solnego OD. Pozostawić 5 min. Roztwór wykazuje intensywne żółte zabarwienie.

D. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na sól (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25 mL.

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu S nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ₅ (2.2.2, metoda II).

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL roztworu S dodać 0,1 mL roztworu fenoloftaleiny OD. Roztwór jest bezbarwny. Dodać 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest różowy. Dodać 0,4 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest bezbarwny. Dodać 0,25 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Roztwór jest czerwony.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: woda OD, acetonitryl OD (40:60 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 7 mg kromoglikanu sodu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenie C) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktaacylosililowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD (3 µm).

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: acetonitryl OD, roztwór wodorosiarczany tetrabutylamoniowego OD (10 g/L) (5:95 V/V);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD, roztwór wodorosiarczany tetrabutylamoniowego OD (10 g/L) (50:50 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 15	100 → 0	0 → 100
15 – 20	0	100

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 330 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z kromoglikanem sodu (czas retencji = ok. 11 min): zanieczyszczenie C = ok. 1,1.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami kromoglikanu sodu i zanieczyszczenia C.

Wartości graniczne:

– zanieczyszczenie C: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);

– zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);

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

– wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Szczawiany: nie więcej niż 0,35%.

Rozpuścić 0,10 g substancji badanej w 20 mL wody OD, dodać 5,0 mL roztworu salicylanu żelaza(III) OD i uzupełnić wodą OD do 50,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) przy 480 nm. Absorbancja nie jest mniejsza niż absorbancja roztworu porównawczego przygotowanego w taki sam sposób używając 0,35 mg kwasu szczawowego OD zamiast substancji badanej.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 10,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w temp. 105°C i pod ciśnieniem 0,3–0,6 kPa.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić, ogrzewając, 0,200 g substancji badanej w mieszaninie 5 mL 2-propanolu OD i 25 mL glikolu etylenowego OD. Ochłodzić i dodać mieszaninę 6 mL tetrahydrofuranu OD i 24 mL acetonitrylu 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 25,62 mg kromoglikanu sodu ($C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$).

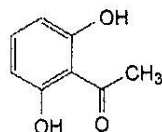
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

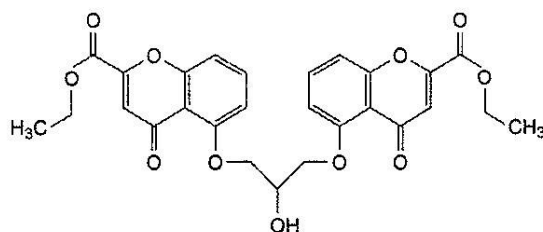
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: C.

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



A. 1-(2,6-dihydroksyfenylo)etanon,



B. dietylu 5,5'-[(2-hydroksypropano-1,3-diyl)dioksy]-bis(4-okso-4H-1-benzopirano-2-karboksylan),

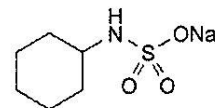
C. nieznaną budowa.

01/2017:0774

NATRII CYCLAMAS

Sodu cyklaminian

Sodium cyclamate; Sodium (cyclamate de)



$C_6H_{12}NNaO_3S$
[139-05-9]

m.cz. 201,2

DEFINICJA

Sodu N-cykloheksylosulfaminian.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, E.

Tożsamość druga: B, C, D, E.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: cyklaminian sodu CSP.

B. Obejrzeć chromatogramy otrzymane w badaniu zanieczyszczenia A.

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

C. Do 1 mL roztworu S (patrz „Badania”) dodać 1 mL wody OD, 2 mL roztworu azotanu srebra OD1, następnie wstrząsnąć. Wytrąca się biały, krystaliczny osad.

D. Do 1 mL roztworu S dodać 5 mL wody OD, 2 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD, 4 mL roztworu chlorku baru OD1 i zmieszać. Roztwór jest przezroczysty. Dodać 2 mL roztworu azotynu sodu OD. Wytrąca się obfity, biały osad i wydziela się gaz.

E. Mieszanina 1 mL roztworu S i 1 mL wody OD wykazuje reakcję (a) na sód (2.3.1).

BADANIA

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

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

pH (2.2.3): roztworu S od 5,5 do 7,5.

Absorbancja (2.2.25): nie większa niż 0,10, oznaczona dla roztworu S przy 270 nm.

Roztwór do rozdzielczości. Rozpuścić zawartość fiołki z ludzkim IX czynnikiem krzepnięcia krwi (rDNA) CSP w buforze przygotowawczym do otrzymania stężenia ok. 400 µg/mL. Odsolić i zagęścić preparat badany odpowiednio zwalidowaną metodą. Odtworzyć odzyskany materiał w roztworze buforowym fosforanowym (0,1 mol/L) o pH 8,0 OD do otrzymania stężenia 400 µg/mL. Do 500 µL tego roztworu dodać 1,4 µL roztworu aldehydu glutarowego OD (250 mg/L). Zmieszać i inkubować 120 min w temp. 37°C.

Roztwór ślepej próby. Bufor przygotowawczy.

Przedkolumna:

- wymiary: długość 0,04 m, średnica wewnętrzna 6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii, hydrofilowy OD (5 µm) o jakości odpowiedniej do frakcjonowania białek globularnych o względnej masie cząsteczkowej od 10 000 do 500 000.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,30 m, średnica wewnętrzna 7,8 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii, hydrofilowy OD (5 µm) o jakości odpowiedniej do frakcjonowania białek globularnych o względnej masie cząsteczkowej od 10 000 do 500 000.

Faza ruchoma. Rozpuścić 7,10 g bezwodnego wodorofosforanu sodu OD i 8,77 g chlorku sodu OD w 1 L wody OD. Doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 7,00 ± 0,05.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 214 nm.

Wprowadzenie: 50 µL, wykonać 3 wprowadzenia używając dozownika automatycznego utrzymywanego w temp. 2–8°C.

Czas retencji: ludzki IX czynnik krzepnięcia krwi (rDNA) = ok. 9 min.

Przydatność układu:

- chromatogram roztworu porównawczego jest jakościowo zgodny z chromatogramem dostarczonym z ludzkim IX czynnikiem krzepnięcia krwi (rDNA) CSP;
- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 2,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików odmian o wysokiej masie cząsteczkowej i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA) na chromatogramie roztworu do rozdzielczości.

Obliczyć względną powierzchnię (w procentach) sumy pików o czasach retencji krótszych niż czas retencji ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA) w odniesieniu do powierzchni pików ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA). Jeżeli pojawi się przecięcie w części zstępującej pików ludzkiego IX czynnika krzepnięcia (rDNA), jest ono zaliczane do powierzchni pików.

Wynik:

- profil chromatogramu roztworu badanego jest zgodny z profilem chromatogramu roztworu porównawczego.

Wartość graniczna:

- suma pików wymytych przed pikiem głównym: nie więcej niż 1,3%.

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne (2.6.12): nie więcej niż 10 CFU/mL.

Endotoksyny bakteryjne (2.6.14): mniej niż 1 IU na 100 IU aktywności czynnika IX.

ZAWARTOŚĆ

Swoista biologiczna aktywność substancji jest oznaczana przed ewentualnym dodaniem białkowego stabilizatora.

Białko. Chromatografia wykluczania (2.2.30) jak podano w badaniu zanieczyszczeń o masie cząsteczkowej większej niż masa cząsteczkowa ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA) z następującymi zmianami.

Przygotować trzy powtórzenia rozcieńczeń roztworu badanego.

Roztwory porównawcze. Rozpuścić zawartość fiołki z ludzkim IX czynnikiem krzepnięcia krwi (rDNA) CSP w buforze przygotowawczym do otrzymania stężenia 1 mg/mL. Następnie rozcieńczyć ten roztwór, aby przygotować krzywą wzorcową o stężeniach w zakresie 100–800 µg/mL (5 stężeń, zwykle 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL, 600 µg/mL, 800 µg/mL).

Sporządzić wykres zależności powierzchni pików od wprowadzonej zawartości białka i wykonać regresję liniową, aby wykreślić krzywą wzorcową.

Przydatność układu (kryterium dodatkowe dla podanych w badaniu zanieczyszczeń o masie cząsteczkowej większej niż ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA)):

- współczynnik korelacji (r^2) obliczony dla krzywej wzorcowej jest nie mniejszy niż 0,995.

Obliczyć stężenie białka dla każdego powtórzenia preparatu badanego używając krzywej wzorcowej i zakładanej zawartości ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi (rDNA) CSP.

Moc. Oznaczyć ludzki IX czynnik krzepnięcia krwi (2.7.11). Oszacowana moc jest nie mniejsza niż 80% i nie większa niż 125% deklarowanej mocy. Granice przedziału ufności ($P = 0,95$) są nie mniejsze niż 80% i nie większe niż 120% oszacowanej mocy.

Ludzki IX czynnik krzepnięcia krwi (rDNA) CSP jest odpowiedni do użycia jako preparat porównawczy.

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, w zatwierdzonych warunkach.

OZNAKOWANIE

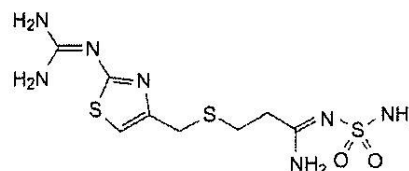
Na etykiecie podać zawartość czynnika IX w Jednostkach Międzynarodowych na mililitr oraz w Jednostkach Międzynarodowych na miligram białka.

01/2017:1012

FAMOTIDINUM

Famotydyna

Famotidine*



$C_8H_{15}N_7O_2S_3$
[76824-35-6]

m.cz. 337,4

DEFINICJA

3-[[[2-[(Diaminometylideno)amino]tiazol-4-ilo]metylo]-sulfanylo]-N'-sulfamoylopropanoimidoamid.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawobiały, krystaliczny proszek lub kryształy.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w lodowatym kwasie octowym, bardzo trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, praktycznie nierozpuszczalna w octanie etylu. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

* Jednordzienna nazwa angielska i francuska.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektroskopia w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: famotydyna CSP.

Jeżeli otrzymane widma wykazują różnice, zawiesić oddzielnie 0,10 g substancji badanej i 0,10 g substancji porównawczej w 5 mL wody OD. Ogrzać do wrzenia i pozostawić do ochłodzenia, pocierając ściankę probówki szklaną bagietką, aby zapoczątkować krystalizację. Przesączyć, przemyć kryształ 2 mL wody OD z lodem i suszyć 1 h w suszarce w temp. 80°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 670 Pa. Zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

BADANIA

Wygląd roztworu. Rozpuścić 0,20 g substancji badanej w kwasie solnym OD (50 g/L), ogrzewając do temp. 40°C jeżeli to konieczne, i uzupełnić takim samym kwasem do 20 mL. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BZ₇ (2.2.2, metoda II).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 12,5 mg substancji badanej w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 25,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2,5 mg famotydyny zanieczyszczenia D CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL. Do 1,0 mL roztworu dodać 0,50 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą A do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5,0 mg famotydyny do przydatności układu CSP (zawierającej zanieczyszczenia A, B, C, D, F i G) w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
 - faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
 - temperatura: 50°C.
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: zmieszać 6 objętości metanolu OD, 94 objętości acetonitrylu OD i 900 objętości roztworu heksanosulfonianu sodu OD (1,882 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem octowym OD do pH 3,5;
 - faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)	Szybkość przepływu (mL/min)
0 – 23	100 → 96	0 → 4	1
23 – 27	96	4	1 → 2
27 – 47	96 → 78	4 → 22	2

Detekcja: spektrofotometr przy 265 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B, C, F i G użyć chromatogramu dostarczonego z famotydyną do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z famotydyną (czas retencji = ok. 21 min): zanieczyszczenie D = ok. 1,1; zanieczyszczenie C = ok. 1,2; zanieczyszczenie G = ok. 1,4; zanieczyszczenie F = ok. 1,5; zanieczyszczenie A = ok. 1,6; zanieczyszczenie B = ok. 2,0.

Przydatność układu:

- czas retencji: famotydyna = 19–23 min na wszystkich chromatogramach;
- rozdzielczość: nie mniej niż 3,5 pomiędzy pikami famotydyny i zanieczyszczenia D na chromatogramie roztworu porównawczego (b).

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 1,9; zanieczyszczenie B = 2,5; zanieczyszczenie C = 1,9; zanieczyszczenie F = 1,7; zanieczyszczenie G = 1,4;
- zanieczyszczenia C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- zanieczyszczenia A, B, F, G: 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 8-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,8%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 5 h w suszarce w temp. 80°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 670 Pa.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,120 g substancji badanej w 60 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 16,87 mg famotydyny (C₁₆H₁₅N₇O₂S₃).

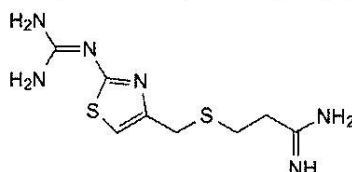
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

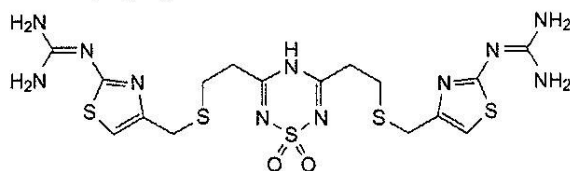
ZANIECZYSZCZENIA

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

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



A. 3-[[[2-[(diaminometylideno)amino]tiazol-4-ilo]metylo]-sulfanylo]propanoimidamid,



B. 3,5-bis[[[2-[(diaminometylideno)amino]tiazol-4-ilo]metylo]sulfanylo]etylo]-4H-1,2,4,6-tiatriazyny 1,1-ditlenek,

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni odpowiadającego piku na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,25%);
- suma zanieczyszczeń innych niż A i B: nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku betadeksu na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%).

Pozostałość rozpuszczalników. Chromatografia gazowa head-space (2.2.28): użyć metody dodawania wzorca.

Wzorzec wewnętrzny: chlorek etylenu OD.

Roztwory badane. W każdej z 4 identycznych kolb poj. 20 mL, rozpuścić 0,5 g substancji badanej w wodzie OD, dodać 0,10 g chlorku wapnia OD i 30 µL roztworu α-amylazy OD. Dodać 1 mL roztworów porównawczych (a), (b), (c) i (d) każdy do innej kolby. Uzupełnić wodą OD do 10 mL.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwór chlorku etylenu OD (10 µL/L) (roztwór porównawczy (a)). Przygotować roztwory porównawcze (b), (c) i (d) z roztworu porównawczego (a) zawierające odpowiednio w jednym litrze 5 µL, 10 µL i 15 µL trichloroetyleny OD i toluenu OD.

Kolumna:

- materiał: stopiona krzemionka;
 - wymiary: długość 25 m, średnica wewnętrzna 0,32 mm;
 - faza nieruchoma: makrogol 20 000 OD (grubość warstwy 1 µm).
- Gaz nośny:** hel do chromatografii OD.
- Warunki statycznej metody head-space, które mogą być użyte:**
- temperatura równoważenia: 45°C;
 - czas równoważenia: 2 h.

Temperatura:

- kolumna: 50°C;
- dozownik próbkki: 140°C;
- detektor: 280°C.

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 200 µL fazy nadpowierzchniowej, co najmniej 3-krotnie.

Czas retencji: toluen = ok. 10 min.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,1 pomiędzy pikami trichloroetyleny i toluenu; nie mniej niż 1,1 pomiędzy pikami toluenu i chlorku etylenu;
- powtarzalność: względne odchylenia standardowe stosunków powierzchni pików trichloroetyleny i toluenu do powierzchni piku chlorku etylenu nie większe niż 5%.

Obliczyć zawartość trichloroetyleny i toluenu przyjmując ich gęstość względną równą odpowiednio 1,46 i 0,87.

Wartości graniczne:

- trichloroetylen: nie więcej niż 10 µg/g;
- toluen: nie więcej niż 10 µg/g.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 16,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 2 h w suszarce w temp. 120°C.

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

ZAWARTOŚĆ

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

Wprowadzenie: roztwór badany (b) i roztwory porównawcze (a) i (c).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- powtarzalność: względne odchylenie standardowe dla powierzchni piku betadeksu nie większe niż 2,0%.

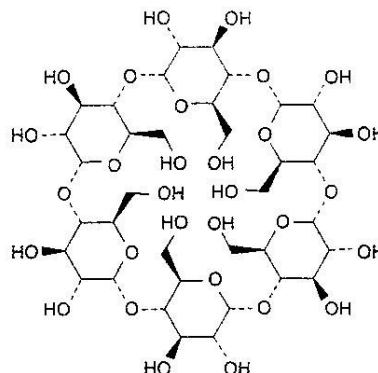
Obliczyć procentową zawartość betadeksu $[(C_8H_{10}O_5)_7]$ z podanej zawartości betadeksu CSP.

PRZECHOWYWANIE

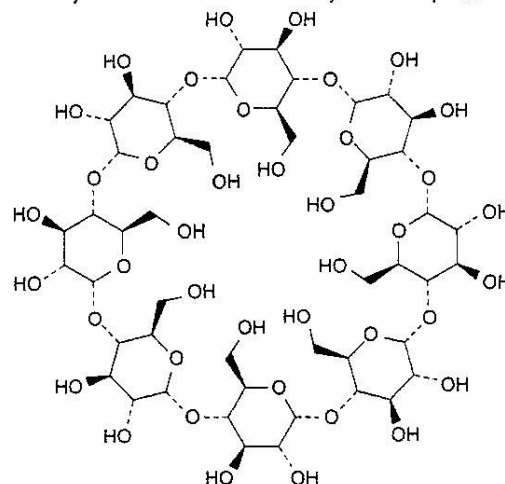
W hermetycznym pojemniku.

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.



A. cykloheksakis-(1→4)-(α-D-glukopiranozyl) (alfadeks lub α-cyklomaltoheksaoza lub α-cyklodekstryna),

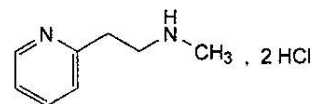


B. cykloooktakakis-(1→4)-(α-D-glukopiranozyl) (cyklomaltoooktaoza lub γ-cyklodekstryna).

01/2008:1665
zmieniona (6.0)

BETAHISTINI DIHYDROCHLORIDUM**Betahistyny dichlorowodorek**

Betahistine dihydrochloride; Bétahistine (dichlorhydrate de)



$C_8H_{14}Cl_2N_2$
[5579-84-0]

m.cz. 209,1

DEFINICJA

N-Metylo-2-(pirydyn-2-yl)etanaminy dichlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółty proszek, bardzo higroskopijny.

Rozpuszczalność: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w etanolu (96%), praktycznie nierozpuszczalna w 2-propanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D.

- A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 150°C do 154°C.
 B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: dichlorowodorek betahistyny CSP.
 C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).
Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w 2 mL etanolu (96%) OD.
Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg dichlorowodoru betahistyny CSP w 2 mL etanolu (96%) OD.
Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD.
Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD, octan etylu OD, metanol OD (0,75:15:30 V/V/V).
Naniesienie: 2 µL.
Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.
Suszenie: 10 min w temp. 110°C.
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 (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 5,0 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B₈ (2.2.2, metoda II).

pH (2.2.3): roztworu S od 2,0 do 3,0.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10 mg dichlorowodoru betahistyny CSP i 10 mg 2-winylopyridyny OD w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 2,0 mL roztworu porównawczego (b) fazą ruchomą do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 3,0 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD (5 µm).

Faza ruchoma: rozpuścić 2,0 g dodecylsiarczianu sodu OD w mieszaninie 15 mL 10% (V/V) kwasu siarkowego OD, 35 mL roztworu wodorosiarczianu tetrabutylamonowego OD (17 g/L) i 650 mL wody OD; doprowadzić rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu OD do pH 3,3 i zmieszać z 300 mL acetonitrylu OD.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 260 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 4-krotność czasu retencji betahistyny.

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

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,5 pomiędzy pikami 2-winylopyridyny i betahistyny.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia B pomnożyć przez 0,4;
- zanieczyszczenia A, B, C: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,2%);

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni pików głównych na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%).

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

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 80,0 mg substancji badanej w 50 mL etanolu (96%) OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20). Odczytać objętość dodaną do osiągnięcia drugiego punktu przebiegu.

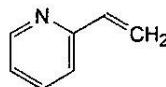
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 10,46 mg dichlorowodoru betahistyny (C₈H₁₄Cl₂N₂).

PRZECHOWYWANIE

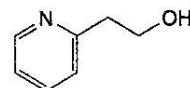
W hermetycznym pojemniku.

ZANIECZYSZCZENIA

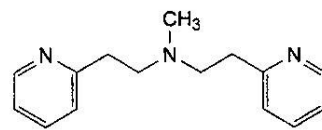
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.



A. 2-etenylpyrydyna (2-winylopyrydyna),



B. 2-(pyrydyn-2-ylo)etanol,



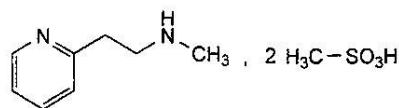
C. N-metylo-2-(pyrydyn-2-ylo)-N-[2-pyrydyn-2-ylo)etylo]-etanamina.

01/2017:1071

BETAHISTINI MESILAS

Betahistyny mezylan

Betahistine mesilate; Bétahistine (mésilate de)



C₁₀H₂₀N₂O₆S₂
[54856-23-4]

m.cz. 328,4