

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego sodu ($200 \mu\text{g Na/mL}$) OD, rozcieńczonego, jak to konieczne, kwasem solnym OD (103 g/L).

Strata masy po spalaniu: od 43,0% do 49,0%; po spalaniu 1,000 g substancji badanej w temp. $900 \pm 50^\circ\text{C}$.

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne

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

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

Nieobecność *Escherichia coli* (2.6.13).

Nieobecność *Pseudomonas aeruginosa* (2.6.13).

ZAWARTOŚĆ

Glin. Rozpuścić 1,000 g substancji badanej w 5 mL kwasu solnego OD, ogrzewając jeżeli to konieczne. Pozostawić do ochłodzenia do temperatury pokojowej i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL (roztwór A). Umieścić 10,0 mL roztworu A w kolbie stożkowej poj. 250 mL, dodać 25,0 mL roztworu edetynianu sodu ($0,05 \text{ mol/L}$) RM, 20 mL roztworu buforowego o pH 3,5 OD, 40 mL etanolu OD i 2 mL świeżo przygotowanego roztworu ($0,25 \text{ g/L}$) ditazonu OD w etanolu OD. Miareczkować nadmiar edetynianu sodu roztworem siarczynu cynku ($0,05 \text{ mol/L}$) RM do zmiany zabarwienia z zielonawo fioletowego na różowe.

1 mL roztworu edetynianu sodu ($0,05 \text{ mol/L}$) RM odpowiada 2,549 mg tlenku glinu (Al_2O_3).

Magnez. Umieścić 10,0 mL roztworu A przygotowanego w badaniu zawartości glinu w kolbie stożkowej poj. 500 mL, dodać 200 mL wody OD, mieszając, 20 mL trietanoloaminy OD, 10 mL roztworu buforowego chlorku amonowego o pH 10,0 OD i 50 mg rozciarki czerni eriochromowej 11 OD. Miareczkować roztworem edetynianu sodu ($0,05 \text{ mol/L}$) RM do zmiany zabarwienia z fioletowego na czysto niebieskie.

1 mL roztworu edetynianu sodu ($0,05 \text{ mol/L}$) RM odpowiada 2,015 mg tlenku magnezu (MgO).

Kwas węglowy: od 12,5% do 14,5%.

Próbka badana. Umieścić 7,00 mg substancji badanej w cynowej kapsułce. Zamknąć szczelnie kapsułkę.

Próbka porównawcza. Umieścić 7,00 mg almagatu CSP w cynowej kapsułce. Zamknąć szczelnie kapsułkę.

Wprowadzić oddzielnie próbkę badaną i próbkę porównawczą do komory spalania analizatora CHN oczyszczonej helem do chromatografii OD i utrzymywanej w temp. 1020°C . Równocześnie wprowadzać tlen OD pod ciśnieniem 40 kPa i z szybkością przepływu 20 mL/min i pozostawić do całkowitego spalania próbki. Przepuścić gazy ze spalania przez reaktor redukcyjny i rozdzielić utworzone gazy metodą chromatografii gazowej (2.2.28).

Kolumna:

- wymiary: długość 2 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- faza nieruchoma: kopolimer etylovinylbenzenu i diwinylobenzenu OD1.

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 100 mL/min.

Temperatura:

- kolumna: 65°C ;
 - detektor: 190°C .
- Detekcja:** przewodnictwo cieplne.

Czas analizy: 16 min.

Przydatność układu:

- średnia procentowa zawartość węgla w 5 próbkach porównawczych musi zawierać się w granicach $\pm 0,2\%$ wartości przypisanej substancji CSP; różnica pomiędzy górną i dolną wartością procentowej zawartości węgla w tych próbkach musi być poniżej 0,2%.

Obliczyć procentową zawartość kwasu węglowego w próbce badanej wg poniższego wzoru:

$$C \times K \times \frac{A}{m}$$

C = procentowa zawartość kwasu węglowego w próbce porównawczej;

K = wartość średnia stosunku masy dla 5 próbek porównawczych, w miligramach, do powierzchni piku kwasu węglowego;

A = powierzchnia piku kwasu węglowego na chromatogramie próbki badanej;

m = masa próbki, w miligramach.

PRZECHOWYWANIE

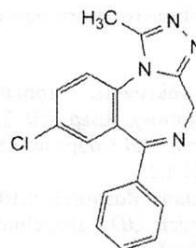
W hermetycznym pojemniku.

01/2008:1065
zmieniona (6.0)

ALPRAZOLAMUM

Alprazolam

Alprazolam*



$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$
[28981-97-7]

m.c. 308,8

DEFINICJA

8-Chloro-1-metylo-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.

Tożsamość druga: A, C.

A. Rozpuścić substancję badaną w jak najmniejszej koniecznej ilości octanu etylu OD i odparować do sucha na łaźni wodnej. Starannie wymieszać 5,0 mg substancji badanej z 5,0 mg alprazolamu CSP. Temperatura topnienia (2.2.14) mieszaniny nie różni się o więcej niż 2°C od temperatury topnienia substancji badanej.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki.

Porównanie: alprazolam CSP.

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

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg alprazolamu CSP i 10 mg midazolamu CSP w metanolu OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żel z krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, woda OD, metanol OD, octan etylu OD (2:15:20:80 V/V/V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 12 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: odczytać w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

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

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy. Rozpuścić 7,7 g octanu amonowego OD w 1000 mL wody OD i doprowadzić lodowatym kwasem octowym OD do pH 4,2.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w dimetyloformamidzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg alprazolamu CSP i 2 mg triazolamu CSP w dimetyloformamidzie OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 5,0 mL roztworu badanego dimetyloformamidem OD do 100,0 mL. Uzupełnić 0,5 mL tego roztworu dimetyloformamidem OD do 10,0 mL.

Kolumna:

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

– faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenylosililowymi OD1 (5 µm).

Faza ruchoma:

– faza ruchoma A: roztwór buforowy, metanol OD (44:56 V/V);

– faza ruchoma B: roztwór buforowy, metanol OD (5:95 V/V);

– temperatura: 40°C;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 15	98	2
15 – 35	98 → 1	2 → 99
35 – 40	1	99

Szybkość przepływu: 2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 10 µL; wprowadzić dimetyloformamid OD jako ślepą próbę.

Czas retencji: triazolam = ok. 9 min; alprazolam = ok. 10 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami triazolamu i alprazolamu.

Wartości graniczne:

– suma zanieczyszczeń: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,25%);

– wartość graniczna pominięcia: 0,2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

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

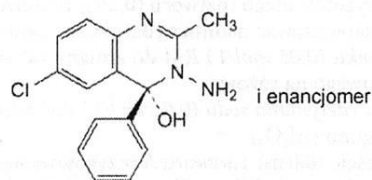
Rozpuścić 0,140 g substancji badanej w 50 mL mieszaniny 2 objętości bezwodnika kwasu octowego OD i 3 objętości bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20). Miareczkować do drugiego punktu przebiegu.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 15,44 mg alprazolamu (C₁₇H₁₃ClN₄).

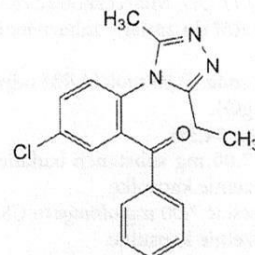
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

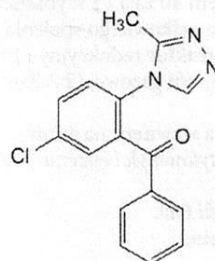
ZANIECZYSZCZENIA



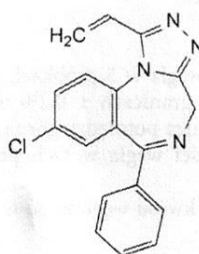
A. (4RS)-3-amino-6-chloro-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-4-ol,



B. [5-chloro-2-[3-(hydroxymethyl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]phenyl]phenylmethanone,



C. [5-chloro-2-[3-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]phenyl]phenylmethanone,

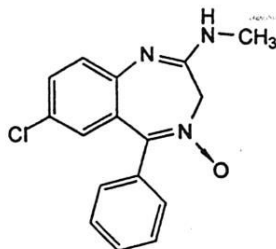


D. 8-chloro-1-etenyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina,

CHLORDIAZEPOXIDUM CHLORODIAZEPOKSYD

Chlordiazepoxide, Chlordiazépoxyde

Nazwa chemiczna: 4-Tlenek 7-chloro-2-metyloamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepiny



$C_{16}H_{14}ClN_3O$

m.cz. 299,76

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

Postać i właściwości. Białe lub jasnożółte, krystaliczne proszki.

Temperatura topnienia od 238°C do 243°C (str. 53¹).

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

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 0,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 245 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 1170) i ok. 308 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 325) (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

Do 10 mg substancji dodać 2 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, ogrzewać 5 min w temp. 100°C, oziębić, dodać 0,5 ml roztworu azotynu sodu (10 g/l) OD i zmieszać. Po 3 min dodać 2 ml roztworu sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD, wytrząsać 1 min i dodać 0,1 ml roztworu dichlorowodoru N-(1-naftylo)etylenodiaminy (20 g/l) OD; powstaje czerwono-fioletowe zabarwienie, przechodzące po ok. 3 min w fioletowe.

Czystość

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

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: octan etylu OD – etanol (760 g/l) OD (19:1)

Nanieść po 10 µl roztworów substancji w mieszaninie 48,5 ml metanolu OD z 1,5 ml wodorotlenku amonowego (9,6 g/l) OD o stężeniu: 50 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A₁) oraz 10 µl metanolowego roztworu 2-amino-5-chlorobenzofenonu OD o stężeniu 25 µg/ml (roztwór B).

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 B.

Chromatogram wywołać świeżo przygotowanym roztworem azotynu sodu (10 g/l) OD w kwasie solnym (36 g/l) OD i po 1 min metanolowym roztworem dichlorowodoru N-(1-naftylo)etylenodiaminy (4 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 B.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 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 ślepa próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 29,98 mg chlorodiazepoksydu ($C_{16}H_{14}ClN_3O$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środki psychotropowe)

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,005 – 0,01	0,01 – 0,04
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,1

CHLORDIAZEPOXIDI TABULETTAE OBDUCTAE

TABLETKI POWLEKANE CHLORODIAZEPOKSYDU

Preparatem są tabletki powlekane z chlorodiazepoksydem ($C_{16}H_{14}ClN_3O$ – m.cz. 299,76), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 245 nm i ok. 308 nm (str. 92¹¹).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 20 mg chlorodiazepoksydu, dodać 4 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, zmieszać, ogrzewać 5 min w temp. 100°C, oziębić i przesączyć. Do przesączu dodać 0,5 ml roztworu azotynu sodu (10 g/l) OD i zmieszać. Po 3 min dodać 2 ml roztworu sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD, wytrząsać 1 min i dodać 0,1 ml roztworu dichlorowodoru N-(1-naftylo)etylenodiaminy

ny (20 g/l) OD; powstaje czerwono-fioletowe zabarwienie, przechodzące w fioletowe.

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

Czystość

1. Popiołu nierozpuszczalnego w kwasie solnym nie więcej niż 30%; do wykonania próby użyć 1 g sproszkowanych tabletek (str. 39^{II}).

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: octan etylu OD

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg chlorodiazepoksydu, dodać 4 ml acetonu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść 200 µl roztworu A i acetonowych roztworów substancji porównawczych: 20 µl roztworu chlorodiazepoksydu OD o stężeniu 25 mg/ml (roztwór B), 5 µl roztworu 2-amino-5-chlorobenzofenonu OD o stężeniu 0,1 mg/ml (roztwór C) i 20 µl roztworu 4-tlenku 7-chloro-1,3-dihydro-5-fenilo-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu OD o stężeniu 1 mg/ml (roztwór D).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, obejrzyć w nadfiolecie (254 nm), następnie spryskać świeżo przygotowanym roztworem azotynu sodu (10 g/l) OD w kwasie solnym (36 g/l) OD i po 1 min metanolem roztworem dichlorowodoru N-(1-naftylo)etylenodiaminy (4 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią plamy odpowiadające położeniu plamom na chromatogramach roztworów C i D nie powinny być od nich większe ani intensywniejsze.

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 10 mg chlorodiazepoksydu, wytrząsać ok. 30 min z 50 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 10,0 ml przesączu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 308 nm.

Obliczyć zawartość chlorodiazepoksydu (C₁₆H₁₄ClN₃O) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 325$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

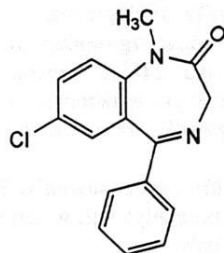
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,005–0,01	0,01–0,04
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,1

DIAZEPAMUM* DIAZEPAM

Diazepam, Diazépam

Nazwa chemiczna: 7-Chloro-1-metylo-5-fenyl-2,3-dihydro-
-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-on



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

m.c. 284,75

Zawartość diazepam, 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 131°C do 135°C (str. 53¹).

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

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

Widma absorpcyjne

Roztwór substancji, w metanolewym roztworze kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD, zawierający 0,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 330 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 242 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 1020) i ok. 285 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 450).

Roztwór substancji, w metanolewym roztworze kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD, zawierający 2,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 325 nm do 400 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 366 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 148) (str. 92¹¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 3 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; roztwór wykazuje żółtozieloną fluorescencję przy 366 nm.

2. Do 80 mg substancji w tyglu porcelanowym dodać 0,3 g bezwodnego węglanu sodu OD i ogrzewać 10 min, ochłodzić, dodać 5 ml kwasu azotowego (287 g/l) OD i przesączyć. Do 1 ml przesącza dodać 1 ml wody; roztwór wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

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

Czystość

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

2. Strata masy po suszeniu 4 h przy ciśnieniu 20 hPa (15 mm Hg), w temp. 60°C, nie większa niż 0,5% (str. 63¹¹).

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

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F₂₅₄ OD

Faza ruchoma: octan etylu OD – heksan OD (1:1)

Nanieść po 5 µl świeżo przygotowanych acetonowych roztworów substancji o stężeniach: 0,1 g/ml (roztwór A), 0,1 mg/ml (roztwór A₁) oraz substancji porównawczej diazepam OD o stężeniu 0,1 mg/ml (roztwór B).

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 (0,1%)

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 20 ml bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90¹). Wykonać ślepią próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 28,47 mg diazepam ($C_{16}H_{13}ClN_2O$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B (środek psychotropowy).

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, przeciwpadaczkowe; w premedykacji; w zapobieganiu zespołowi odstawienia u alkoholików.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,002–0,01	0,006–0,015
Domięśniowo	0,005–0,01	0,015–0,02
Dożylnie	0,01	0,02
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02 co 1 godzinę	
Domięśniowo	0,03	0,06
Dożylnie	0,03	0,06

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

DIAZEPAMI TABLETTAE TABLETKI DIAZEPAMU

Preparatem są tabletki z diazepamem ($C_{16}H_{13}ClN_2O$ – m.c.z. 284,75), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 380 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksima przy ok. 242 nm, ok. 285 nm i ok. 366 nm (str. 92^{II}).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg diazepam, dodać 3 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD, zmieszać i odwirować; roztwór wykazuje żółtozieloną fluorescencję przy 366 nm.

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 wykonać wg monografii *Diazepamii injectio* (str. 346^{II}, „Czystość” p. 2), ze zmianą roztworu A; do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 20 mg diazepam, dodać 5 ml acetonu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A). Nanieść 25 μ l roztworu A.

Jednolitość zawartości substancji leczniczej

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

Wykonać badanie dla tabletek o dawce 2 mg i poniżej.

Umieścić 1 tabletkę w kolbie miarowej poj. 100 ml, dodać 1 ml wody i pozostawić do rozpadu tabletki. Następnie dodać 50 ml metanolowego roztworu kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić takim samym kwasem i przesączyć. Uzupełnić 20,0 ml przesączu metanolem roztworem kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 285 nm.

Obliczyć zawartość diazepam ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) w każdej tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 450$.

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tablettaa* (str. 185^I), w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 100/min, stosując 900 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie; zmierzyć absorbancję przesączu w maksimum przy ok. 242 nm.

Obliczyć zawartość diazepam ($C_{16}H_{13}ClN_2O$), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 990$.

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

Zawartość

Dla tabletek o dawce 2 mg i poniżej obliczyć jako średnią z wyników uzyskanych w „Jednolitość zawartości substancji leczniczej” (badanie ZA).

Dla tabletek o dawce powyżej 2 mg wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 10 mg diazepam, dodać 50 ml metanolowego roztworu kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić takim samym kwasem i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesączu metanolem roztworem kwasu siarkowego (4,9 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 285 nm.

Obliczyć zawartość diazepam ($C_{16}H_{13}ClN_2O$), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 450$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwlękowe, przeciwpadaczkowe; w premedykacji; w zapobieganiu zespołu odstawienia u alkoholików.

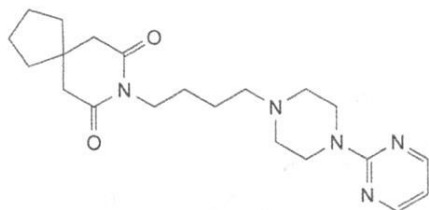
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,002 – 0,01	0,006 – 0,015
Dawki maksymalne		
Doustnie		0,02 co 1 godzinę

01/2008:1711
zmieniona (6.0)

BUSPIRONI HYDROCHLORIDUM

Buspironu chlorowodorek

Buspirone hydrochloride; Buspirone (chlorhydrate de)

 $C_{21}H_{32}ClN_5O_2$
[33386-08-2]

m.c. 422,0

DEFINICJA

8-[4-[4-(Pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]-8-aza-spiro[4.5]dekano-7,9-dionu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek buspironu CSP.

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

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

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 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 zawartość fiołki z buspironem do przydatności układu CSP (zawierającym zanieczyszczenia E, G, J, L i N) w 2,0 mL fazy ruchomej A i 10 min poddać ultradźwiękom.

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: zmieszać 950 objętości roztworu zawierającego 6,8 g/L diwodorofosforanu potasu OD i 0,93 g/L jednowodnego heksanosulfonianu sodu OD, uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 3,4 i 50 objętości acetonitrylu OD1;
- faza ruchoma B: zmieszać 250 objętości roztworu zawierającego 3,4 g/L diwodorofosforanu potasu OD i 3,52 g/L jednowodnego heksanosulfonianu sodu OD, uprzednio doprowa-

dzonego kwasem fosforowym OD do pH 2,2 i 750 objętości acetonitrylu OD1,

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 6	90	10
6 – 34	90 → 42	10 → 58
34 – 45	42	58
45 – 55	42 → 0	58 → 100
55 – 56	0 → 100	100 → 0
56 – 60	100	0
60 – 61	100 → 90	0 → 10

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr o zmiennej długości fali o możliwości pomiaru przy 240 nm i 210 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń E, G, J, L i N użyć chromatogramu dostarczonego z buspironem do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna przy 240 nm w porównaniu z buspironem (czas retencji = ok. 25 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,2; zanieczyszczenie B = ok. 0,3; zanieczyszczenie C = ok. 0,6; zanieczyszczenie D = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 0,8; zanieczyszczenie F = ok. 0,9; zanieczyszczenie G = ok. 1,05; zanieczyszczenie H = ok. 1,1; zanieczyszczenie I = ok. 1,2; zanieczyszczenie J = ok. 1,5.

Retencja względna przy 210 nm w porównaniu z buspironem (czas retencji = ok. 25 min): zanieczyszczenie K = ok. 0,6; zanieczyszczenie L = ok. 1,7; zanieczyszczenie M = ok. 1,8; zanieczyszczenie N = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- stosunek maksimum do minimum przy 240 nm: nie mniej niż 5,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia G, a H_n = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików buspironu;
- rozdzielczość przy 210 nm: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia L i zanieczyszczenia N;
- otrzymane chromatogramy są zgodne z chromatogramami dostarczonymi z buspironem do przydatności układu CSP.

Wartości graniczne: spektrofotometr przy 240 nm:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia J pomnożyć przez 2;
- zanieczyszczenie E: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- zanieczyszczenie J: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 4-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,4%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Wartości graniczne: spektrofotometr przy 210 nm:

- zanieczyszczenie K: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- każde inne wymywane zanieczyszczenie o retencji względnej większej niż 1,6: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);

- wartość graniczna pominięcia: 0,5-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 w suszarce w temp. 105°C.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,150 g substancji badanej w 10 mL lodowatego kwasu octowego OD i dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 21,10 mg chlorowodoru buspironu ($C_{21}H_{32}ClN_5O_2$).

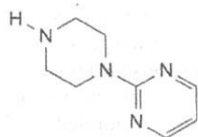
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

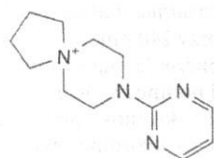
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: E, J, K.

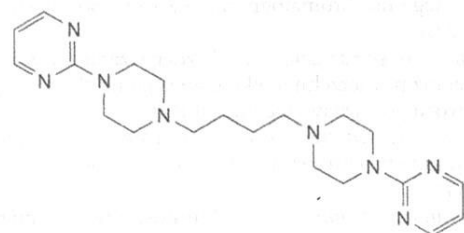
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



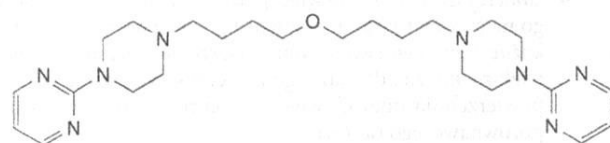
A. 2-(piperazin-1-yl)pirymidyna,



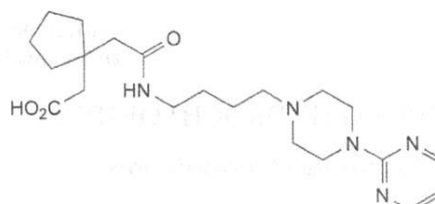
B. 8-(pirymidyn-2-ylo)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]dekan,



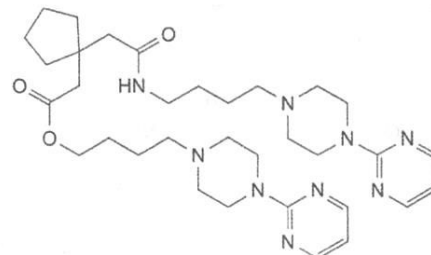
C. 2,2'-[butano-1,4-diylobis(piperazyno-1,4-diylo)]-dipirymidyna,



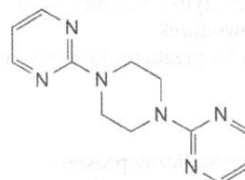
D. 2,2'-[oksybis[butano-1,4-diylo(piperazyno-1,4-diylo)]]-dipirymidyna,



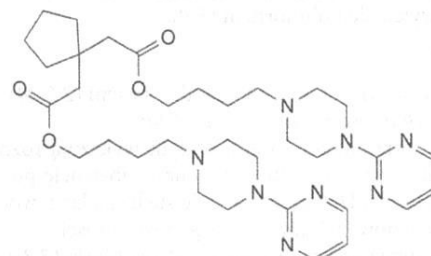
E. kwas [1-[2-okso-2-[[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]amino]etylo]cyklopentyl]octowy,



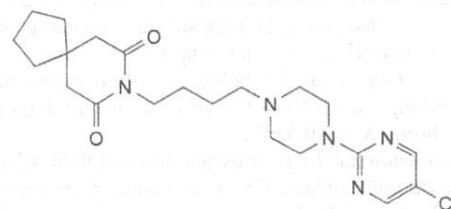
F. 4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylu [1-[2-okso-2-[[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]-amino]etylo]cyklopentyl]octan,



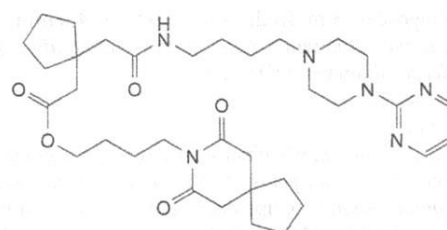
G. 2,2'-(piperazyno-1,4-diylo)dipirymidyna,



H. bis[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylu] (cyklopentano-1,1-diylo)diocan,



I. 8-[4-[4-(5-chloropirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylu]-8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dion,

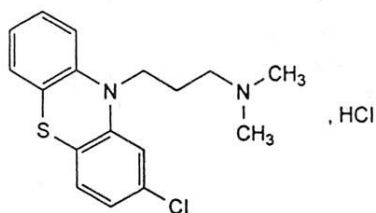


J. 4-(7,9-diokso-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylo)butylu [1-[2-okso-2-[[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]amino]etylo]cyklopentyl]octan,

**CHLORPROMAZINI
HYDROCHLORIDUM
CHLOROPROMAZINY
CHLOROWODOREK**

Chlorpromazine hydrochloride, Chlorpromazine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 3-(2-Chlorofenotiazyn-10-yl)propyl-N,N-dimetyloamina, chlorowodorek



$C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$

m.c. 355,32

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

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

Temperatura topnienia od 194°C do 197°C (str. 53¹).

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

UWAGA: wszystkie badania wykonać w zaciemnionym pomieszczeniu.

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

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1,0 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 280 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 254 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 915) (str. 92¹¹).

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 4,0 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 280 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 304 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 wytrząsnąć trzykrotnie, porcjami po 10 ml eteru etylowego OD. Zebrane wyciągi eterowe osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD, przesączyć i odparować. Do pozostałości dodać 4 ml metanolu OD i 2 ml metanolowego nasyconego roztworu kwasu

pikrynowego OD. Osad odsączyć, przemyć metanolem OD i wysuszyć w temp. 105°C; temp. topnienia od 172°C do 174°C (str. 53¹).

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

Czystość

1. Zabarwienie roztworu 0,5 g substancji w 5 ml wody 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)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F₂₅₄ OD

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

Nanieść po 10 µl metanолоwych roztworów substancji o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, 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 0,1 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 35,53 mg chlorowodoru chloropromazyny ($C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$). *do trwałego żółtego zabarwienia* (> 5 min.)

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Neuroleptyczne, przeciwymiotne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,01 – 0,05	0,05 – 0,2
Domięśniowo	0,025	0,025 – 0,1
Dożylnie	0,025	0,1 – 0,2
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,1	0,6
Domięśniowo	0,05	0,15
Dożylnie	0,05	0,6

CHLORPROMAZINI HYDROCHLORIDI INIECTIO ROZTWÓR CHLOROWODORKU CHLOROPROMAZyny DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodorku chloropromazyny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodorku chloropromazyny ($C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$ – m.cz. 355,32) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

UWAGA: wszystkie badania wykonać w zaciemnionym pomieszczeniu.

Postać i właściwości. Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty roztwór.

pH preparatu od 3,4 do 5,4 (str. 58⁵).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 270 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 304 nm (str. 92¹¹).

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

Czystość

1. Zabarwienie preparatu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 5 lub ZZ 6 (metoda II) (str. 61¹).

2. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: heksan OD – aceton OD – dietyloamina OD (17:2:1)

Objętość preparatu, odpowiadającą 5 mg chlorowodorku chloropromazyny, uzupełnić do 1 ml mieszaniną (19:1) metanolu OD z dietyloaminą OD (roztwór A).

Nanieść po 20 µl roztworu A i roztworów substancji porównawczej chlorowodorku chloropromazyny OD, w mieszaninie (19:1) metanolu OD z dietyloaminą OD, o stężeniach: 5 mg/ml (roztwór B), 25 µg/ml (roztwór B₁), 12,5 µg/ml (roztwór B₂) i 5 µg/ml (roztwór B₃) oraz roztworów, w ww. mieszaninie, sulfotlenku chloropromazyny OD o stężeniach: 75 µg/ml (roztwór C) i 50 µg/ml (roztwór C₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, żadna nie powinna być większa niż plama na chromatogramie roztworu B₁ (0,5%), z wyjątkiem plamy odpowiadającej plamie sulfotlenku chloropromazyny, która nie powinna być większa niż plama na chromatogramie roztworu C (1,5%). Suma zanieczyszczeń, oceniona na podstawie wielkości i intensywności plam na chromatogramach roztworów B₁, B₂, B₃, C i C₁, nie powinna być większa niż 2,5%. Nie oceniać plamy na starcie.

Zawartość

Odmierzyć dokładnie objętość preparatu odpowiadającą ok. 50 mg chlorowodorku chloropromazyny i uzupełnić kwasem

solnym (3,6 g/l) OD do 100,0 ml. Uzupełnić 5,0 ml roztworu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 304 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku chloropromazyny ($C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 120$.

Jałowość

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

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126¹¹); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 6,90 IU/mg chlorowodorku chloropromazyny (str. 111¹¹, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Neuroleptyczne, przeciwwymiotne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,025	0,025 – 0,1
Dożylnie	0,025	0,1 – 0,2
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	0,05	0,15
Dożylnie	0,05	0,6

CHLORPROMAZINI HYDROCHLORIDUM

Chlorowodorek chloropromazyny /Fenactil/

Oznaczanie zawartości:

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 100 ml, dodać 50 ml 0,1 mol/l HCl, silnie zmieszać i uzupełnić kwasem do kreski, ponownie zmieszać i ewentualnie przesączyć od masy tabletkowej.

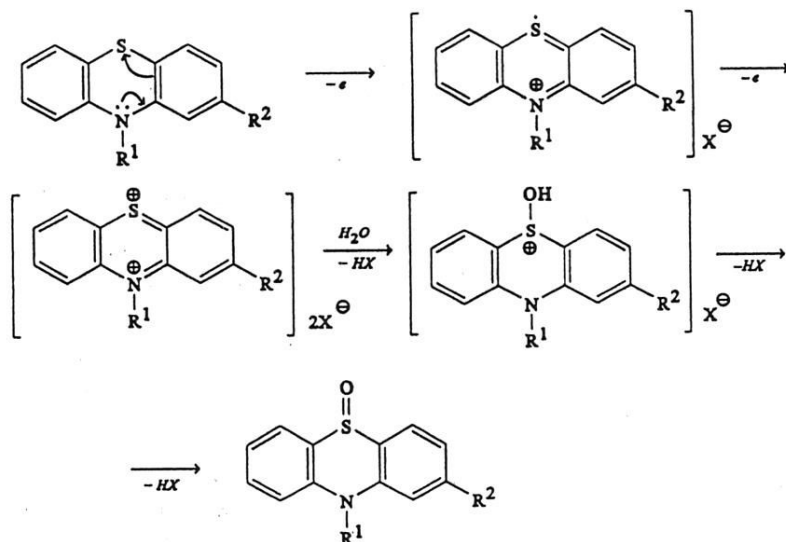
Odmierzyć 20 ml przesączu do kolby miarowej poj. 100 ml, uzupełnić 0,1 mol/l HCl do kreski / 1 ml roztworu zawiera ok. 0,2 mg fenaktilu/.

W analogiczny sposób przygotować roztwór wzorcowy.

Do kolb miarowych poj. 50 ml odmierzyć dokładnie 25 ml roztworu badanego i wzorcowego. Do każdej z nich dodać po 2 ml 0,5% roztworu FeCl₃, uzupełnić je wodą do kreski, silnie zmieszać i pozostawić w ciemnym miejscu na 10 min.

Zmierzyć absorbancję roztworu badanego i wzorcowego w 1 cm kuwetach przy długości fali 530 nm, stosując jako odnośnik wodę.

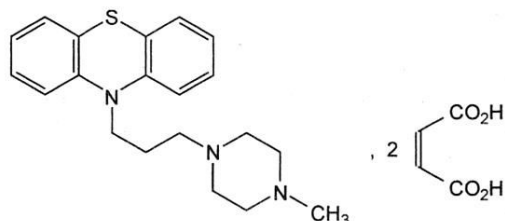
Pochodne fenotiazyny pod wpływem środków utleniających, np. 96% H₂SO₄, 65% HNO₃, roztworów chlorku żelazowego, siarczanu cerowego, kwasu nadjodowego, nadsiarczanów, utleniają się według następującego schematu:



Produkt utlenienia o strukturze semichinonowej w zależności od podstawników R¹ i R² może wykazywać zabarwienie czerwone /chloropromazyna, perfenazyna/, pomarańczowe /promazyna, perazyna/ bądź niebieskie /tiorydazyna/.

PERAZINI DIMALEAS PERAZYNY DIMALEINIAN

Nazwa chemiczna: 1-[3-(Fenotiazyn-10-ylo)propylo]-4-metylopiperazyna, dimaleinian



$C_{28}H_{33}N_3O_8S$

m.cz. 571,64

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

Postać i właściwości. Żółtawy, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 185°C do 187°C (str. 53¹).

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

pH przesączu, otrzymanego po wytrząsaniu 1 min 0,5 g substancji z 10 ml wody, od 3,0 do 4,5 (str. 58¹).

Widma absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 280 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 252 nm ($a_{1cm}^{1\%}$ wynosi ok. 516) (str. 92¹¹).

Roztwór w kwasie solnym (3,6 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. 303 nm (str. 92¹¹).

Tożsamość

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

2. Do 0,2 g substancji dodać 10 ml wody, 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (110 g/l) OD i wytrząsać trzykrotnie eterem etylowym OD, porcjami po 10 ml. Warstwę wodną zachować do badań wg p. 3.

3. Zebrane wyciągi eterowe osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD, przesączyć, 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 w temp. 105°C; temp. topnienia od 256°C do 260°C (str. 53¹).

4. Do warstwy wodnej z p. 2 dodać 2 ml kwasu solnego (425 g/l) OD i wytrząsać trzykrotnie eterem etylowym OD, porcjami po 30 ml. Zebrane wyciągi eterowe osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD, przesączyć i odparować. Pozostałość wysuszyć w temp. 60°C przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg); temp. topnienia od 132°C do 140°C (str. 53¹).

Czystość

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

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

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

UWAGA: badania 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 metanolowym roztworze kwasu solnego (10 g/l) OD o stężeniach: 16 mg/ml (roztwór A) i 80 µg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzyć 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. 0,25 g substancji, rozpuścić w 25 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 ślepa próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 28,58 mg dimaleinianu perazyny ($C_{28}H_{33}N_3O_8S$)

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Neuroleptyczne.

Dawkі zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,025 – 0,1	0,05 – 0,2
Dawkі maksymalne		
Doustnie	0,2	0,8

PERAZINI DIMALEATIS TABULETTAE

TABLETKI DIMALEINIANU PERAZYNY

Preparatem są tabletki z dimaleinianem perazyny ($C_{28}H_{33}N_3O_8S$ – m.cz. 571,64), którego zawartość w tablecie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie

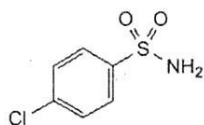
a) w zakresie od 230 nm do 280 nm w warstwie 1 cm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 252 nm

b) w zakresie od 280 nm do 350 nm w warstwie 4 cm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 303 nm (str. 92¹¹).

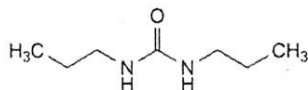
2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 10 mg dimaleinianu perazyny, dodać po 1 ml wody i kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; powstaje czerwone zabarwienie.

3. Odważyć do rozdzielacza masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą 160 mg dimaleinianu perazyny, dodać

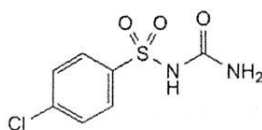
ZANIECZYSZCZENIA



A. 4-chlorobenzenosulfonamid,



B. 1,3-dipropylmoccznik,



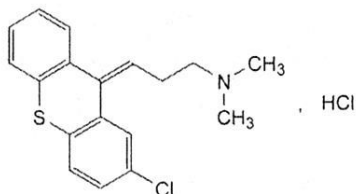
C. [(4-chlorofenyl)sulfonyl]moccznik.

01/2017:0815

CHLORPROTHIXENI HYDROCHLORIDUM

Chloroprotyksenu chlorowoderek

Chlorprothixene hydrochloride; Chlorprothixène (chlorhydrate de)

C₁₈H₁₉Cl₂NS
[6469-93-8]

m.cz. 352,3

DEFINICJA

(Z)-3-(2-Chloro-9H-tioksanten-9-ylideno)-N,N-dimetylopropan-1-aminy chlorowoderek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 220°C.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, E.

Tożsamość druga: B, C, D, E.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: rozpuścić 25 mg substancji badanej w 1 mL wody OD. Dodać 0,1 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Wytrząsnąć z 2 mL chlorku metylenu OD. Oddzielić warstwę organiczną i przemyć 0,5 mL wody OD. Odparować warstwę organiczną do sucha i suszyć pozostałość w temp. 40–50°C. Wykonać badanie używając pozostałości przygotowanej w postaci pastylek.

Porównanie: chlorowoderek chloroprotyksenu CSP.

B. Rozpuścić 0,2 g substancji badanej w mieszaninie 5 mL di-

ksanu OD i 5 mL roztworu azotynu sodu OD (1,5 g/L). Dodać 0,8 mL kwasu azotowego OD. Po 10 min dodać roztwór do 20 mL wody OD. Po 1 h odsączyć wytrącony osad. Przesączyć natychmiast do badania C tożsamości. Osad rozpuścić ogrzewając w ok. 15 mL etanolu (96%) OD i dodać roztwór do 10 mL wody OD. Przesączyć i suszyć osad 2 h w temp. 100–105°C. Temperatura topnienia (2.2.14) wynosi od 152°C do 154°C.

C. Do 1 mL przesącza otrzymanego w badaniu B tożsamości, dodać 0,2 mL zawiesiny 50 mg soli trwałej czerwieni B OD w 1 mL etanolu (96%) OD. Dodać 1 mL etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (0,5 mol/L) RM. Powstaje ciemnoczerwone zabarwienie. Wykonać ślepą próbę.

D. Rozpuścić ok. 20 mg substancji badanej w 2 mL kwasu azotowego OD. Powstaje czerwone zabarwienie. Dodać 5 mL wody OD i odczekać w nadfiolecie przy 365 nm. Roztwór wykazuje zieloną fluorescencję.

E. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

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

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

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

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

Roztwór badany. Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 20,0 mg chlorowodorku chloroprotyksenu CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 3,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Kolumna:

- wyniary: długość 0,12 m, średnica wewnętrzna 4,0 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosilowymi, deaktywowany dla zasad OD (3 µm lub 5 µm).

Faza ruchoma: roztwór zawierający 6,0 g/L diwodorofosforanu potasu OD, 2,9 g/L laurylosiarczanu sodu OD i 9 g/L bromku tetrabutylamoniowego OD w mieszaninie 50 objętości metanolu OD, 400 objętości acetonitrylu OD i 550 objętości wody destylowanej OD.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Równoważenie: ok. 30 min fazą ruchomą.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji chloroprotyksenu.

Retencja względna w porównaniu z chloroprotyksem: zanieczyszczenie E = ok. 1,55.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- czas retencji: chloroprotysen = ok. 10 min;
- retencja względna w porównaniu z chloroprotyksem: zanieczyszczenie F = ok. 1,35.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie F: nie więcej niż 6,67-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (2,0%);
- zanieczyszczenie E: nie więcej niż 3-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3% po uwzględnieniu współczynnika odpowiedzi równego 3);
- każde inne zanieczyszczenie: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);

- suma innych zanieczyszczeń: nie więcej niż 2,33-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,7%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,1-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,03%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 h w próżni w temp. 60°C.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w mieszaninie 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (96%) OD. Wykonać miareczkowanie potencjometrycznie (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przebiegu.

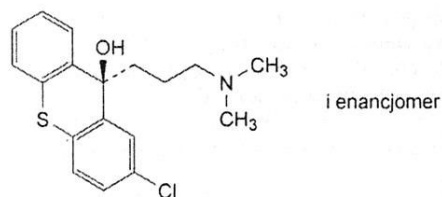
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 35,23 mg chlorowodoru chloroprotyksenu ($C_{18}H_{19}Cl_2NS$).

PRZECHOWYWANIE

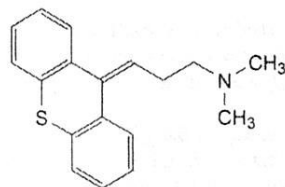
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

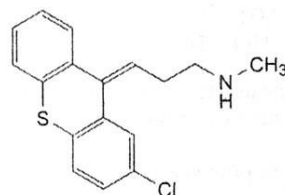
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F.



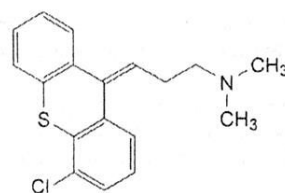
A. (RS)-2-chloro-9-[3-(dimetyloamino)propyl]-9H-tioksanten-9-ol,



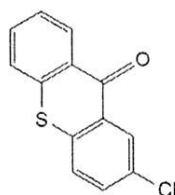
B. N,N-dimetylo-3-(9H-tioksanten-9-ylideno)propan-1-amina,



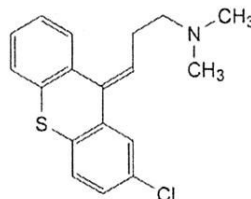
C. (Z)-3-(2-chloro-9H-tioksanten-9-ylideno)-N-metylopropan-1-amina,



D. (Z)-3-(4-chloro-9H-tioksanten-9-ylideno)-N,N-dimetylopropan-1-amina,



E. 2-chloro-9H-tioksanten-9-on,



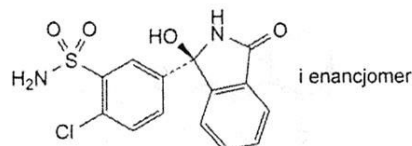
F. (E)-3-(2-chloro-9H-tioksanten-9-ylideno)-N,N-dimetylopropan-1-amina (izomer E).

01/2008:0546

CHLORTALIDONUM

Chlorotalidon

Chlortalidone*



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$
[77-36-1]

m.cz. 338,8

DEFINICJA

2-Chloro-5-[(1RS)-1-hydroksy-3-okso-2,3-dihydro-1H-izolindol-1-ilo]benzenosulfonamid.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawobiały proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w acetonie i w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w chlorku metylenu. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków litowców.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlortalidon 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.

BADANIA

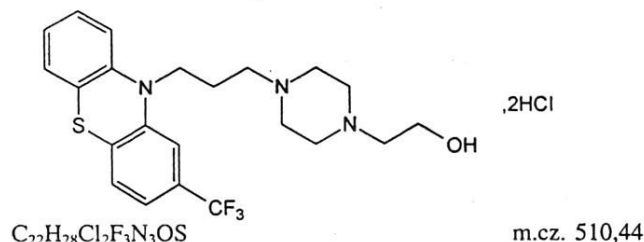
Kwasowość. Rozpuścić 1,0 g substancji badanej, ogrzewając, w mieszaninie 25 mL acetonu OD i 25 mL wody pozbawionej dwu-

* Jednoznaczna nazwa angielska i francuska.

FLUPHENAZINI HYDROCHLORIDUM FLUFENAZYNY CHLOROWODOREK

Fluphenazine hydrochloride, Fluphénazine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 1-[3-(2-Trifluorometylofenotiazyn-10-yl)propyl]-4-(2-hydroksyetylo)pipe-razyna, dichlorowodorek



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

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

Temperatura topnienia ok. 225°C (str. 53¹).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 1,9 do 2,3 (str. 58¹).

UWAGA: wszystkie badania wykonać w zaciemnionym pomieszczeniu.

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 280 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 256 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 591) (str. 92¹¹).

Roztwór w kwasie solnym (3,6 g/l) OD, zawierający 4 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 280 nm 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 306 nm (str. 92¹¹).

Tożsamość

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

2. Rozpuścić 5 mg substancji w 1 ml wody i dodawać, kroplami, kwasu azotowego (904 g/l) OD; powstaje czerwono-brunatne zabarwienie, znikające po dodaniu nadmiaru kwasu azotowego.

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

Czystość

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

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

3. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

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

Nanieść po 10 µl metanolowych roztworów substancji 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. 0,2 g substancji, rozpuścić w 50 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 ślepią próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 25,52 mg chlorowodoru flufenazyny ($C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Neuroleptyczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,25 mg – 1 mg	1 mg – 5 mg
Domięśniowo	1 mg	1 mg

Dawki maksymalne

Doustne	10 mg
Domięśniowo	10 mg

FLUPHENAZINI HYDROCHLORIDI INIECTIO

ROZTWÓR CHLOROWODORKU FLUFENAZYNY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodoru flufenazyny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodoru flufenazyny ($C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$ – m.c. 510,44) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 4,0 do 6,0 (str. 58¹).

UWAGA: wszystkie badania wykonać w zaciemnionym pomieszczeniu.

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 50 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu odpowiadającą ok. 2 mg chlorowodoru flufenazyny i uzupełnić kwasem solnym (3,6 g/l) OD. Uzupełnić 25,0 ml roztworu takim samym kwasem do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu przy ok. 256 nm, stosując jako odnośnik kwas solny (3,6 g/l) OD.

Obliczyć zawartość chlorowodoru flufenazyny ($C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 591$.

Jałowość

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

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126¹¹); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 166,67 IU/mg chlorowodoru flufenazyny (str. 111¹¹, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Neuroleptyczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	1 mg	1 mg
Dawki maksymalne		
Domięśniowo		10 mg

FLUPHENAZINI HYDROCHLORIDI

TABULETTAE OBDUCTAE

TABLETKI POWLEKANE

CHLOROWODORKU FLUFENAZYNY

Preparatem są tabletki powlekane z chlorowodorkiem flufenazyny ($C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$ – m.cz. 510,44), 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}).

UWAGA: wszystkie badania wykonać w zaciemnionym pomieszczeniu.

Jednolitość zawartości substancji leczniczej

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

Tabletkę umieścić w kolbie miarowej poj. 25 ml, dodać 15 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić takim samym kwasem i przesączyć. Zmierzyć absorbancję przesącza w maksimum przy ok. 256 nm, stosując jako odnośnik kwas solny (3,6 g/l) OD.

Obliczyć zawartość chlorowodorku flufenazyny ($C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$) w każdej tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 591$.

Zawartość

Zawartość chlorowodorku flufenazyny ($C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$) w tabletkach obliczyć jako średnią z wyników uzyskanych w „Jednolitość zawartości substancji leczniczej” (badanie ZA).

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. Neuroleptyczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,25 mg – 1 mg	1 mg – 5 mg

Dawki maksymalne

Doustnie	10 mg
----------	-------

Uwaga !

Odważyć dokładnie ok. 0,05 g masy sproszkowanych tabletek, przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 25 ml, dodać 15 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 30 minut, uzupełnić do kreski takim samym kwasem, wymieszać i przesączyć przez mały suchy sączek, odrzucając pierwszą porcję przesącza.

Zmierzyć absorbancję przesącza przy maksimum ok. 256 nm, stosując jako odnośnik kwas solny (3,6 g/l) OD.

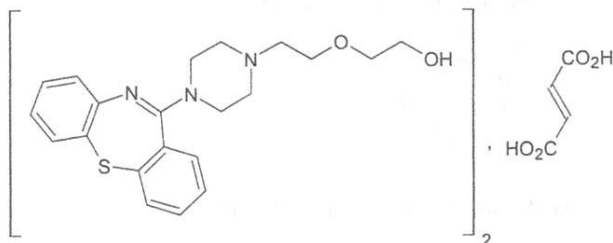
Obliczyć zawartość chlorowodorku flufenazyny, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 591$.

01/2017:2541

QUETIAPINI FUMARAS

Kwetiapiny fumaran

Quetiapine fumarate; Quétiapine (fumarate de)


 $C_{46}H_{54}N_6O_8S_2$
[111974-72-2]

m.cz. 883

DEFINICJA

Bis[2-[2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazyn-1-yl]etoksy]etanolu] (2*E*)-but-2-enodian.

Zawartość:

- fumaran kwetiapiny ($C_{46}H_{54}N_6O_8S_2$; m.cz. 883): od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję);
- kwas fumarowy ($C_4H_4O_4$; m.cz. 116,1): od 12,5% do 13,8% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, w bezwodnym etanolu i w metanolu.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: fumaran kwetiapiny 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.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszana rozpuszczalników: acetonitryl OD, woda OD (50:50 V/V).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić zawartość fiołki z kwetiapią do przydatności układu CSP (zawierając zanieczyszczenia G i N) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

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

Kolumna:

- wymiary: długość 0,10 m, średnica wewnętrzna 2,1 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenylsililowymi, związany na końcu OD (1,7 μ m);
- temperatura: 50°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: zmieszać 10 objętości metanolu OD i 90 objętości roztworu octanu amonowego OD (3,85 g/L), uprzed-

nio doprowadzonego wodorotlenkiem amonowym OD do pH 9,0;

- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 8	80	20
8 – 14,50	80 → 60	20 → 40
14,50 – 22,60	60 → 50	40 → 50
22,60 – 26	50 → 30	50 → 70
26 – 29	30 → 10	70 → 90
29 – 30	10	90

Szybkość przepływu: 0,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 240 nm.

Wprowadzenie: 3,0 μ L.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń G i N użyć chromatogramu dostarczonego z kwetiapią do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z kwetiapią (czas retencji = ok. 13 min): kwas fumarowy = ok. 0,05, zanieczyszczenie G = ok. 0,5; zanieczyszczenie N = ok. 1,04.

Przydatność układu:

- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 40 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 5,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pik zanieczyszczenia N i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików kwetiapiny na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Obliczenie procentowych zawartości:

- współczynniki korekcyjne: powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie G = 0,5; zanieczyszczenie N = 2,0;
- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia kwetiapiny w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia G, N: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,15%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,5%;
- próg wykazywania: 0,05%; pominąć pik kwasu fumarowego.

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

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

ZAWARTOŚĆ

Fumaran kwetiapiny. Rozpuścić 0,170 g substancji badanej w 40 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 22,08 mg fumaranu kwetiapiny ($C_{46}H_{54}N_6O_8S_2$).

Kwas fumarowy. Rozpuścić 0,350 g substancji badanej w 70 mL mieszaniny równych objętości metanolu OD i wody OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 5,804 mg kwasu fumarowego ($C_4H_4O_4$).

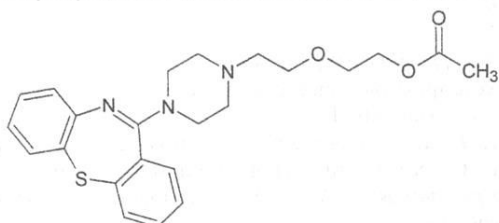
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

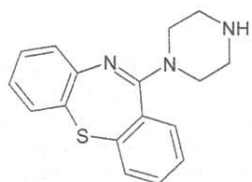
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: G, N.

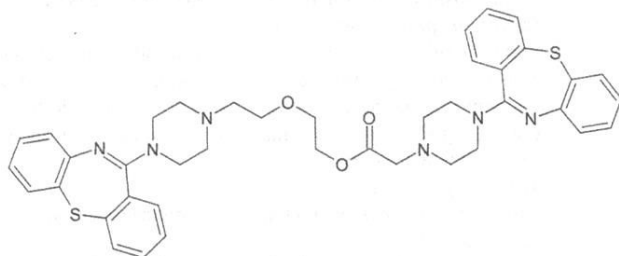
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



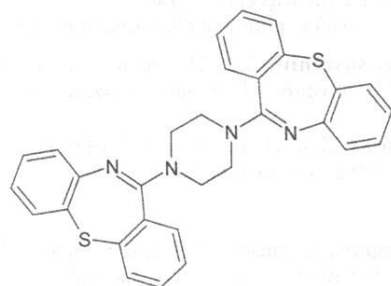
A. 2-[2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]etoksy]etylu octan,



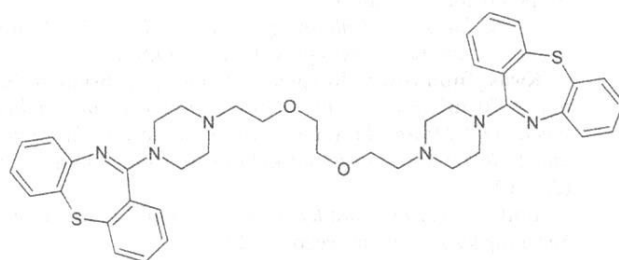
B. 11-(piperazin-1-yl)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina,



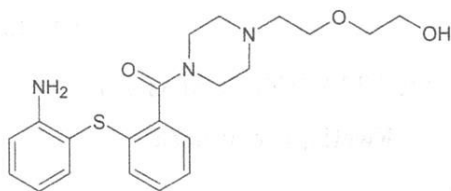
C. 2-[2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]etoksy]etylu 2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]octan,



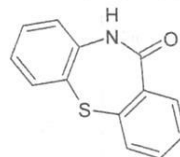
D. 11,11'-(piperazyno-1,4-dylo)bis(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina),



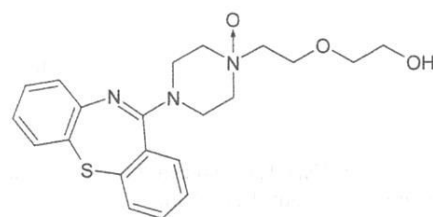
E. 11,11'-[etylenobis(oksyetylenopiperazyno-4,1-dylo)]-bis(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina),



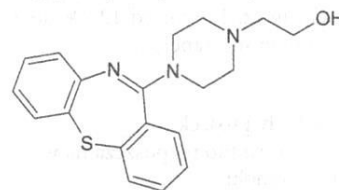
F. [2-[(2-aminofenyl)sulfanylo]fenylo][4-[2-(2-hydroksyetylo)piperazin-1-yl]metanon,



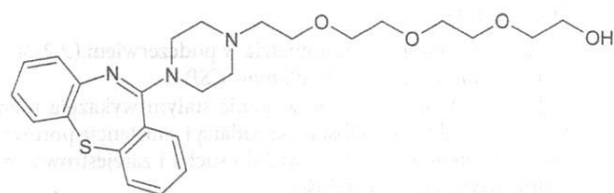
G. dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11(10H)-on,



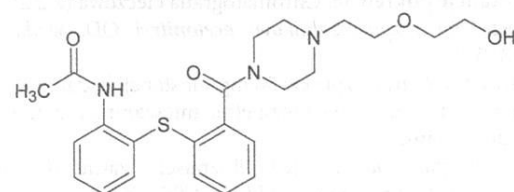
H. 2-[2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]etoksy]etanol,



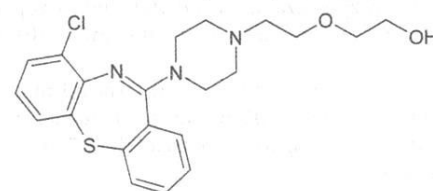
I. 2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]etanol,



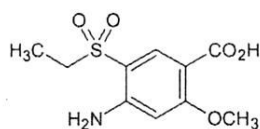
J. 2-[2-[2-[2-[4-(dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]etoksy]etoksy]etoksy]etanol,



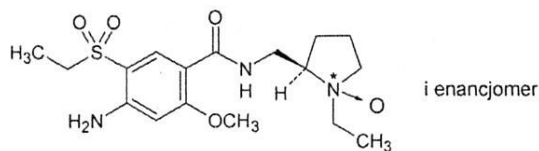
K. N-[2-[[2-[[4-[2-(2-hydroksyetylo)piperazin-1-yl]karbonylo]fenylo]sulfanylo]fenylo]acetamid,



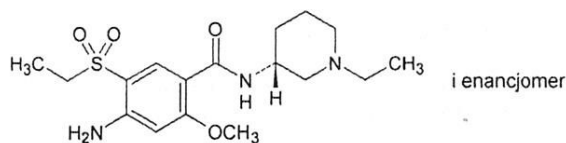
L. 2-[2-[4-(9-chlorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]etoksy]etanol,



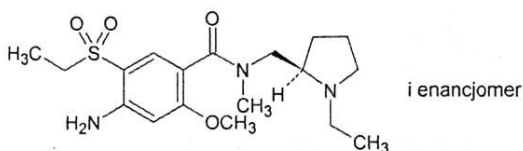
E. kwas 4-amino-5-(etylosulfonyl)-2-metoksybenzoesowy,



F. 4-amino-N-[[[(2RS)-1-etylo-1-oksydopirolidyn-2-yl]-metylo]-5-(etylosulfonyl)-2-metoksybenzamid,



G. 4-amino-N-[(3RS)-1-etylopiperydyń-3-yl]-5-(etylosulfonyl)-2-metoksybenzamid,



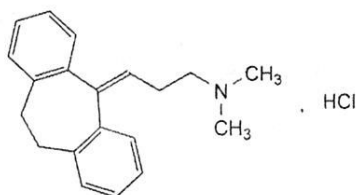
H. 4-amino-N-[[[(2RS)-1-etylopirolidyn-2-yl]metylo]-5-(etylosulfonyl)-2-metoksy-N-metylobenzamid.

01/2017:0464

AMITRIPTYLINI HYDROCHLORIDUM

Amitryptyliny chlorowodorek

Amitriptyline hydrochloride; Amitriptyline (chlorhydrate d')

C₂₀H₂₄ClN
[549-18-8]

m.cz. 313,9

DEFINICJA

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylideno)-N,N-dimetylopropano-1-aminy chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek amitryptyliny CSP.

B. 20 mg substancji badanej wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B₂ (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 1,25 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD i 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest żółty. Dodać 0,4 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest czerwony.

Kwasowość lub zasadowość. Rozpuścić 0,20 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD i 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest żółty. Dodać 0,4 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest czerwony.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5,0 mg dibenzosubero-ny CSP (zanieczyszczenie A) i 5,0 mg chlorowodoru cyklobenzapryny CSP (zanieczyszczenie B) w 5,0 mL roztworu badanego, i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (a) fazą ruchomą do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: krzemoorganiczny polimer bezpostaciowy z wbudowanymi grupami polarnymi oktaacylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma: zmieszać 35 objętości acetonitrylu OD i 65 objętości roztworu wodorofosforanu dipotasu OD (5,23 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 7,0.

Szybkość przepływu: 1,2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji amitryptyliny.

Retencja względna w porównaniu z amitryptyliną (czas retencji = ok. 14 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,9; zanieczyszczenie A = ok. 2,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia B i amitryptyliny.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie B: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni odpowiadającej pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików amitryptyliny na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików amitryptyliny na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików amitryptyliny na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

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

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 30 mL *etanolu* (96%) OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 31,39 mg chlorowodoru amitryptyliny ($C_{20}H_{24}ClN$).

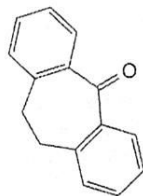
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

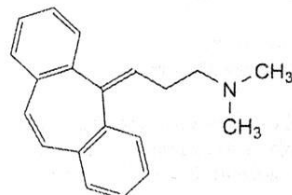
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.

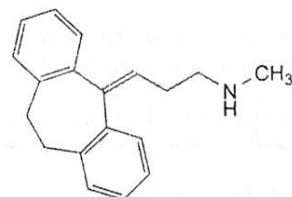
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



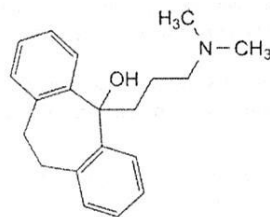
A. 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-on (dibenzosuberone),



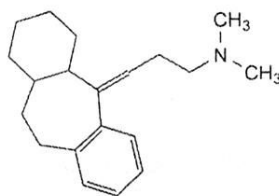
B. 3-(5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylidene)-N,N-dimetylopropano-1-amina (cyklobenzapryna),



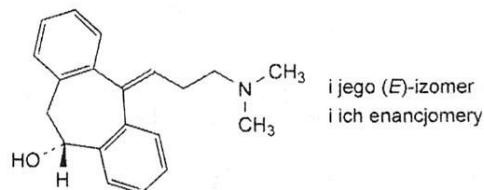
C. 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylidene)-N-metylopropano-1-amina (nortryptylina),



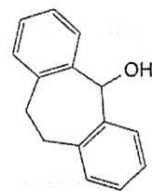
D. 5-[3-(dimetyloamino)propylo]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol,



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



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



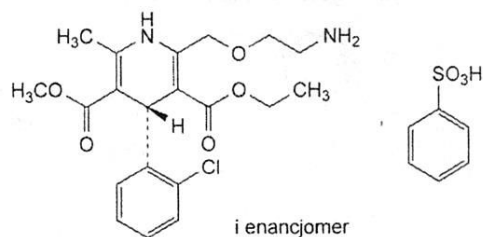
G. 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol (dibenzosuberol).

04/2016:1491

AMLODIPINI BESILAS

Amlodypiny bezyłan

Amlodipine besilate; Amlodipine (bésilate d')



i enancjomer

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

m.cz. 567,1

DEFINICJA

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

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

WYTWARZANIE

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

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

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

Wartości graniczne:

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

Woda (2.5.12): nie więcej niż 1,5%; do wykonania badania użyć 0,500 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

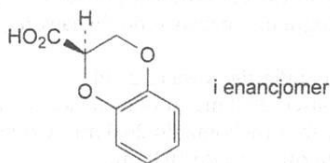
Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (d).
Obliczyć procentową zawartość mezylanu doksazosyny ($C_{24}H_{29}N_5O_8S$) z chromatogramu roztworu porównawczego (d) i podanej zawartości mezylanu doksazosyny CSP.

PRZECHOWYWANIE

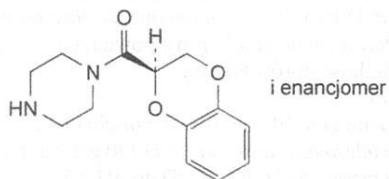
W hermetycznym pojemniku.

ZANIECZYSZCZENIA

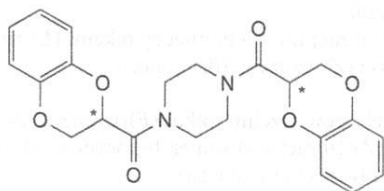
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślonych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



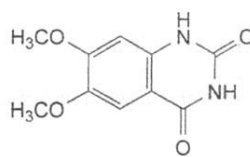
A. kwas (2RS)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyno-2-karboksylowy,



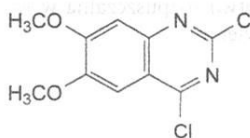
B. 1-[(2RS)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-yl]karbonylo]-piperazyna,



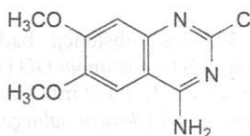
C. 1,4-bis(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-yl)karbonylo]-piperazyna,



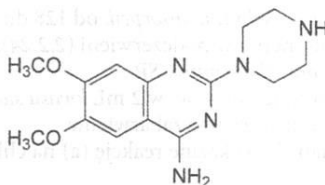
D. 6,7-dimetoksychinazolino-2,4(1H,3H)-dion,



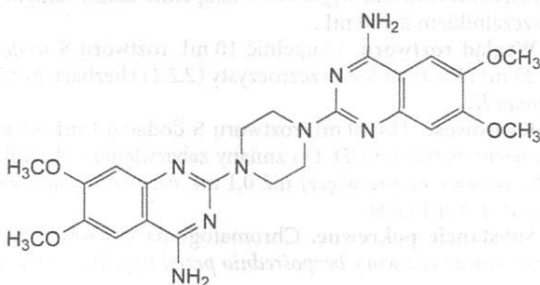
E. 2,4-dichloro-6,7-dimetoksychinazolino-4-amina,



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



G. 6,7-dimetoksy-2-(piperazin-1-yl)chinazolino-4-amina,



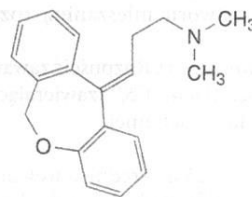
H. 2,2'-(piperazino-1,4-diyl)bis(6,7-dimetoksychinazolino-4-amina).

01/2017:1096

DOXEPINI HYDROCHLORIDUM

Doksepin chlorowodorek

Doxepin hydrochloride; Doxépine (chlorhydrate de)



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

m.cz. 315,8

DEFINICJA

(E)-3-(Dibenzo[*b,e*]oksepin-11(6*H*)-ylideno)-*N,N*-dimetylopropan-1-aminy chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: C, E.

Tożsamość druga: A, B, D, E.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 185°C do 191°C.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w roztworze (1 g/L) kwasu solnego OD w metanolu OD i uzupełnić takim samym roztworem kwasu do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu roztworem (1 g/L) kwasu solnego OD w metanolu OD do 50,0 mL.

Zakres widma: 230–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 297 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 128 do 142.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek doksepiny CSP.

D. Rozpuścić ok. 5 mg substancji badanej w 2 mL kwasu siarkowego OD. Powstaje ciemnoczerwone zabarwienie.

E. Roztwór S (patrz „Badania”) wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 1,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 30 mL.

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

Kwasowość. Do 10 mL roztworu S dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na żółte zużywa się nie więcej niż 0,1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem i chronić od światła.

Roztwór buforowy fosforanowy. Rozpuścić 1,42 g bezwodnego wodorofosforanu disodu OD w wodzie OD, doprowadzić rozcieńczonym kwasem fosforowym OD do pH 7,7 i uzupełnić wodą OD do 1000 mL.

Mieszanina rozpuszczalników. Zmieszać 1 objętość roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM i 250 objętości fazy ruchomej.

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg 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 zawartości fiolek z doksepiną do przydatności układu CSP (zawierającą zanieczyszczenia A, B i C) w 1,0 mL fazy ruchomej.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: acetonitryl OD1, roztwór buforowy fosforanowy, metanol OD1 (20:30:50 V/V/V).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B i C użyć chromatogramu dostarczonego z doksepiną do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z doksepiną (czas retencji = ok. 18 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,5; zanieczyszczenie C = ok. 0,6; zanieczyszczenie B = ok. 0,7; pik doksepiny może wykazywać punkt przegięcia spowodowany (Z)-izomerem (zanieczyszczenie D).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i C, i nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń C i B;
- otrzymany chromatogram jest zgodny z chromatogramem dostarczonym z doksepiną do przydatności układu CSP.
- Wartości graniczne:
- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia B pomnożyć przez 1,7;
- zanieczyszczenia A, B: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

(Z)-Izomer. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,12 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi OD (5 µm), powierzchnia właściwa 220 m²/g, wielkość porów 80 nm;
- temperatura: 50°C.

Faza ruchoma: zmieszać 30 objętości metanolu OD i 70 objętości roztworu diwodorofosforanu sodu OD (30 g/L) uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 2,5.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami (E)-izomeru (pierwszy pik) i (Z)-izomeru (drugi pik).
- Wyniki:
- obliczyć stosunek powierzchni pików (E)-izomeru do powierzchni pików (Z)-izomeru: stosunek ten wynosi od 4,4 do 6,7 (od 13,0% do 18,5% (Z)-izomeru).

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

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 5 mL bezwodnego kwasu octowego OD i 35 mL bezwodnika kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, używając 0,2 mL roztworu fioletu krystalicznego OD jako wskaźnika do zmiany zabarwienia z niebieskiego na zielone.

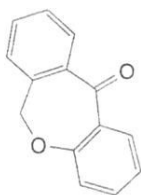
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 31,58 mg chlorowodoru doksepiny ($C_{19}H_{22}ClNO$).

PRZECHOWYWANIE

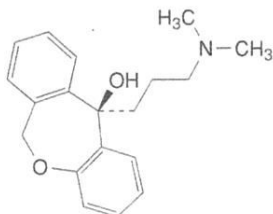
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

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

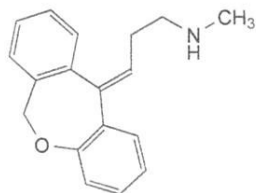


A. dibenzo[b,e]oksepin-11(6H)-on (doksepinon),

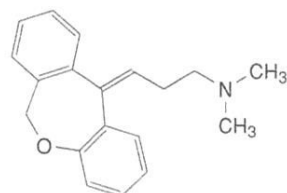


i enancjomer

B. (11RS)-11-[3-(dimetyloamino)propylo]-6,11-dihydrodibenzo[b,e]oksepin-11-ol (doksepinol),



C. (E)-3-(dibenzo[b,e]oksepin-11(6H)-ylideno)-N-metylopropan-1-amina (demetylodoksepina),

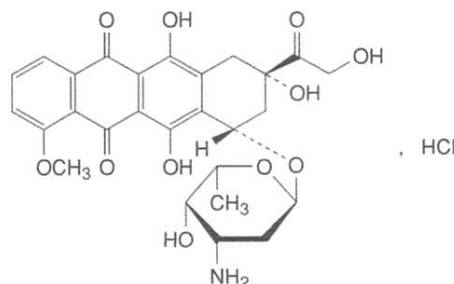


D. (Z)-3-(dibenzo[b,e]oksepin-11(6H)-ylideno)-N,N-dimetylopropan-1-amina.

DOXORUBICINI HYDROCHLORIDUM

Doksorubicyny chlorowodorek

Doxorubicin hydrochloride; Doxorubicine (chlorhydrate de)



$C_{27}H_{30}ClNO_{11}$
[25316-40-9]

m.cz. 580,0

DEFINICJA

(8S,10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoksy- α -L-likso-heksopiranozylo)oksy]-6,8,11-trihydroksy-8-(hydroksyacetylo)-1-metoksy-7,8,9,10-tetrahydrotetraceno-5,12-dionu chlorowodorek.

Substancja wytwarzana przez pewne szczepy *Streptomyces coerulescens* lub *Streptomyces peucetius* lub otrzymywana w inny sposób.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: pomarańczowoczerwony, krystaliczny, higroskopijny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek doksorubicyny CSP.

B. Rozpuścić ok. 10 mg substancji badanej w 0,5 mL kwasu azotowego OD, dodać 0,5 mL wody OD i ogrzewać 2 min nad płomieniem. Pozostawić do ochłodzenia i dodać 0,5 mL roztworu azotanu srebra OD1. Wytrąca się białe osady.

BADANIA

pH (2.2.3): od 4,0 do 5,5.

Rozpuścić 50 mg substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

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

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

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10,0 mg chlorowodoru doksorubicyny CSP i 10 mg chlorowodoru epirubicyny CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 5,0 mL roztworu porównawczego (a) fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 50,0 mg chlorowodoru doksorubicyny CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

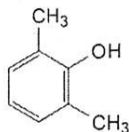
Kolumna:

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

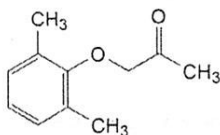
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, C, D.

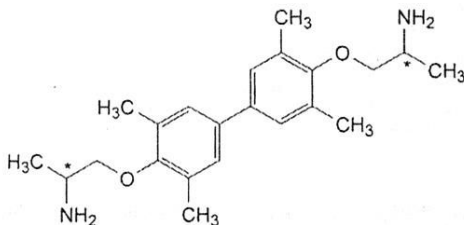
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



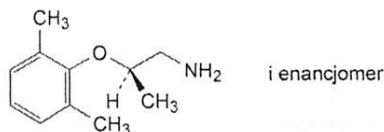
A. 2,6-dimetylofenol,



B. 1-(2,6-dimetylofenoksy)propan-2-on,



C. 1,1'-[(3,3',5,5'-tetrametylobifenylo-4,4'-diyl)bisoksy]dipropan-2-amina,



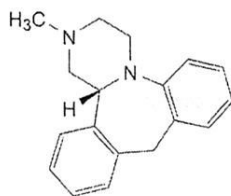
D. (2RS)-2-(2,6-dimetylofenoksy)propan-1-amina.

07/2015:0846

MIANSERINI HYDROCHLORIDUM

Mianseryny chlorowodorek

Mianserin hydrochloride; Miansérine (chlorhydrate de)



i enancjomer, HCl

$C_{18}H_{21}ClN_2$
[21535-47-7]

m.cz. 300,8

DEFINICJA

(14bRS)-2-Metylo-1,2,3,4,10,14b-heksahydrodibenzo[c,f]-pirazylo[1,2-a]azepiny chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

Rozpuszczalność: substancja dość trudno rozpuszczalna w wodzie i w chlorku metylenu, trudno rozpuszczalna 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 50,0 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu wodą OD do 50,0 mL. Zakres widma: 230–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 279 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 64 do 72.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek mianseryny 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.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10 mg chlorowodoru mianseryny CSP w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg chlorowodoru mianseryny CSP i 10 mg chlorowodoru cyproheptadyny CSP w chlorku metylenu OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: dietyloamina OD, eter etylowy OD, cykloheksan OD (5:20:75 V/V/V).

Naniesienie: 2 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Detekcja: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy główne.

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

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

BADANIA

pH (2.2.3): od 4,0 do 5,5.

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy o pH 3,0. Rozpuścić 5,0 g oktanosulfonianu sodu OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 350 mL. Mieszać do całkowitego rozpuszczenia. Doprowadzić mieszaninę 1 objętości kwasu fosforowego OD i 3 objętości wody OD do pH 3,0. Rozcieńczyć wodą OD do 400 mL.

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z mianseryną do przydatności układu CSP (zawierającą zanieczyszczenia A, D i E) w 1,0 mL fazy ruchomej.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5,0 mg mianseryny zanieczyszczenia B CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 3,9 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm).

Faza ruchoma: roztwór buforowy o pH 3,0, metanol OD (37:63 V/V).

Szybkość przepływu: 0,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 250 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji mianseryny.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, D i E użyć chromatogramu dostarczonego z mianseryną do przydatności układu CSP oraz chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z mianseryną (czas retencji = ok. 18 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,2; zanieczyszczenie A = ok. 0,5; zanieczyszczenie D = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 1,1.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 4,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia E i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików mianseryny.
- Wartości graniczne:
- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 2,4; zanieczyszczenie D = 2,1;
- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,3%);
- zanieczyszczenia A, D, E: 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 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%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 h nad pentatlenkiem difosforu OD w temp. 65°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w mieszaninie 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (96%) OD. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przebiegu.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 30,08 mg chlorowodoru mianseryny ($C_{18}H_{21}ClN_2$).

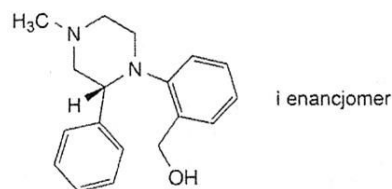
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

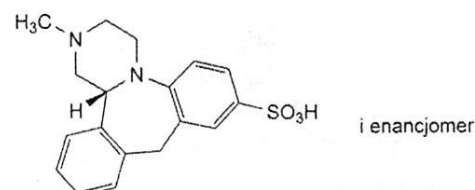
ZANIECZYSZCZENIA

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

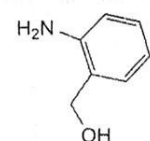
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślonych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



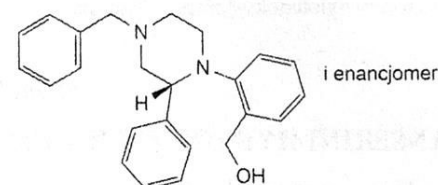
A. [2-[(2RS)-4-metylo-2-fenylopiperazyn-1-ylo]fenyl]-metanol,



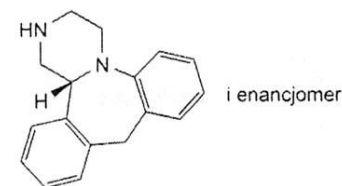
B. kwas (14bRS)-2-metylo-1,2,3,4,10,14b-heksahydrodibenzo[c,f]pirazyno[1,2-a]azepino-8-sulfonowy,



C. (2-aminofenyl)metanol,



D. [2-[(2RS)-4-benzyl-2-fenylopiperazyn-1-ylo]fenyl]-metanol,

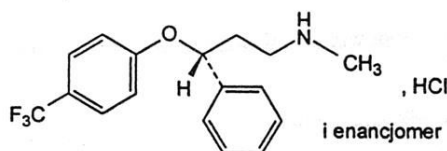


E. (14bRS)-1,2,3,4,10,14b-heksahydrodibenzo[c,f]pirazyno[1,2-a]azepina,

FLUOXETINI HYDROCHLORIDUM** FLUOKSETYNY CHLOROWODOREK

Fluoxetine hydrochloride, Fluoxétine (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: (3*R,S*)-*N*-Metylo-3-fenilo-3-[4-(trifluorometylo)fenoksy]propan-1-amina, chlorowodorek



$C_{17}H_{19}ClF_3NO$

m.cz. 345,79

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

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 155°C do 159°C (str. 53^l).

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

pH przesączu, otrzymanego po wytrząsaniu 1 min 0,2 g substancji z 20 ml wody, od 4,5 do 6,5 (str. 58^l).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w metanolu OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 200 nm do 300 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 227 nm oraz mniej intensywne maksima przy ok. 264 nm i ok. 275 nm (str. 92^{ll}).

Tożsamość

1. Substancja wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^l).
2. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość” p. 4; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

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

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 GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: aceton OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD – metanol OD (17:3:2)

Nanieść po 10 µl metanowych roztworów substancji o stężeniu 10 mg/ml (roztwór A) oraz substancji porównawczej chlorowodoru fluoksetyny OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór B) i 0,1 mg/ml (roztwór B₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzyć 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 B₁ (1,0%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 10 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 5 ml roztworu octanu rtęci(II) OD, 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślełą próbę.

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

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 34,58 mg chlorowodoru fluoksetyny (C₁₇H₁₉ClF₃NO).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdepresyjne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02	0,04
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,08

** Monografia nowa nie zamieszczona wcześniej w FP.

FLUOXETINI HYDROCHLORIDI CAPSULAE**

KAPSUŁKI Z CHLOROWODORKIEM FLUOKSETYNY

Preparatem są kapsułki twarde z chlorowodorkiem fluoksetyny ($C_{17}H_{19}ClF_3NO$ – m.cz. 345,79), którego zawartość w kapsułce nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Capsulae* (str. 163^{II}).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 164^I).

Odważyć dokładnie zawartość kapsułek, odpowiadającą ok. 0,3 g chlorowodorku fluoksetyny, dodać 10 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.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 34,58 mg chlorowodorku fluoksetyny ($C_{17}H_{19}ClF_3NO$).

Obliczyć zawartość chlorowodorku fluoksetyny ($C_{17}H_{19}ClF_3NO$) w kapsułce.

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.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdepresyjne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02	0,04
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,08

FLUOXETINI HYDROCHLORIDI TABULETTAE**

TABLETKI CHLOROWODORKU FLUOKSETYNY

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem fluoksetyny ($C_{17}H_{19}ClF_3NO$ – m.cz. 345,79), 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}).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,3 g chlorowodorku fluoksetyny, dodać 10 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.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 34,58 mg chlorowodorku fluoksetyny ($C_{17}H_{19}ClF_3NO$).

Czystość mikrobiologiczna

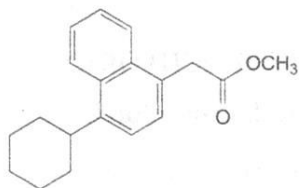
Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118^{II}). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdepresyjne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,02	0,04
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,08

** Monografia nowa nie zamieszczona wcześniej w FP.



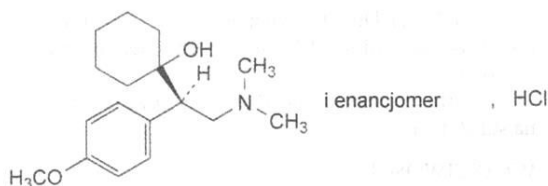
D. metylu (2RS)-2-(4-cykloheksylo-1-naftylo)octan.

01/2017:2119

VENLAFAXINI HYDROCHLORIDUM

Wenlafaksyny chlorowodorek

Venlafaxine hydrochloride; Venlafaxine (chlorhydrate de)

C₁₇H₂₈ClNO₂
[99300-78-4]

m.cz. 313,9

DEFINICJA

1-[(1RS)-2-(Dimetyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)etylo]cykloheksanolu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie i w metanolu, rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, trudno rozpuszczalna lub praktycznie nierozpuszczalna w acetonie.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek wenlafaksyny CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w 2-propanolu OD, odparować do sucha i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

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

BADANIA

Kwasowość lub zasadowość. Rozpuścić 0,20 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL. Dodać 0,05 mL roztworu czerwieni metylowej OD i 0,1 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest różowy. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na żółte zużywa się nie więcej niż 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM.**Substancje pokrewne.** Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z wenlafaksyną do przydatności układu CSP (zawierającą zanieczyszczenia D i F) w 1,0 mL fazy ruchomej.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm), średnica porów 10 nm.

Faza ruchoma: mieszać 510 objętości acetonitrylu OD i 1490 objętości roztworu przygotowanego następująco: rozpuścić 17 g diwodorofosforanu amonowego OD w 1490 mL wody OD i doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 4,4.

Szybkość przepływu: 1,2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 225 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 10-krotność czasu retencji wenlafaksyny.

Retencja względna w porównaniu z wenlafaksyną (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,9; zanieczyszczenie F = ok. 3,4.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia D i wenlafaksyny.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie F: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 h w próżni w temp. 80°C.**Popiół siarczanowy** (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

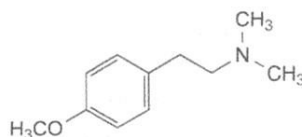
ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (96%) OD. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia. Wykonać ślepą próbę.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 31,39 mg chlorowodoru wenlafaksyny (C₁₇H₂₈ClNO₂).

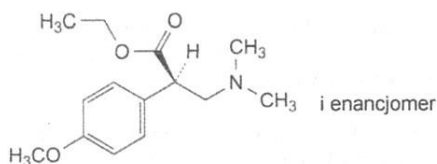
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: F.

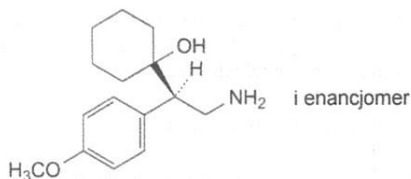
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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

A. 2-(4-metoksyfenylo)-N,N-dimetyloetanamina,

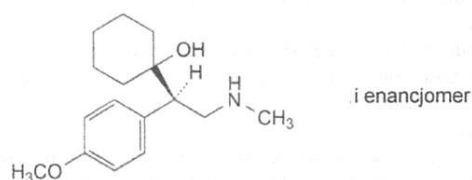
01/2017:0573



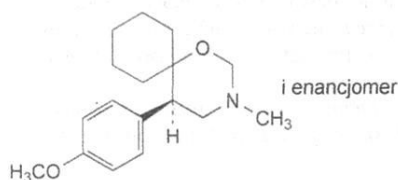
B. etylu (2RS)-3-(dimetyloamino)-2-(4-metoksyfenylo)-propanian,



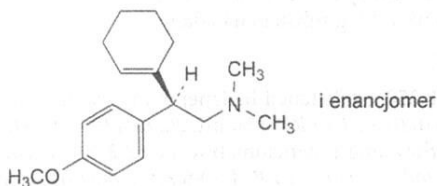
C. 1-[(1RS)-2-amino-1-(4-metoksyfenylo)etylo]cykloheksanol,



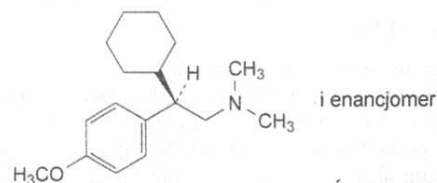
D. 1-[(1RS)-1-(4-metoksyfenylo)-2-(metyloamino)etylo]-cykloheksanol,



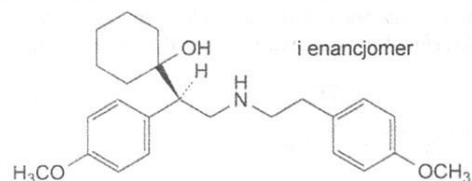
E. (5RS)-5-(4-metoksyfenylo)-3-metylo-1-oksa-3-azaspiro[5.5]-undekan,



F. (2RS)-2-(cykloheks-1-enylo)-2-(4-metoksyfenylo)-N,N-dimetyloetanamina,



G. (2RS)-2-cykloheksylo-2-(4-metoksyfenylo)-N,N-dimetyloetanamina,

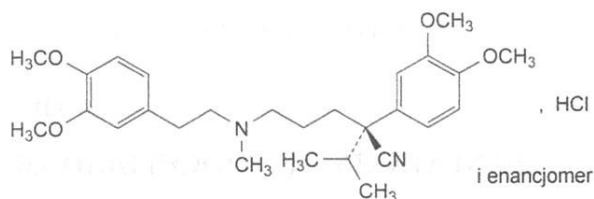


H. 1-[(1RS)-1-(4-metoksyfenylo)-2-[[2-(4-metoksyfenylo)-etylo]amino]etylo]cykloheksanol.

VERAPAMILI HYDROCHLORIDUM

Werapamilu chlorowodorek

Verapamil hydrochloride; Vérapamil (chlorhydrate de)

 $C_{27}H_{39}ClN_2O_4$

m.cz. 491,1

[152-11-4]

DEFINICJA

(2RS)-2-(3,4-Dimetoksyfenylo)-5-[[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-etylo](metyloamino)-2-(1-metyloetylo)pentanonitrylu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 144°C.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w kwasie solnym (0,01 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwasem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu kwasem solnym (0,01 mol/L) RM do 50,0 mL.

Zakres widma: 210–340 nm.

Maksyma absorpcji: przy 229 nm i 278 nm.

Punkt przebiegu: przy 282 nm.

Stosunek absorpcji: A_{278}/A_{229} = od 0,35 do 0,39.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek werapamilu CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 20 mg chlorowodoru werapamilu CSP w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg chlorowodoru papaweryny CSP w roztworze porównawczym (a) i uzupełnić roztworem porównawczym (a) do 5 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: dietyloamina OD, cykloheksan OD (15:85 V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy główne.