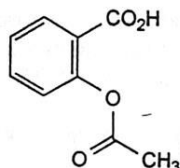


ACIDUM ACETYLSALICYLICUM KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Acetylsalicylic acid, Acétylsalicylique (acide)

Nazwa chemiczna: Kwas 2-acetoksybenzoesowy



$C_9H_8O_4$

m.cz. 180,16

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

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek o nieznacznym zapachu kwasu octowego.

Temperatura topnienia od 134°C do 137°C; kapilarę umieścić w aparacie uprzednio ogrzanym do temp. 125°C (str. 53^l).

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

pH przesącza, otrzymanego po wytrząśnięciu 1,0 g substancji z 10 ml wody, od 2,5 do 3,5 (str. 58^l).

Tożsamość

1. Do 0,1 g substancji dodać 10 ml wody, utrzymać 1 min we wrzeniu, ochłodzić i dodać 0,05 ml roztworu chlorku żelaza(III) (50 g/l) OD; powstaje ciemnofioletowe zabarwienie.

2. Rozpuścić 0,2 g substancji w 5 ml roztworu wodorotlenku sodu (40 g/l) OD, utrzymać 3 min we wrzeniu, ochłodzić, dodać 10 ml kwasu siarkowego (49 g/l) OD. Osad odsączyć (przesącz zachować), przemyć wodą pięciokrotnie, porcjami po 10 ml i wysuszyć nad pięciotlenkiem fosforu OD, przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg); temp. topnienia od 158°C do 161°C (str. 53^l).

Do przesącza dodać 3 ml etanolu (760 g/l) OD i 3 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; wydzieli się zapach octanu etylu.

Czystość

1. Rozpuścić 1,0 g substancji w 9 ml etanolu (760 g/l) OD; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^l).

2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 10 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; zabarwienie nie powinno być intensywniejsze

niż zabarwienie roztworu porównawczego BŻ 5 (metoda II) (str. 61^l) (substancje łatwo zwęglające się).

3. Kwasu salicylowego nie więcej niż 0,1%; do wykonania próby odważyć dokładnie ok. 2,5 g substancji, rozpuścić w etanolu (760 g/l) OD i uzupełnić nim do 25,0 ml. Odmierzyć 1,0 ml roztworu, dodać 48,0 ml wody i 1,0 ml rozcieńczonego roztworu siarczanu żelaza(III)-amonowego OD. Zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego, sporządzonego z 1,0 ml świeżo przygotowanego etanolowego roztworu kwasu salicylowego (0,1 g/l) OD, 48,0 ml wody i 1,0 ml rozcieńczonego roztworu siarczanu żelaza(III)-amonowego OD.

4. Chlorków nie więcej niż 35 µg/g; do wykonania próby użyć 0,6 g substancji, wytrząsać 1 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesącza (str. 41^l).

5. Siarczanów nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,5 g substancji, wytrząsać 1 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesącza (str. 41^l).

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

7. Strata masy po suszeniu nad pięciotlenkiem fosforu OD, przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg), nie większa niż 0,5% (str. 63^{ll}).

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 1,5 g substancji, rozpuścić w 50,0 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/l) RM, ogrzewać 15 min na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną, ochłodzić, dodać 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD i nadmiar wodorotlenku sodu odmiareczkować kwasem siarkowym (0,25 mol/l) RM. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu siarkowego (0,25 mol/l) RM odpowiada 45,04 mg kwasu acetylosalicylowego ($C_9H_8O_4$).

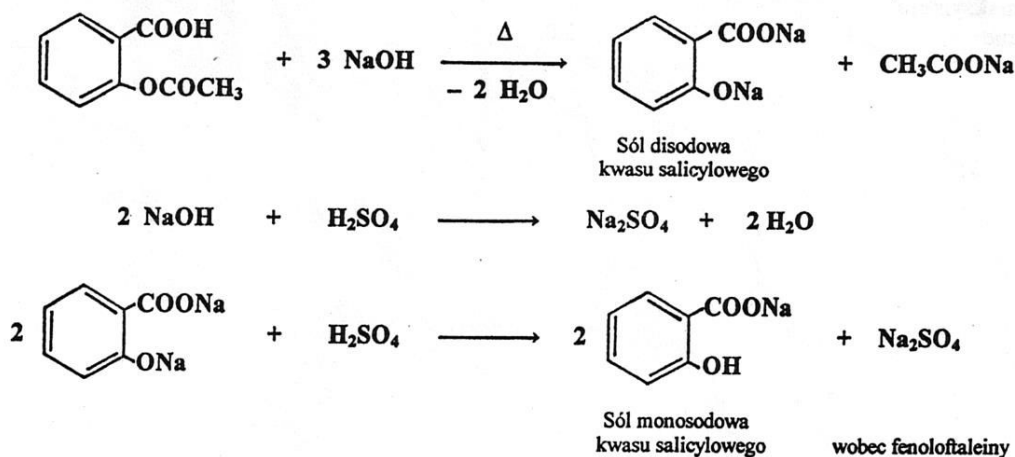
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Inhibitor cyklooksygenazy; przeciwbólowe, przeciwzapalne, *antyagregacyjne.

Dawkі zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,3–1,0	1,0–3,0
	*0,03–0,15	*0,03–0,15

Dawkі maksymalne

Doustnie	1,0	3,0
----------	-----	-----



Konieczne jest wykonanie próby kontrolnej (ślepej), ponieważ wodorotlenek sodowy reaguje z kwasem krzemowym szkła (szczególnie podczas ogrzewania) i z dwutlenkiem węgla przy

ACIDI ACETYLSALICYLICI TABULETTAE

TABLETKI KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Preparatem są tabletki z kwasem acetylosalicylowym ($C_9H_8O_4$ – m.cz. 180,16), którego zawartość w tablecie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Czystość

Kwasu salicylowego nie więcej niż 0,3% w stosunku do kwasu acetylosalicylowego; odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą 0,83 g kwasu acetylosalicylowego, wytrząsać 5 min z 15 ml etanolu (760 g/l) OD, uzupełnić nim do 25,0 ml i przesączyć. Do 1,0 ml przesącza dodać 48,0 ml wody i 1,0 ml rozcieńczonego roztworu siarczynu żelaza(III)-amonowego OD; zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego, sporządzonego z 1,0 ml świeżo przygotowanego etanolowego roztworu kwasu salicylowego (0,1 g/l) OD, 48,0 ml wody i 1,0 ml rozcieńczonego roztworu siarczynu żelaza(III)-amonowego OD.

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,15 g kwasu acetylosalicylowego, wytrząsać 10 min z 60 ml roztworu wodorotlenku sodu (4 g/l) OD i uzupełnić nim do 100,0 ml. Po 1 h odmierzyć 1,0 ml przezroczystego roztworu, uzupełnić do 50,0 ml roztworem wodorotlenku sodu (4 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 297 nm.

Obliczyć zawartość kwasu acetylosalicylowego ($C_9H_8O_4$) w tablecie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 193$.

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. Inhibitor cyklooksygenazy; przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne, *anty-agregacyjne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,3–1,0	1,0–3,0
	*0,03–0,15	*0,03–0,15

Dawki maksymalne

Doustnie	1,0	3,0
----------	-----	-----

ACIDI ACETYLSALICYLICI TABULETTAE EFFERVESCENTES

TABLETKI MUSUJĄCE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Preparatem są tabletki z kwasem acetylosalicylowym ($C_9H_8O_4$ – m.cz. 180,16), którego zawartość w tablecie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Tożsamość

1. Tabletkę wrzucić do 10 ml wody; tabletkę szybko rozpada się i wydziela się dwutlenek węgla.

2. Wykonać badania wg monografii *Acidi acetylsalicylici tabulettae* (str. 202^{II}).

Czystość

Kwasu salicylowego nie więcej niż 3,0% w stosunku do kwasu acetylosalicylowego; odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą 83 mg kwasu acetylosalicylowego, wytrząsać 5 min z 15 ml etanolu (760 g/l) OD, uzupełnić nim do 25,0 ml, przesączyć i wykonać badanie wg monografii *Acidum acetylsalicylici tabulettae* (str. 203^I, „Czystość”).

Zawartość

Oznaczenie wykonać wg monografii *Acidi acetylsalicylici tabulettae* (str. 202^{II}, „Zawartość”).

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 wilgoci.

Działanie i/lub zastosowanie. Inhibitor cyklooksygenazy; przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne, *anty-agregacyjne.

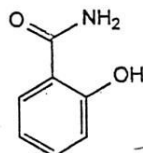
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,3–1,0	1,0–3,0
	*0,03–0,15	*0,03–0,15

Dawki maksymalne

Doustnie	1,0	3,0
----------	-----	-----

SALICYLAMIDUM SALICYLAMID

Nazwa chemiczna: 2-Hydroksybenzamid



$C_7H_7NO_2$

m.c. 137,14

Zawartość salicylamidu, w przeliczeniu na bezwodną substancję, nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 101,5%.

Postać i właściwości. Białe lub jasnożółte, krystaliczny proszek.

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

Widmo absorpcyjne

Roztwór w etanolu (760 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 330 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 302 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 295) (str. 92^{II}).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w 5 ml etanolu (760 g/l) OD i dodać 0,25 ml roztworu chlorku żelaza(III) (100 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

2. Zmieszać 0,2 g substancji z 3 ml roztworu wodorotlenku sodu (318 g/l) OD i utrzymywać 3 min we wrzeniu; wydzielają się zapach amoniaku.

Czystość

1. Rozpuścić 1 g substancji w etanolu (760 g/l) OD i uzupełnić do 10 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{II}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BŻ 5 (metoda II) (str. 61^I).

2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 3 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i ogrzewać 3 min na łaźni wodnej; zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZZ 1 (metoda II) (str. 61^I) (substancje łatwo zwęglające się).

3. Chlorków nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji, wytrząsać 5 min z 20 ml wody, przesać i wykonać badanie z 10 ml przesączu (str. 41^I).

4. Siarczanów nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji, wytrząsać 5 min z 20 ml wody, przesać i wykonać badanie z 10 ml przesączu (str. 41^{II}).

5. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 $\mu\text{g/g}$; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (str. 42^{II}).

6. Wody nie więcej niż 0,5%; do wykonania oznaczenia odczynnikiem K. Fischera OD użyć ok. 0,3 g substancji (str. 47^{II}).

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 30 ml dimetyloformamidu OD, dodać 0,2 ml roztworu błękitu tymolowego OD i miareczkować roztworem metanolanu sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślełą próbę.

1 ml roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 13,71 mg salicylamidu ($C_7H_7NO_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,5–1,0	3,0
Dawki maksymalne		
Doustnie		8,0

E. Pawełczyk
Chem. Anal. Leków
str. 250

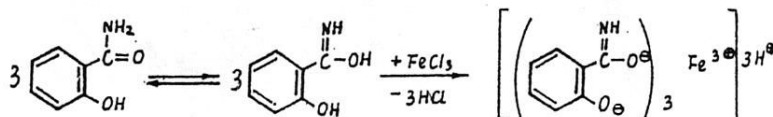
SALICYLAMIDUM

③ Kolorymetryczne oznaczenie salicylamidu z chlorkiem żelazowym
Odczynniki: 0,1 mol/dm³ kwas solny i 1% roztwór chlorku żelazowego.

Analityczna długość fali: 520 nm.

Wykonanie oznaczenia. Odważyć dokładnie około 0,016 g sproszkowanych tabletek i rozpuścić w 100 cm³ metanolu. Przygotować 0,011% roztwór wzorcowego salicylamidu w metanolu. Po dokładnym wymieszaniu (i opadnięciu osadu na dno kolby w próbce badanej) pobrać ilościowo po 4,0 cm³ powyższych roztworów do oddzielnych kolb, dodać po 1,0 cm³ 1% wodnego roztworu chlorku żelazowego i uzupełnić 0,1 mol/dm³ kwasem solnym do objętości 10,0 cm³.

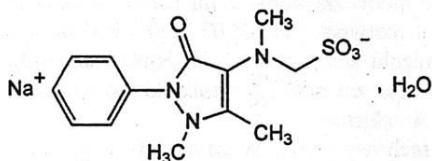
Zmierzyć absorpcję promieniowania 1 cm warstwy roztworu wzorcowego i badanego przy długości fali 520 nm wobec próby kontrolnej, którą przygotować przez zmieszanie 4,0 cm³ metanolu, 1,0 cm³ 1% wodnego roztworu chlorku żelazowego i 5,0 cm³ 0,1 mol/dm³ kwasu solnego.



METAMIZOLUM NATRICUM METAMIZOL SODOWY

Metamizole sodium, Métamizole sodique

Nazwa chemiczna: N-(1-Fenyl-2,3-dimetylo-5-okso-3-pirazolin-4-ylo)-N-metyloaminometanosulfonian sodu, jednowodny



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S, H_2O$

m.cz. 351,35

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

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

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

pH roztworu substancji o stężeniu 0,5 g/ml od 6,5 do 7,5 (str. 58^l).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,2 g substancji w 2 ml wody, dodać 1 ml kwasu azotowego (105 g/l) OD, 0,1 ml roztworu azotynu sodu (1 g/l) OD; powstaje szybko znikające niebieskie zabarwienie. Do bezbarwnej mieszaniny dodać 0,2 ml roztworu azotanu srebra (50 g/l) OD; powstaje zmętnienie i ponownie niebieskie zabarwienie, przechodzące w zielone i żółte, a następnie wydziela się metaliczne srebro.

2. Rozpuścić 0,2 g substancji w 5 ml kwasu solnego (105 g/l) OD i ogrzać do wrzenia; wydziela się dwutlenek siarki, a następnie formaldehyd. Do 0,5 ml cieplej mieszaniny dodać 1 ml odczynnika Schiffa OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

3. Substancja wykazuje reakcję (1) na sól (str. 38^l).
Czystość

1. Roztwór 0,5 g substancji w 10 ml wody natychmiast po przygotowaniu powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BŻ 6 (metoda I) (str. 61^l).

2. Rozpuścić 0,25 g substancji w 5 ml wody, pozbawionej dwutlenku węgla, dodać 0,1 ml roztworu fenolftaleiny OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,02 mol/l) RM do zmiany zabarwienia; objętość roztworu wodorotlenku sodu potrzebna do zobojętnienia nie powinna być większa niż 0,2 ml (kwasowość).

3. Rozpuścić 0,1 g substancji w 2 ml wody, dodać 1 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, utrzymywać 3 min we wrzeniu, ochłodzić i uzupełnić wodą do 5 ml, dodać 1 g octanu sodu OD i 5 ml nasyconego roztworu aldehydu benzoowego OD; roztwór powinien być przezroczysty (sól sodowa kwasu 4-amino-2,3-dimetylo-1-fenylpirazolinono-5-metanosulfonowego).

4. Siarczanów nie więcej niż 0,1%; do wykonania próby użyć 50 mg substancji (str. 41^{ll}).

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

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 5 ml wody, dodać 5 ml kwasu solnego (0,72 g/l) OD i miareczkować roztworem jodu (0,05 mol/l) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 ml roztworu skrobi OD.

1 ml roztworu jodu (0,05 mol/l) RM odpowiada 16,67 mg bezwodnego metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,5–0,1	2,0
Domięśniowo	0,5	1,0
Dożylnie	0,5	1,0
Doodbytniczo	0,75	1,5–3,0
Dawki maksymalne		
Doustnie	1,0	3,0
Domięśniowo	1,0	3,0
Dożylnie	2,5	2,5
Doodbytniczo		3,0

METAMIZOLI NATRICI INIECTIO ROZTWÓR METAMIZOLU SODOWEGO DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem metamizolu sodowego w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S, H_2O$ – m.cz. 351,35) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 6,0 do 8,0 (str. 58^l).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 50 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu odpowiadającą ok. 2,0 g metamizolu sodowego i uzupełnić wodą. Odmierzyć 5,0 ml roztworu, dodać 5 ml kwasu solnego (0,72 g/l) OD i miareczkować roztworem jodu (0,05 mol/l) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 ml roztworu skrobi OD.

1 ml roztworu jodu (0,05 mol/l) RM odpowiada 17,57 mg metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S, H_2O$).

Obliczyć zawartość metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S, H_2O$) w preparacie.

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,5	1,0
Dożylnie	0,5	1,0
Dawki maksymalne		
Domięśniowo	1,0	3,0
Dożylnie	2,5	2,5

METAMIZOLI NATRICI SUPPOSITORIA

CZOPKI Z METAMIZOLEM SODOWYM

Preparatem są czopki doodbytnicze z bezwodnym metamizolem sodowym ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ – m.cz. 333,15), którego zawartość w czopku nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Zawartość

Odważyć dokładnie masę rozdrobnionego preparatu, odpowiadającą ok. 0,15 g metamizolu sodowego, dodać 20 ml chloroformu OD, wytrząsać 1 min, dodać 20 ml uprzednio oziębionego kwasu solnego (0,72 g/l) OD i miareczkować roztworem jodu (0,05 mol/l) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 ml roztworu skrobi OD.

1 ml roztworu jodu (0,05 mol/l) RM odpowiada 16,67 mg bezwodnego metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$).

Obliczyć zawartość bezwodnego metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$) w czopku.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doodbytniczo	0,75	1,5–3,0
Dawki maksymalne		
Doodbytniczo		3,0

METAMIZOLI NATRICI TABULETTAE

TABLETKI METAMIZOLU SODOWEGO

Preparatem są tabletki z metamizolem sodowym ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, H_2O – m.cz. 351,35), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% 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. 0,2 g metamizolu sodowego, dodać, uprzednio ochłodzonych, 5 ml wody i 5 ml kwasu solnego (0,72 g/l) OD i miareczkować roztworem jodu (0,05 mol/l) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 ml roztworu skrobi OD.

1 ml roztworu jodu (0,05 mol/l) RM odpowiada 17,57 mg metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, H_2O).

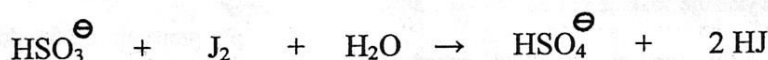
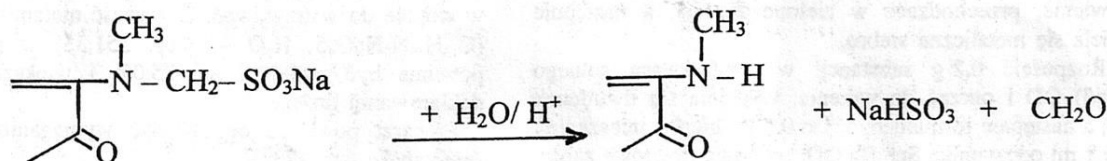
Obliczyć zawartość metamizolu sodowego ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, H_2O) w tabletkach.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe.

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

Łatwy rozkład metamizolu w środowisku kwaśnym wykorzystuje się do oznaczenia ilościowego metodą jodometryczną:

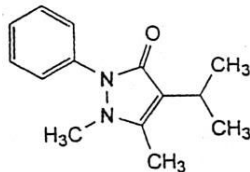


Jodowodór tworzy jodowodorek 4-metyloaminofenazonu.

01/2005:0636

PROPYPHENAZONE

Propyphenazonum



$C_{14}H_{18}N_2O$

M_r 230.3

DEFINITION

Propyphenazone contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of 1,5-dimethyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white or slightly yellowish, crystalline powder, slightly soluble in water, freely soluble in alcohol and in methylene chloride.

IDENTIFICATION

First identification: A, B.

Second identification: A, C, D.

- Melting point (2.2.14): 102 °C to 106 °C.
- Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with propyphenazone CRS. Examine the substances prepared as discs.
- Examine the chromatograms obtained in the test for related substances. The principal spot in the chromatogram obtained with test solution (b) is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).
- To 1 ml of solution S (see Tests) add 0.1 ml of ferric chloride solution R1. A brownish-red colour appears which becomes yellow on addition of 1 ml of dilute hydrochloric acid R.

TESTS

Solution S. Dissolve 2 g in a mixture of equal volumes of alcohol R and carbon dioxide-free water R and dilute to 50 ml with the same mixture of solvents.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II).

Acidity or alkalinity. To 10 ml of solution S add 0.1 ml of phenolphthalein solution R. The solution is colourless. Add 0.2 ml of 0.01 M sodium hydroxide; the solution becomes pink. Add 0.4 ml of 0.01 M hydrochloric acid; the solution becomes colourless. Add 0.2 ml of methyl red solution R. The solution becomes orange or red.

Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using silica gel HF_{254} R as the coating substance.

Test solution (a). Dissolve 0.40 g of the substance to be examined in methanol R and dilute to 5 ml with the same solvent.

Test solution (b). Dilute 1 ml of test solution (a) to 5 ml with methanol R.

Reference solution (a). Dissolve 80 mg of propyphenazone CRS in methanol R and dilute to 5 ml with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 1 ml of test solution (b) to 100 ml with methanol R.

Apply to the plate 5 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using a mixture of 10 volumes of butanol R, 45 volumes of cyclohexane R and 45 volumes of ethyl acetate R. Dry the plate in a current of hot air for 15 min and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with test solution (a), apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent). Spray with a mixture of equal volumes of potassium ferricyanide solution R and ferric chloride solution R1. Any spot in the chromatogram obtained with test solution (a), apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent).

Heavy metals (2.4.8). 1.0 g complies with limit test C (10 ppm). Prepare the standard using 1 ml of lead standard solution (10 ppm Pb) R.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* at 60 °C for 4 h.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 0.5 g.

ASSAY

Dissolve 0.2000 g in 10 ml of anhydrous acetic acid R and add 75 ml of ethylene chloride R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

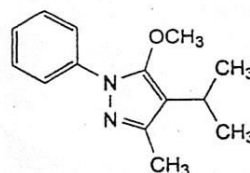
1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 23.03 mg of $C_{14}H_{18}N_2O$.

STORAGE

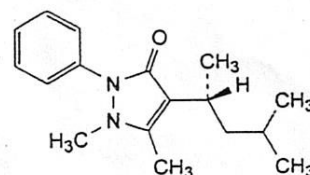
Store protected from light.

IMPURITIES

A. phenazone,



B. 5-methoxy-3-methyl-4-(1-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazole,



and enantiomer

C. 4-[(1R)-1,3-dimethylbutyl]-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

PROPYPHENAZONUM

Acydymetryczne oznaczenie zawartości w środowisku bezwodnym techniką klasyczną:

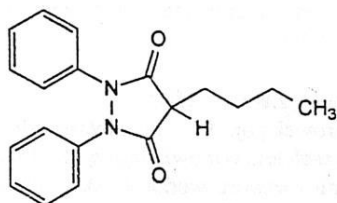
Odważyć dokładnie około 0,2 g substancji, rozpuścić w 30 ml mieszaniny (2:1) toluenu OD z bezwodnikiem octowym, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do żółtego zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 23,03 mg propyfenazonu ($C_{14}H_{18}N_2O$).

PHENYLBUTAZONUM* FENYLOBUTAZON

Phenylbutazone, Phénylbutazone

Nazwa chemiczna: 4-Butylo-1,2-difenylopirazolidyno-3,5-dion



$C_{19}H_{20}N_2O_2$

m.cz. 308,38

Zawartość fenylobutazonu, 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 104°C do 107°C (str. 53¹).

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

Widma absorpcyjne

1. Odważyć dokładnie ok. 30 mg substancji i rozpuścić w 25 ml metanolu OD, dodać 50 ml roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/l) OD i uzupełnić wodą do 100,0 ml. Uzupełnić 5,0 ml roztworu wodą do 250,0 ml. Roztwór zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 240 nm do 350 nm, używając jako odnośnika mieszaniny: 0,5 ml metanolu OD, 1,0 ml roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/l) OD i 98,5 ml wody; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 264 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 675) (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

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

Czystość

1. Rozpuścić 1,0 g substancji w 20 ml roztworu wodorotlenku sodu (80 g/l) OD i pozostawić 3 h w temp. pokojowej; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60¹¹) i bezbarwny (metoda II) (str. 61¹); absorbancja roztworu w warstwie 4 cm przy ok. 420 nm nie powinna być większa niż 0,20.

2. Odważyć 1,0 g substancji do kolby z doszlifowanym korkiem, dodać 50 ml wody i doprowadzić do wrzenia. Kolbę zamknąć, ochłodzić mieszając i roztwór przesączyć. Do 25,0 ml przesączu dodać 0,5 ml roztworu fenoloftaleiny OD; przesącz powinien pozostać bezbarwny. Dodawać kroplami roztwór wodorotlenku sodu (0,01 mol/l) RM; do zmiany zabarwienia nie powinno zużyć się więcej niż 0,5 ml roztworu. Dodać 0,6 ml kwasu solnego (0,01 mol/l) RM i 0,1 ml roztworu czerwieni metylowej OD; powinno powstać czerwone lub pomarańczowe zabarwienie (kwasowość lub zasadowość).

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

4. Strata masy po suszeniu 4 h w próżni, w temp. 80°C, nie większa niż 0,2% (str. 63¹¹).

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

6. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD; płytkę spryskać do całkowitego zwilżenia roztworem disiarczyny sodu (20 g/l) OD, suszyć 15 min w temp. pokojowej, ogrzewać 30 min w temp. 120°C i ochłodzić.

Faza ruchoma: chloroform OD – cykloheksan OD – kwas octowy (1,05 kg/l) OD (5:4:1)

Przygotować, bezpośrednio przed użyciem, roztwory w mieszaninie (1:1) chloroformu OD z etanolem OD, zawierające butylohydroksytoluen OD o stężeniu 0,2 mg/ml: substancji o stężeniach 40 mg/ml (roztwór A) i 0,2 mg/ml (roztwór A₁) oraz substancji porównawczej fenylobutazonu OD o stężeniu 0,2 mg/ml (roztwór B).

Nanieść po 10 µl roztworu A, A₁ i B.

Chromatogram rozwijać do 10 cm, suszyć 10 min ciepłym powietrzem i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi dodatkowa plama, poza plamą główną, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji, rozpuścić w 25 ml acetonu OD, dodać 0,2 ml roztworu błękitu bromotymolowego OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia, utrzymującego się 15 s. Wykonać ślepą próbę.

1 ml wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 30,84 mg fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdnawe, przeciwpalne, przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,2	0,4
Doodbytniczo	0,25	0,25–0,5
Zewnętrznie		*5,0%
*tylko przeciwzapalne.		
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,4	0,6
Doodbytniczo	0,25	0,75

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

PHENYLBUTAZONI INIECTIO ROZTWÓR FENYLOBUTAZONU DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem fenylobutazonu w postaci soli sodowej w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$ – m.c.z. 308,38) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Jasnożółty, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 8,5 do 9,5 (str. 58¹⁾).

Zawartość

Odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 0,1 g fenylobutazonu i uzupełnić roztworem wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD do 100,0 ml. Uzupełnić 1,0 ml roztworu takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 264 nm.

Obliczyć zawartość fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 660$.

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdnawe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo		0,6
Dawki maksymalne		
Domięśniowo		0,6

PHENYLBUTAZONI SUPPOSITORIA CZOPKI Z FENYLOBUTAZONEM

Preparatem są czopki doodbytnicze z fenylobutazonem ($C_{19}H_{20}N_2O_2$ – m.c.z. 308,38), którego zawartość w czopku nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Suppositoria* (str. 181¹⁾).

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 0,35 g fenylobutazonu, dodać 20 ml mieszaniny (17:3) benzenu OD z metanolem OD, uprzednio zubożonej roztworem metanolu sodu (0,1 mol/l) RM po dodaniu 0,2 ml roztworu błękitu bromotymolowego OD, mieszać do rozpuszczenia i miareczkować roztworem metanolu sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia.

1 ml roztworu metanolu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 30,84 mg fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$).

Obliczyć zawartość fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$) w czopku.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdnawe, przeciwzapalne, przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doodbytniczo	0,25	0,25–0,5
Dawki maksymalne		
Doodbytniczo	0,25	0,75

PHENYLBUTAZONI TABULETTAE TABLETKI FENYLOBUTAZONU

Preparatem są tabletki z fenylobutazonem ($C_{19}H_{20}N_2O_2$ – m.c.z. 308,38), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹⁾).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,1 g fenylobutazonu, dodać 60 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD, wytrząsać 10 min, uzupełnić takim samym roztworem i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesącza roztworem wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 264 nm.

Obliczyć zawartość fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 660$.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdnawe, przeciwzapalne, przeciwbólowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,2	0,4
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,4	0,6

PHENYLBUTAZONI UNGUENTUM MAŚĆ Z FENYLOBUTAZONEM

Preparatem jest maść z fenylobutazonem ($C_{19}H_{20}N_2O_2$ – m.c.z. 308,38), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Unguenta* (str. 190¹⁾).

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 0,3 g fenylobutazonu, dodać 20 ml mieszaniny (17:3) benzenu OD z metanolem OD, uprzednio zubożonej roztworem metanolu sodu (0,1 mol/l) RM po dodaniu 0,2 ml błękitu bromotymolowego OD, mieszać do rozpuszczenia i miareczkować roztworem metanolu sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia.

1 ml metanolu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 30,84 mg fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$).

Obliczyć zawartość fenylobutazonu ($C_{19}H_{20}N_2O_2$) w preparacie.

Przechowywanie. W temp. nie wyższej niż 15°C, chronić od światła.

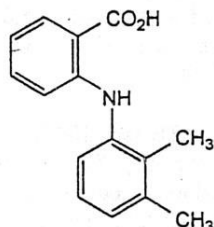
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwwzapalne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Zewnętrznie		5,0%
Dawki maksymalne		
Zewnętrznie		5,0%

ACIDUM MEFENAMICUM
KWAS MEFENAMOWY

Mefenamic acid, Méfénamique (acide)

Nazwa chemiczna: Kwas 2-[(2,3-dimetylofenylo)amino]benzoowy



$C_{15}H_{15}NO_2$

m.cz. 241,29

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

Postać i właściwości. Białe lub żółtawozielone, drobno-kryształiczny proszek.

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w mieszaninie (99:1) metanolu OD z kwasem solnym (36,6 g/l) OD, zawierający 1,4 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 400 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 279 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 355) i ok. 350 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 290) (str. 92^{II}).

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

Tożsamość

1. Rozpuścić 5 mg substancji w 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD, dodać 0,05 ml roztworu dichromianu potasu (50 g/l) OD; powstaje intensywne, niebieskie zabarwienie, przechodzące w brunatnozielone.

2. Roztwór 25 mg substancji w 15 ml chloroformu OD wykazuje żółtozieloną fluorescencję w nadfiolecie (254 nm).

Czystość

1. Miedzi (Cu^{2+}) nie więcej niż 20 $\mu\text{g/g}$; odważyć ok. 1,0 g substancji, dodać 5 g siarczianu potasu OD, 12 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i mineralizować w kolbie Kjeldahla do uzyskania bezbarwnej cieczy. Ochłodzić, przenieść do rozdzielacza płuczając kolbę 30 ml wody, dodać 1 ml roztworu wersenianu disodowego (50 g/l) OD i 2 ml roztworu pirofosforanu sodu (50 g/l) OD. Zmieszać, dodać 7 ml alkoholu izoamylowego OD i wytrząsać dwukrotnie 1 min z 1 ml roztworu dietylotiotiokarbaminianu sodu (1 g/l) OD. Zabawienie warstwy alkoholowej nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie próbki porównawczej, do której użyto 2,0 ml roztworu siarczianu miedzi(II), otrzymanego w następujący sposób: odważyć dokładnie ok. 0,3931 g siarczianu miedzi(II) ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) OD, rozpuścić w kolbie miarowej poj. 100 ml, w wodzie zakwaszonej 1,0 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i uzupełnić wodą.

2. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 $\mu\text{g/g}$; do wykonania próby metodą III użyć 1,0 g substancji (str. 42^{II}).

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: toluen OD – 1,4-dioksan OD – kwas octowy (1,05 kg/l) OD (90:25:1)

Nanieść po 20 μl roztworów substancji w mieszaninie (3:1) chloroformu OD z metanolem OD o stężeniach: 25 mg/ml (roztwór A) i 50 $\mu\text{g/ml}$ (roztwór A₁).

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, ogrzać do rozpuszczenia w 50 ml etanolu (760 g/l) OD, uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM po dodaniu 0,1 ml roztworu czerwieni fenolowej OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 24,13 mg kwasu mefenamowego ($C_{15}H_{15}NO_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Inhibitor cyklooksygenazy; przeciwbólowe, przeciwzapalne.

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

ACIDI MEFENAMICI SUPPOSITORIA CZOPKI Z KWASEM MEFENAMOWYM

Preparatem są czopki doodbytnicze z kwasem mefenamowym ($C_{15}H_{15}NO_2$ – m.cz. 241,29), którego zawartość w czopku nie powinna być mniejsza niż 90,0 % i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Suppositoria* (str. 181¹⁾).

Zawartość

Odważyć dokładnie masę rozdrobnionego preparatu, odpowiadającą ok. 50 mg kwasu mefenamowego, dodać 20 ml mieszaniny (99:1) metanolu OD z kwasem solnym (3,6 g/l) OD, stopić na łaźni wodnej, oziębic i przesączyć do kolby miarowej poj. 100 ml. Ekstrakcję powtórzyć trzykrotnie porcjami po 20 ml ww. mieszaniny. Połączone przesączyć w kolbie, uzupełnić mieszaniną (99:1) metanolu OD z kwasem solnym (3,6 g/l) OD. Uzupełnić 1,0 ml przezroczystego roztworu ww. mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 279 nm.

Obliczyć zawartość kwasu mefenamowego ($C_{15}H_{15}NO_2$) w czopku, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 355$.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, w temp. nie wyższej niż 15°C.

Działanie i/lub zastosowanie. Inhibitor cyklooksygenazy; przeciwbólowe, przeciwzapalne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doodbytniczo	0,5	1,0
Dawki maksymalne		
Doodbytniczo	0,5	2,0

ACIDI MEFENAMICI TABULETTAE TABLETKI KWASU MEFENAMOWEGO

Preparatem są tabletki z kwasem mefenamowym ($C_{15}H_{15}NO_2$ – m.cz. 241,29), którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹⁾).

Do kolby miarowej poj. 50 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 25 mg kwasu mefenamowego, dodać 30 ml mieszaniny (99:1) metanolu OD z kwasem solnym (3,6 g/l) OD, wytrząsać 20 min i uzupełnić taką samą mieszaniną. Uzupełnić 1,0 ml przezroczystego roztworu do 25,0 ml ww. mieszaniną i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 279 nm.

Obliczyć zawartość kwasu mefenamowego ($C_{15}H_{15}NO_2$) w tabletkce, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 355$.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 188¹⁾). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

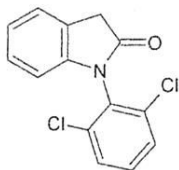
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Inhibitor cyklooksygenazy; przeciwbólowe, przeciwzapalne.

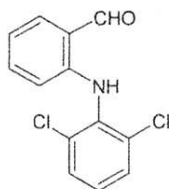
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,25–0,5	1,5
Dawki maksymalne	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,5	2,0

01/2017:1002

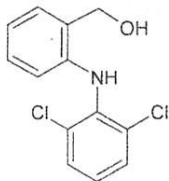
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



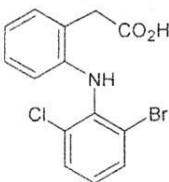
A. 1-(2,6-dichlorofenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on,



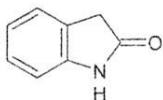
B. 2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]benzaldehyd,



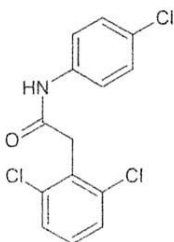
C. 2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenylometanol,



D. kwas 2-[(2-bromo-6-chlorofenyl)amino]fenyloctowy,



E. 1,3-dihydro-2H-indol-2-on,

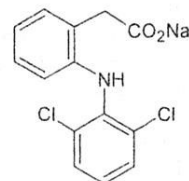


F. N-(4-chlorofenyl)-2-(2,6-dichlorofenyl)acetamid.

DICLOFENACUM NATRICUM

Diklofenak sodowy

Diclofenac sodium; Diclofénac sodique

C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂
[15307-79-6]

m.cz. 318,1

DEFINICJA

Sodu [2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]octan.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

Temperatura topnienia: ok. 280°C z rozkładem.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, D.

Tożsamość druga: B, C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: diklofenak sodowy CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg diklofenaku sodowego CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg indometacyny OD w roztworze porównawczym (a) i uzupełnić roztworem porównawczym (a) do 2 mL.

Płytkę: płytkę TLC z żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD, metanol OD, octan etylu OD (10:10:80 V/V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 1/2 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

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

C. Rozpuścić ok. 10 mg substancji badanej w 10 mL etanolu (96%) OD. Do 1 mL tego roztworu dodać 0,2 mL przygotowanej bezpośrednio przed użyciem mieszaniny równych objętości roztworu heksacyjanożelazanu(III) potasu OD (6 g/L) i roztworu chlorku żelaza(III) OD (9 g/L). Pozostawić 5 min chroniąc od światła. Dodać 3 mL kwasu solnego OD (10 g/L). Pozostawić 15 min, chroniąc od światła. Powstaje niebieskie zabarwienie i wytrąca się osad.

D. Rozpuścić 60 mg substancji badanej w 0,5 mL *metanolu OD* i dodać 0,5 mL *wody OD*. Roztwór wykazuje reakcję (b) na sól (2.3.1).

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego absorbancja (2.2.25) przy 440 nm nie jest większa niż 0,05.

Rozpuścić 1,25 g substancji badanej w *metanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

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). Uzupełnić 2,0 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 *diklofenakiem* do przydatności układu CSP (zawierającym zanieczyszczenia A 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 oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 34 objętości roztworu zawierającego 0,5 g/L kwasu fosforowego OD i 0,8 g/L diwodorofosforanu sodu OD, uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 2,5, i 66 objętości *metanolu OD*.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 1,6-krotność czasu retencji *diklofenaku*.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i F użyć chromatogramu dostarczonego z *diklofenakiem* do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z *diklofenakiem* (czas retencji = ok. 25 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,4; zanieczyszczenie F = ok. 0,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia F i *diklofenaku*.

Obliczenie procentowych zawartości:

- współczynniki korekcyjne: powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 0,7; zanieczyszczenie F = 0,3;
- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia *diklofenaku* w roztworze porównawczym (a).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,2%;
- zanieczyszczenie F: nie więcej niż 0,15%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,4%;
- próg wykazywania: 0,05%.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 h w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 60 mL *bezwodnego kwasu octowego OD*. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL *kwasu nadchlorowego* (0,1 mol/L) RM odpowiada 31,81 mg *diklofenaku sodowego* (C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂).

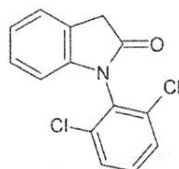
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

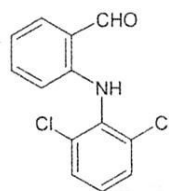
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, F.

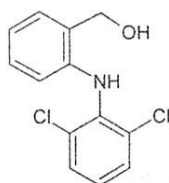
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



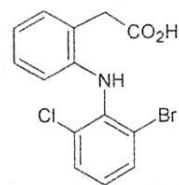
A. 1-(2,6-dichlorofenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on,



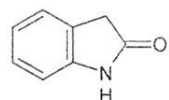
B. 2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]benzaldehyd,



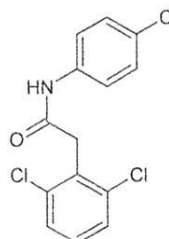
C. [2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]metanol,



D. kwas [2-[(2-bromo-6-chlorofenyl)amino]fenyl]octowy,



E. 1,3-dihydro-2H-indol-2-on,



F. N-(4-chlorofenyl)-2-(2,6-dichlorofenyl)acetamid.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 50,0 mg indynawiru CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: acetonitryl OD, roztwór B (45:55 V/V).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 260 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji indynawiru.

Czas retencji: indynawir = ok. 10 min.

Obliczyć procentową zawartość siarczianu indynawiru ($C_{36}H_{49}N_7O_8S$) z deklarowanej zawartości indynawiru CSP, mnożąc przez współczynnik korekcyjny 1,1598.

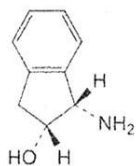
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

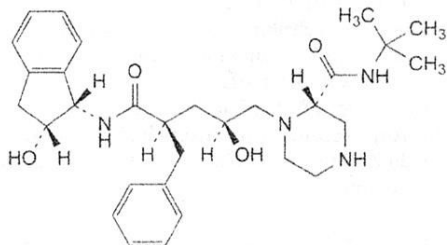
ZANIECZYSZCZENIA

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

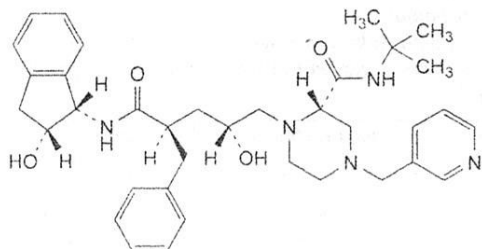
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



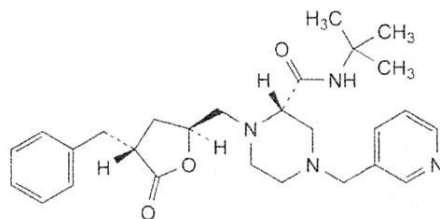
A. (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (*cis*-aminoindanol),



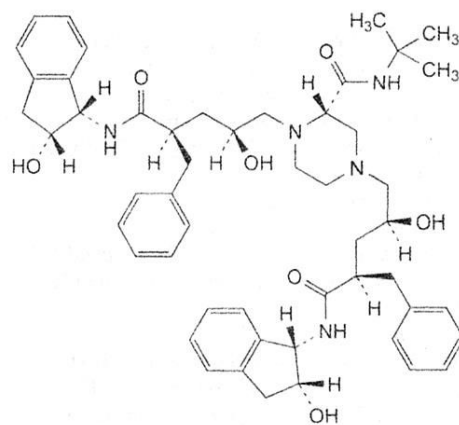
B. (2S)-1-[(2S,4R)-4-benzylo-2-hydroksy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-okso-pentyl]-N-(1,1-dimetyloetylo)piperazyno-2-karboksyamid,



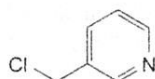
C. (2S)-1-[(2R,4R)-4-benzylo-2-hydroksy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-okso-pentyl]-N-(1,1-dimetyloetylo)-4-(pirydyn-3-ylometylo)piperazyno-2-karboksyamid,



D. (3R,5S)-3-benzylo-5-[[[(2S)-2-[(1,1-dimetyloetylo)-karbamilo]-4-(pirydyn-3-ylometylo)piperazyn-1-yl]-metylo]-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on,



E. (2S)-1,4-bis[(2S,4R)-4-benzylo-2-hydroksy-5-[[[(1S,2R)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-okso-pentyl]-N-(1,1-dimetyloetylo)piperazyno-2-karboksyamid,



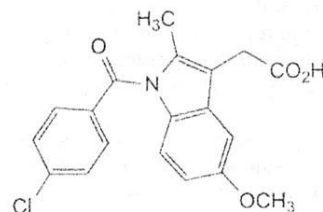
F. 3-(chlorometylo)pirydyna (chlorek nikotynyly).

01/2017:0092

INDOMETACINUM

Indometacyna

Indometacin; Indométacine



$C_{19}H_{16}ClNO_4$
[53-86-1]

m.cz. 357,8

DEFINICJA

Kwas 2-[1-(4-chlorobenzoilo)-5-metoksy-2-metylo-1H-indol-3-ilo]octowy.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółty, krystaliczny proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: A, B, D, E.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 158°C do 162°C.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w mieszaninie 1 objętości kwasu solnego (1 mol/L) RM i 9 objętości metanolu OD, i uzupełnić taką samą mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu mieszaniny 1 objętości kwasu solnego (1 mol/L) RM i 9 objętości metanolu OD do 100,0 mL.

Zakres widma: 300–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 318 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 170 do 190.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24), bez rekrytalizacji.

Porównanie: indometacyna CSP.

D. Rozpuścić 0,1 g substancji badanej w 10 mL etanolu (96%) OD, łagodnie ogrzewając, jeżeli to konieczne. Do 0,1 mL roztworu dodać 2 mL świeżo przygotowanej mieszaniny 1 objętości roztworu chlorowodoru hydroksyloaminy OD (250 g/L) i 3 objętości rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Dodać 2 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i 1 mL roztworu chlorku żelaza(III) OD2, i zmieszać. Powstaje fioletoworóżowe zabarwienie.

E. Do 0,5 mL roztworu w etanolu (96%) przygotowanego do badania D tożsamości, dodać 0,5 mL roztworu dimetyloaminobenzaldehydu OD2. Wytrąca się osad, który rozpuszcza się podczas wytrząsania. Ogrzać na łaźni wodnej. Powstaje niebieskawozielone zabarwienie. Kontynuować ogrzewanie 5 min i chłodzić 2 min w wodzie z lodem. Wytrąca się osad i zabarwienie zmienia się na jasnoszarawozielone. Dodać 3 mL etanolu (96%) OD. Roztwór jest przezroczysty o zabarwieniu fioletoworóżowym.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD, woda do chromatografii OD (50:50 V/V).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z indometacyny mieszaniną zanieczyszczeń CSP (zanieczyszczenia I i J) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenoloheksylosililowymi, związany na końcu OD (3 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: kwas octowy OD (10 g/L);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 2	70	30
2 – 11	70 → 50	30 → 50
11 – 12	50	50
12	50 → 70	50 → 30
12 – 21	70 → 30	30 → 70
21 – 27	30	70

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń I i J użyć chromatogramu dostarczonego z indometacyny mieszaniną zanieczyszczeń CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z indometacyną (czas retencji = ok. 18 min): zanieczyszczenie I = ok. 1,3; zanieczyszczenie J = ok. 1,4.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń I i J.

Obliczenie procentowych zawartości:

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

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,3%;
- próg wykazywania: 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

Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD, woda do chromatografii OD (50:50 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniny rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 25,0 mg indometacyny CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniny rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość = 0,10 m; średnica wewnętrzna = 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii na nieporowatym rdzeniu z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (2,6 µm);
- temperatura: 50°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: kwas octowy OD (10 g/L);
- faza ruchoma B: roztwór (10 g/L) kwasu octowego OD w acetonitrylu OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 5	50	50
5 – 5,5	50 → 0	50 → 100
5,6 – 8	0	100

Szybkość przepływu: 0,8 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

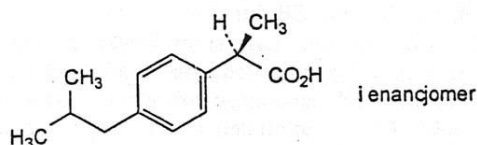
Wprowadzenie: 10 µL.

Czas retencji: indometacyna = ok. 4 min.

IBUPROFENUM IBUPROFEN

Ibuprofen, Ibuprofène

Nazwa chemiczna: Kwas (RS)-2-(4-izobutylofenylo)propionowy



$C_{13}H_{18}O_2$

m.cz. 206,28

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

Postać i właściwości. Białe lub żółtawe, krystaliczny proszek o charakterystycznym zapachu.

Temperatura topnienia od 72°C do 78°C (str. 53¹).

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w roztworze wodorotlenku sodu (4 g/l) OD, zawierający 25 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 264 nm i ok. 273 nm oraz przebiegię przy ok. 259 nm (str. 92¹¹).

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

Czystość

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

2. Strata masy po suszeniu w temp. 60°C, przy ciśnieniu nie wyższym niż 18 hPa (15 mm Hg), 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 G OD

Faza ruchoma: heksan OD – octanu etylu OD – kwas octowy (1,05 kg/l) OD (15:5:1)

Nanieść po 5 µl roztworu substancji w chloroformie OD o stężeniach: 0,1 g/ml (roztwór A) i 1 mg/ml (roztwór A₁). Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, wywołać roztworem nadmanganianu potasu (10 g/l) OD w kwasie siar-

kowym (107 g/l) OD, ogrzewać 20 min w temp. 120°C i obejrzyć w nadfiolecie (366 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu A₁.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 100 ml etanolu (760 g/l) OD, uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM po dodaniu 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 20,63 mg ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,2–0,4	0,6–1,2
Doodbytniczo	0,2–0,4	0,6–1,2
Dawki maksymalne		
Doustnie		1,6
Doodbytniczo		1,6

IBUPROFENI SUPPOSITORIA CZOPKI Z IBUPROFENEM

Preparatem są czopki doodbytnicze z ibuprofenem ($C_{13}H_{18}O_2$ – m.cz. 206,28), którego zawartość w czopku nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Suppositoria* (str. 181¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie masę rozdrobnionego preparatu, odpowiadającą ok. 0,25 g ibuprofenu, dodać 50 ml metanolu OD, uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM i ogrzewać na łaźni wodnej w temp. 40°C do rozpuszczenia. Ochłodzić, dodać 0,15 ml roztworu fenoloftaleiny OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepa próbę.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 20,63 mg ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$).

Obliczyć zawartość ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$) w czopku.

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

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doodbytniczo	0,2–0,4	0,6–1,2
Dawki maksymalne		
Doodbytniczo		1,6

IBUPROFENI SUSPENSIO ZAWIESINA IBUPROFENU

Preparatem jest zawiesina ibuprofenu w wodzie ($C_{13}H_{18}O_2$ – m.c.z. 206,28), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

pH preparatu od 3,2 do 4,5 (str. 58¹).

Gęstość d_{20} preparatu od 1,09 g/ml do 1,19 g/ml (str. 56¹¹).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 50 ml odważyć dokładnie ok. 10 g preparatu, dodać 25 ml metanolu OD, ogrzać na łaźni wodnej do temp. 60°C i wytrząsać 5 min. Ochłodzić, uzupełnić metanolem OD do 50,0 ml, zmieszać i przesączyć. Odmierzyć 25,0 ml przesącza do rozdzielacza poj. 100 ml, dodać 20 ml roztworu chlorku sodu (100 g/l) OD i ekstrahować pięciokrotnie chloroformem OD, porcjami po 25 ml. Wyciągi chloroformowe sączyć przez sączek z bezwodnym siarczanem sodu OD. Rozpuszczalnik oddestylować, pozostałość rozpuścić w 50 ml etanolu (395 g/l) OD, uprzednio zobojętnionym roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM, dodać 0,15 ml roztworu fenoloftaleiny OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepa próbę.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 20,63 mg ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$).

Obliczyć zawartość ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$) w preparacie.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118¹¹). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,2–0,4	0,6–1,2
Dawki maksymalne		
Doustnie		1,6

IBUPROFENI TABULETTAE OBDUCTAE

TABLETKI POWLEKANE IBUPROFENU

Preparatem są tabletki powlekane z ibuprofenem ($C_{13}H_{18}O_2$ – m.c.z. 206,28), którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹¹).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,4 g ibuprofenu, dodać 50 ml etanolu (760 g/l) OD, uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM (fenoloftaleina OD), doprowadzić na łaźni wodnej do wrzenia, ochłodzić i miareczkować potencjometrycznie roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 20,63 mg ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$).

Obliczyć zawartość ibuprofenu ($C_{13}H_{18}O_2$) w tabletkce.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118¹¹). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

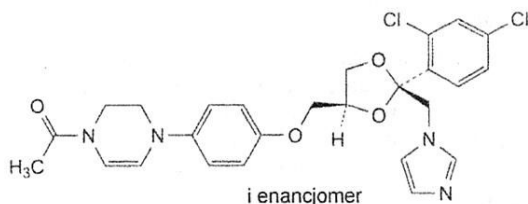
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne.

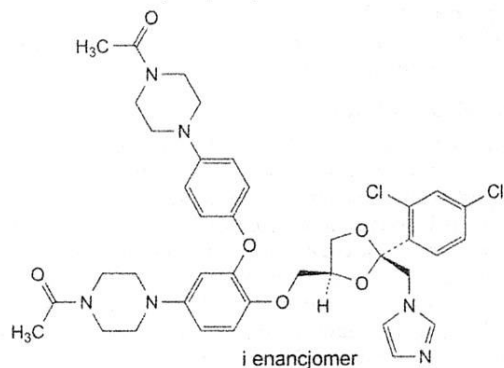
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,2–0,4	0,6–1,2
Dawki maksymalne		
Doustnie		1,6

ZANIECZYSZCZENIA

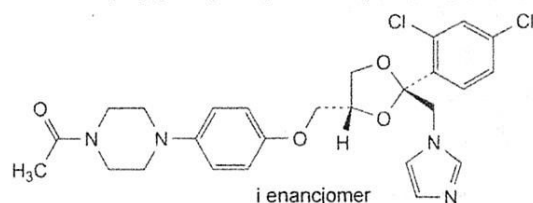
01/2017:0922



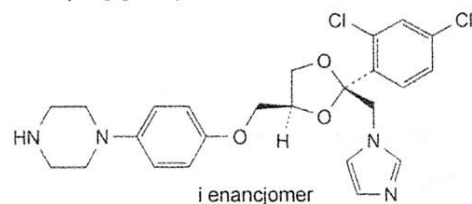
- A. 1-acetylo-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorofenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylometylo)-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]fenyl]-1,2,3,4-tetrahydropirazyne,



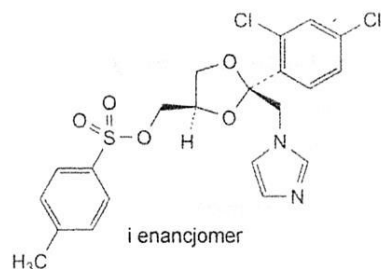
- B. 1-acetylo-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorofenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylometylo)-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]-3-[4-(4-acetylopiperydyne-1-yl)fenoksy]fenyl]piperazyne,



- C. 1-acetylo-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorofenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylometylo)-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]fenyl]piperazyne,



- D. 1-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorofenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylometylo)-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]fenyl]piperazyne,

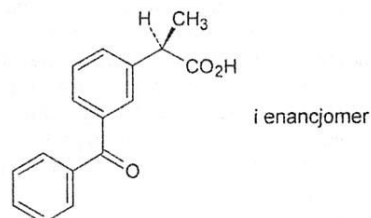


- E. [(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorofenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylometylo)-1,3-dioksolan-4-yl]metylu 4-metylobenzenosulfonian.

KETOPROFENUM

Ketoprofen

Ketoprofen; Kétoprofène



$C_{16}H_{14}O_3$
[22071-15-4]

m.cz. 254,3

DEFINICJA

Kwas (2RS)-2-(3-benzoilofenyl)propanowy.

Zawartość: od 99,0% do 100,5% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: C.

Tożsamość druga: A, B, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 94°C do 97°C.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu etanolem (96%) OD do 50,0 mL.

Zakres widma: 230–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 255 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 615 do 680.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: ketoprofen CSP.

D. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg indometacyny CSP w acetonie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL. Do 1 mL tego roztworu dodać 1 mL roztworu porównawczego (a).

Płytki: płytka TLC z żelą krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, chlorek metylenu OD, aceton OD (1:49:50 V/V/V).

Naniesienie: 10 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.

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

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z_6 (2.2.2, metoda II).

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

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

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg ketoprofenu zanieczyszczenia A CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (d). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Do 1,0 mL tego roztworu dodać 1,0 mL roztworu porównawczego (b).

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 μ m), powierzchnia właściwa 350 m²/g, wielkość porów 10 nm.

Faza ruchoma: zmieszać 2 objętości świeżo przygotowanego roztworu buforowego fosforanowego o pH 3,5 OD, 43 objętości acetonitrilu OD i 55 objętości wody OD.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 233 nm.

Wprowadzenie: 20 μ L.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji piku zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b); do identyfikacji piku zanieczyszczenia C użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Czas analizy: 7-krotność czasu retencji ketoprofenu.

Retencja względna w porównaniu z ketoprofenem (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,3; zanieczyszczenie E = ok. 0,69; zanieczyszczenie B = ok. 0,73; zanieczyszczenie D = ok. 1,35; zanieczyszczenie A = ok. 1,5; zanieczyszczenie F = ok. 2,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (d):

- rozdzielczość: nie mniej niż 7,0 pomiędzy pikami ketoprofenu i zanieczyszczenia A.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,2%);
- zanieczyszczenia B, D, E, F: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń innych niż A i C: nie więcej niż 2-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,4%);

- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni piku 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. 60°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,67 kPa.

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

ZAWARTOŚĆ

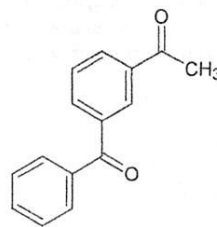
Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 25 mL etanolu (96%) OD. Dodać 25 mL wody OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 25,43 mg ketoprofenu ($C_{16}H_{14}O_3$).

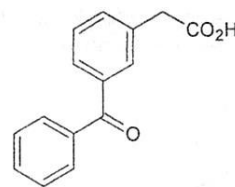
ZANIECZYSZCZENIA

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

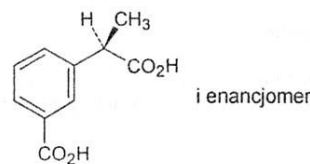
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



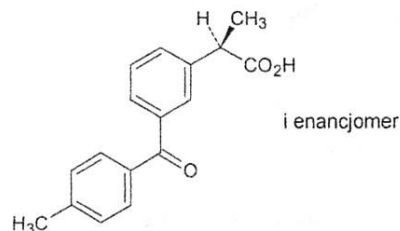
A. 1-(3-benzoylofenylo)etanon,



B. kwas (3-benzoylofenylo)octowy,



C. kwas 3-[(1R)-1-karboksyetylo]benzoesowy,



D. kwas (2R)-2-[3-(4-metylobenzoylo)fenylo]propanowy,

Detekcja:

- potrójny kwadrupolowy spektrometr mas; następujące ustawienia zostały uznane za odpowiednie i podano je jako przykładowe; jeżeli detektor ma inne ustawienia parametrów, skorygować ustawienia detektora tak, aby spełnione były kryteria przydatności układu:
 - jonizacja: ESI-dodatnia;
 - detekcja:
 - tryb monitorowania wybranych reakcji (*multiple reaction monitoring*, MRM);
 - tryb skanowania: 50–300 m/z;
 - temperatura źródła jonów: 110°C;
 - temperatura desolwatacji: 220°C;
 - napięcie stożka: 15 V;
 - napięcie kapilary (V_{kap}): 3 kV;
 - gaz CID: argon;
 - ciśnienie gazu CID: $2,7 \times 10^{-3}$ mbar.
- parametry trybu MRM:

Substancja	Kanały MRM	Energia kolizyjna (eV) dla przedziału 0–25 min
Meldonium	147,00 → 59,00	18,0
Zanieczyszczenie A	59,97 → 44,98	18,0
Zanieczyszczenie B	74,99 → 59,04	15,0
Zanieczyszczenie F	115,19 → 71,92	19,0
Zanieczyszczenie C	161,19 → 59,00	23,0
Zanieczyszczenie D	175,19 → 58,07	23,0
Zanieczyszczenie E	189,26 → 58,01	22,0

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

Retencja względna w porównaniu z meldonium (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie F = ok. 0,7; zanieczyszczenie B = ok. 0,8; zanieczyszczenie A = ok. 0,9; zanieczyszczenie C = ok. 1,5; zanieczyszczenie D = ok. 1,8; zanieczyszczenie E = ok. 2,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- **stosunek sygnału do szumu:** zanieczyszczenie A = nie mniej niż 10; zanieczyszczenie B = nie mniej niż 50; zanieczyszczenie C = nie mniej niż 200; zanieczyszczenie D = nie mniej niż 1000; zanieczyszczenie E = nie mniej niż 1000; zanieczyszczenie F = nie mniej niż 50;
- **powtarzalność:** względne odchylenie standardowe nie większe niż 10% po 6 wprowadzeniach.

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla zanieczyszczeń A, B, C, D, E i F (tryb MRM), użyć stężenia odpowiadającego zanieczyszczenia w roztworze porównawczym (b);
- dla zanieczyszczeń innych niż A, B, C, D, E i F (tryb pełnego widma), użyć stężenia meldonium w roztworze porównawczym (c).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, C, D, E, F: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,15%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,3%;
- próg wykazywania: 0,05%.

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

Uzupełnić 5 mL roztworu S wodą destylowaną OD do 30 mL.

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 100 µg/g.

Uzupełnić 10 mL roztworu S wodą destylowaną OD do 20 mL.

Woda (2.5.12): od 19,7% do 21,0%; do wykonania badania użyć 0,120 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w 40 mL lodowatego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

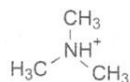
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 14,62 mg bezwodnego meldonium ($C_6H_{14}N_2O_2$).

PRZECHOWYWANIE

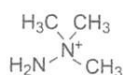
W hermetycznym pojemniku.

ZANIECZYSZCZENIA

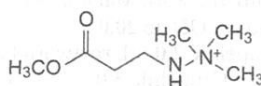
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F.



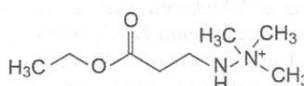
A. N,N-dimetylometaanaminium,



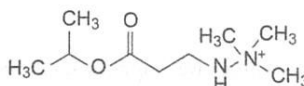
B. 1,1,1-trimetylohydrazyn-1-ium,



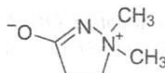
C. 2-(3-metoksy-3-oksopropyl)-1,1,1-trimetylohydrazyn-1-ium,



D. 2-(3-etoksy-3-oksopropyl)-1,1,1-trimetylohydrazyn-1-ium,



E. 1,1,1-trimetylo-2-[3-(1-metyloetoksy)-3-oksopropyl]-hydrazyn-1-ium,

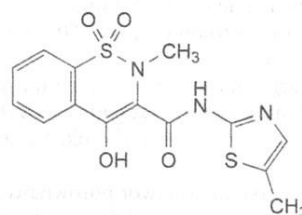


F. 1,1-dimetylo-4,5-dihydro-1H-pirazol-1-ium-3-olan.

01/2017:2373

MELOXICAMUM**Meloksykam**

Meloxicam; Méloxicam



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$
[71125-38-7]

m.cz. 351,4

DEFINICJA

4-Hydroksy-2-metylo-*N*-(5-metylotiazol-2-ilo)-2*H*-1,2-benzotiazyno-3-karboksamid 1,1-ditlenek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: jasnożółty proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: meloksykam CSP.

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

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 40 mg substancji badanej w mieszaninie 5 mL metanolu OD i 0,3 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM, i uzupełnić metanolem OD do 20,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2 mg substancji badanej, 2 mg meloksykamu zanieczyszczenia A CSP, 2 mg meloksykamu zanieczyszczenia B CSP, 2 mg meloksykamu zanieczyszczenia C CSP i 2 mg meloksykamu zanieczyszczenia D CSP w mieszaninie 5 mL metanolu OD i 0,3 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM, i uzupełnić metanolem OD do 25 mL. Jeżeli nie uzyskano całkowitego rozpuszczenia, przed wprowadzeniem przesaczyć roztwór przez sączek membranowy (nominalna wielkość porów 0,45 µm).

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 45°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: roztwór diwodorofosforanu potasu OD (1 g/L) doprowadzony roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM do pH 6,0;
- faza ruchoma B: metanol OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 2	60	40
2 – 10	60 → 30	40 → 70
10 – 15	30	70

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 260 nm i 350 nm.

Wprowadzanie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z meloksykmem (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,5; zanieczyszczenie A = ok. 1,4; zanieczyszczenie C = ok. 1,7; zanieczyszczenie D = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami meloksykamu i zanieczyszczenia A przy 350 nm; nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia B i meloksykamu przy 260 nm.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia A pomnożyć przez 2,0;
- zanieczyszczenie A przy 350 nm: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) przy 350 nm (0,1%);
- zanieczyszczenie B przy 260 nm: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) przy 350 nm (0,1%);
- zanieczyszczenia C, D przy 350 nm: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) przy 350 nm (0,05%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, przy długości fali dającej wyższą wartość dla zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) przy tej samej długości fali (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,3%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) przy tej samej długości fali (0,03%).

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

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

ZAWARTOŚĆ

W celu uniknięcia przegrzania podczas miareczkowania, mieszać dokładnie przez cały czas i zakończyć miareczkowanie natychmiast po osiągnięciu punktu końcowego.

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 5 mL bezwodnego kwasu mrówkowego OD i 50 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nachlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 35,14 mg meloksykamu (C₁₄H₁₃N₃O₄S₂).

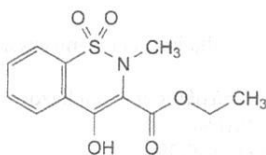
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

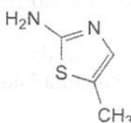
ZANIECZYSZCZENIA

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

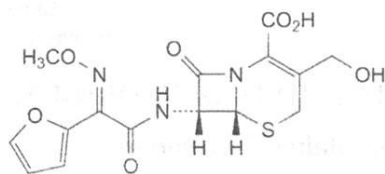
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



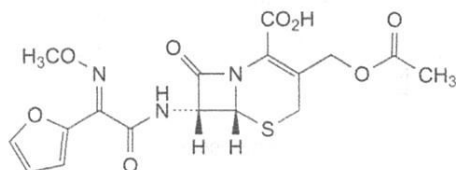
A. etylu 4-hydroksy-2-metylo-2*H*-1,2-benzotiazyno-3-karboksylanu 1,1-ditlenek,



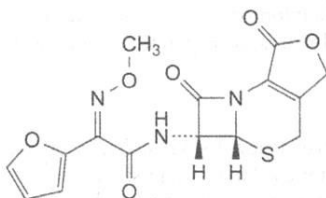
B. 5-metylotiazolo-2-amina,



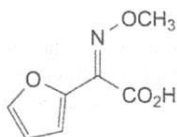
F. kwas (6R,7R)-7-[[E]-(furan-2-yl)(metoksyimino)acetylo]-amino]-3-(hydroksymetylo)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylowy,



G. kwas (6R,7R)-3-[(acetyloksy)metylo]-7-[[E]-(furan-2-yl)(metoksyimino)acetylo]-amino]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylowy,



H. (5aR,6R)-6-[[Z]-(furan-2-yl)(metoksyimino)acetylo]-amino]-5a,6-dihydro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]-tiazyno-1,7(4H)-dion,



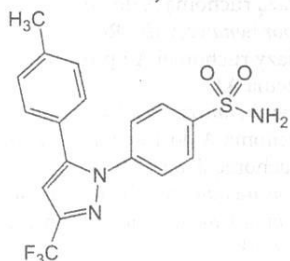
I. kwas (Z)-(furan-2-yl)(metoksyimino)octowy.

01/2017:2591

CELECOXIBUM

Celekoksylb

Celecoxib; Célécóxib



C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S
[169590-42-5]

m.cz. 381,4

DEFINICJA

4-[5-(4-Metylofenylo)-3-(trifluorometylo)-1H-pirazol-1-ilo]-benzenosulfonamid.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna do rozpuszczalnej w bezwodnym etanolu, rozpuszczalna w chlorku metylenu.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: celekoksylb CSP.

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

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: woda OD, metanol OD2 (25:75 V/V).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 50,0 mg celekoksylbu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 3 mg celekoksylbu zanieczyszczenia A CSP i 3 mg celekoksylbu zanieczyszczenia B CSP w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu roztworem porównawczym (a) do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). 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 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenylsililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 60°C.

Faza ruchoma: zmieszać 10 objętości acetonitrylu OD1, 30 objętości metanolu OD2 i 60 objętości roztworu diwodorofosforanu potasu OD (2,7 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 3,0.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.

Wprowadzenie: 25 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b) i (c).

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

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

Retencja względna w porównaniu z celekoksylbem (czas retencji = ok. 27 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,9; zanieczyszczenie B = ok. 1,1.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i celekoksylbu, i nie mniej niż 1,8 pomiędzy pikami celekoksylbu i zanieczyszczenia B na chromatogramie roztworu porównawczego (b).

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla wszystkich zanieczyszczeń, użyć stężenia celekoksylu w roztworze porównawczym (c).
- Wartości graniczne:
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,4%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,5%;
- próg wykazywania: nie więcej niż 0,05%.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 0,400 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

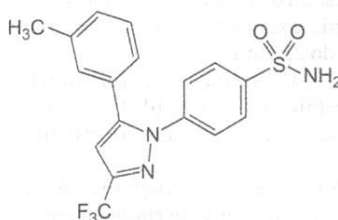
Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (a).

Obliczyć procentową zawartość celekoksylu ($C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$) uwzględniając podaną zawartość celekoksylu CSP.

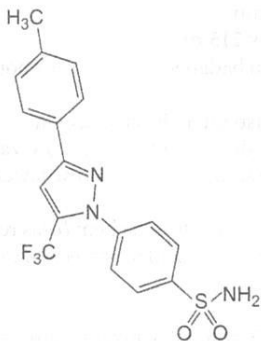
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A.

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



A. 4-[5-(3-metylofenilo)-3-(trifluorometylo)-1H-pirazol-1-ilo]-benzenosulfonamid,



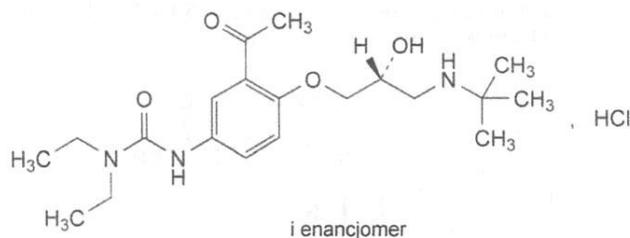
B. 4-[3-(4-metylofenilo)-5-(trifluorometylo)-1H-pirazol-1-ilo]-benzenosulfonamid.

01/2008:1632
zmieniona (6.0)

CELIPROLOLI HYDROCHLORIDUM

Celiprololu chlorowodorek

Celiprolol hydrochloride; Céliprolol (chlorhydrate de)



$C_{20}H_{34}ClN_3O_4$
[57470-78-7]

m.cz. 416,0

DEFINICJA

3-[3-Acetylo-4-[(2RS)-3-[(1,1-dimetyloetylo)amino]-2-hydrok-sypropoksy]fenilo]-1,1-dietylomocznika chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub bardzo jasnożółty, krystaliczny proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek celiprololu CSP.

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

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

BADANIA

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

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

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

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg substancji bada-nej i 2 mg chlorowodoru acebutololu OD w fazie ruchomej A, i uzupełnić fazą ruchomą A do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg substancji bada-nej w 2 mL fazy ruchomej A i pozostawić 24 h (do identyfikacji zanieczyszczenia A).

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu bada-nego fazą ruchomą A do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roz-tworu fazą ruchomą A do 10,0 mL.

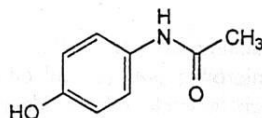
Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 10 mg celiprololu do identyfikacji piku CSP w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ru-chomą A do 2 mL.

Roztwór porównawczy (e). Roztwór ten przygotowuje się tylko wtedy, gdy jest wymagany (patrz poniżej) i stosuje się do identyfi-kacji zanieczyszczenia I, które wymywa się razem z zanieczyszcze-

PARACETAMOLUM PARACETAMOL

Paracetamol, Paracétamol

Nazwa chemiczna: N-(4-Hydroksyfenylo)acetamid



$C_8H_9NO_2$

m.cz. 151,16

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

Postać i właściwości. Biały, krystaliczny proszek.

Temperatura topnienia od 168°C do 172°C (str. 53¹).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 20 mg/ml od 5,5 do 6,5 (str. 58¹).

Widmo absorpcyjne

Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 245 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 660) (str. 92¹¹).

Tożsamość

1. Wytrząsnąć 0,1 g substancji z 10 ml gorącej wody i dodać 0,1 ml świeżo przygotowanego roztworu chlorku żelaza(III) (10 g/l) OD; powstaje niebieskofioletowe zabarwienie.

2. Ogrzewać 2 min 0,1 g substancji z 2 ml kwasu solnego (425 g/l) OD, dodać 10 ml wody i ochłodzić (osad nie wytrąca się), następnie dodać 0,05 ml roztworu dichromianu potasu (5 g/l) OD; powoli powstaje fioletowe zabarwienie, nie przechodzące w czerwone (odróżnienie od fenacetyny).

Czystość

1. 4-Aminofenolu nie więcej niż 0,005%; rozpuścić 0,5 g substancji w 10,0 ml mieszaniny (1:1) metanolu OD z wodą, dodać 0,2 ml świeżo przygotowanego roztworu nitroprusydku sodu OD i zmieszać. Po 30 min zabarwienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego, zawierającego 25 µg 4-aminofenolu OD w 10,0 ml takiej samej mieszaniny, do którego dodano 1,0 ml roztworu nitroprusydku sodu (10 g/l) OD.

2. Chlorków nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji, wytrząsnąć 10 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesączu (str. 41¹).

3. Siarczanów nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji, wytrząsnąć 10 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesączu (str. 41¹¹).

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

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: chloroform OD – aceton OD – toluen OD (13:5:2)

Wytrząsnąć 30 min 1 g substancji w zamkniętej probówce wirówkowej z 5 ml eteru etylowego OD, następnie wirować 15 min i przesączyć (roztwór A).

Rozpuścić 5 mg 4-chloroacetanilidu w 100 ml etanolu (760 g/l) OD (roztwór B).

Nanieść 200 µl roztworu A i 40 µl roztworu B.

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzyć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpi dodatkowa plama, odpowiadająca plamie 4-chloroacetanilidu, nie powinna być większa ani intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu B (wartość R_f 4-chloroacetanilidu ok. 0,35).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 50 mg substancji, rozpuścić w 2 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 30 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,1 ml roztworu ferroiny OD i wolno miareczkować roztworem siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia czerwonego na zielononiebieskie, utrzymującego się 1 min. Wykonać ślepą próbę.

1 ml roztworu siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/l) RM odpowiada 2,52 mg paracetamolu ($C_8H_9NO_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

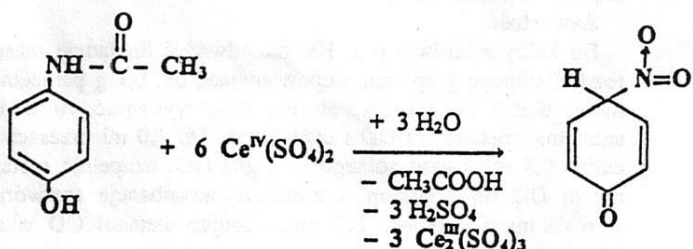
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie (tabletki)	0,3–0,6	1,5
(syrop)	0,5	
Doodbytniczo	0,5	1,5
Dawki maksymalne		
Doustnie (tabletki, syrop)	1,0	4,0

Uwaga !

Oznaczenie cerometryczne w podanych warunkach przebiega w stosunku :

1 cz. paracetamolu : 6 cz. siarczanu ceru(IV)



4-nitro-2,5-cykloheksadien-1-on

PARACETAMOLI SIRUPUS SYROP Z PARACETAMOLEM

Preparatem jest syrop z paracetamolem z dodatkiem substancji zwiększających rozpuszczalność substancji leczniczej. Zawartość paracetamolu ($C_8H_9NO_2$ – m.cz. 151,16) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Przezroczysty płyn; może zawierać dodatek substancji barwiących i zapachowych.

pH preparatu od 3,7 do 4,9 (str. 58¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 50 mg paracetamolu, dodać 2 ml etanolu (760 g/l) OD, 20 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,1 ml roztworu ferriiny OD i miareczkować roztworem siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia czerwonego na zielononiebieskie, utrzymującego się 1 min. Wykonać ślełą próbę.

1 ml roztworu siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/l) RM odpowiada 2,52 mg paracetamolu ($C_8H_9NO_2$).

Obliczyć zawartość paracetamolu ($C_8H_9NO_2$) w preparacie.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,5	1,5
Dawki maksymalne		
Doustnie	1,0	4,0

PARACETAMOLI SUPPOSITORIA CZOPKI Z PARACETAMOLEM

Preparatem są czopki doodbytnicze z paracetamolem ($C_8H_9NO_2$ – m.cz. 151,16), którego zawartość w czopku nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Suppositoria* (str. 181¹).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę rozdrobnionego preparatu, odpowiadającą ok. 0,1 g paracetamolu, dodać 20 ml chloroformu OD, wytrząsać 10 min, uzupełnić metanolem OD i przesączyć. Do 1,0 ml przesączu dodać 0,5 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić metanolem OD do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 249 nm, stosując metanol OD jako odnośnik.

Obliczyć zawartość paracetamolu ($C_8H_9NO_2$) w czopku, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 880$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła, w temp. nie wyższej niż 15°C.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doodbytniczo	0,5	1,5

PARACETAMOLI TABULETTAE TABLETKI PARACETAMOLU

Preparatem są tabletki z paracetamolem ($C_8H_9NO_2$ – m.cz. 151,16), którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,1 g paracetamolu, dodać 15 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, wytrząsać 10 min, uzupełnić ww. kwasem i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesączu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 245 nm.

Obliczyć zawartość paracetamolu ($C_8H_9NO_2$) w tabletkce, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 668$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

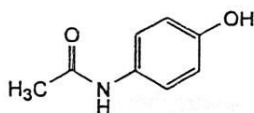
Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,3 – 0,6	1,5
Dawki maksymalne		
Doustnie	1,0	4,0

01/2005:0049

PARACETAMOL

Paracetamolum



$C_8H_9NO_2$

M_r 151.2

DEFINITION

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white, crystalline powder.

Solubility: sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.

IDENTIFICATION

First identification: A, C.

Second identification: A, B, D, E.

A. Melting point (2.2.14): 168 °C to 172 °C.

B. Dissolve 0.1 g in *methanol R* and dilute to 100.0 ml with the same solvent. To 1.0 ml of the solution add 0.5 ml of a 10.3 g/l solution of *hydrochloric acid R* and dilute to 100.0 ml with *methanol R*. Protect the solution from bright light and immediately measure the absorbance (2.2.25) at the absorption maximum at 249 nm. The specific absorbance at the maximum is 860 to 980.

C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: discs.

Comparison: *paracetamol CRS*.

D. To 0.1 g add 1 ml of *hydrochloric acid R*, heat to boiling for 3 min, add 1 ml of *water R* and cool in an ice bath. No precipitate is formed. Add 0.05 ml of a 4.9 g/l solution of *potassium dichromate R*. A violet colour develops which does not change to red.

E. It gives the reaction of acetyl (2.3.1). Heat over a naked flame.

TESTS

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Prepare the solutions immediately before use.

Test solution. Dissolve 0.200 g of the substance to be examined in 2.5 ml of *methanol R* containing 4.6 g/l of a 400 g/l solution of *tetrabutylammonium hydroxide R* and dilute to 10.0 ml with a mixture of equal volumes of a 17.9 g/l solution of *disodium hydrogen phosphate R* and of a 7.8 g/l solution of *sodium dihydrogen phosphate R*.

Reference solution (a). Dilute 1.0 ml of the test solution to 50.0 ml with the mobile phase. Dilute 5.0 ml of this solution to 100.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (b). Dilute 1.0 ml of reference solution (a) to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (c). Dissolve 5.0 mg of *4-aminophenol R*, 5 mg of *paracetamol CRS* and 5.0 mg of *chloroacetanilide R* in *methanol R* and dilute to 20.0 ml with the same solvent. Dilute 1.0 ml to 250.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (d). Dissolve 20.0 mg of *4-nitrophenol R* in *methanol R* and dilute to 50.0 ml with the same solvent. Dilute 1.0 ml to 20.0 ml with the mobile phase.

Column:

— **stationary phase:** *octylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm),

— **temperature:** 35 °C.

Mobile phase: mix 375 volumes of a 17.9 g/l solution of *disodium hydrogen phosphate R*, 375 volumes of a 7.8 g/l solution of *sodium dihydrogen phosphate R* and 250 volumes of *methanol R* containing 4.6 g/l of a 400 g/l solution of *tetrabutylammonium hydroxide R*.

Flow rate: 1.5 ml/min.

Detection: spectrophotometer at 245 nm.

Injection: 20 µl.

Run time: 12 times the retention time of paracetamol.

Relative retentions with reference to paracetamol (retention time = about 4 min): impurity K = about 0.8; impurity F = about 3; impurity J = about 7.

System suitability: reference solution (c):

- **resolution:** minimum 4.0 between the peaks due to impurity K and to paracetamol,
- **signal-to-noise ratio:** minimum 50 for the peak due to impurity J.

Limits:

- **impurity J:** not more than 0.2 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (10 ppm),
- **impurity K:** not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (50 ppm),
- **impurity F:** not more than half the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.05 per cent),
- **any other impurity:** not more than half the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent),
- **total of other impurities:** not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),
- **disregard limit** for the calculation of the total of other impurities: the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.01 per cent).

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

Dissolve 1.0 g in a mixture of 15 volumes of *water R* and 85 volumes of *acetone R* and dilute to 20 ml with the same mixture of solvents. 12 ml of the solution complies with limit test B. Prepare the standard using lead standard solution (1 ppm Pb) obtained by diluting *lead standard solution* (100 ppm Pb) *R* with a mixture of 15 volumes of *water R* and 85 volumes of *acetone R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100-105 °C.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

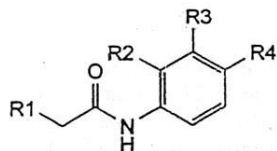
Dissolve 0.300 g in a mixture of 10 ml of *water R* and 30 ml of *dilute sulphuric acid R*. Boil under a reflux condenser for 1 h, cool and dilute to 100.0 ml with *water R*. To 20.0 ml of the solution add 40 ml of *water R*, 40 g of ice, 15 ml of *dilute hydrochloric acid R* and 0.1 ml of *ferroin R*. Titrate with 0.1 M *cerium sulphate* until a greenish-yellow colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M *cerium sulphate* is equivalent to 7.56 mg of $C_8H_9NO_2$.

STORAGE

Protected from light.

IMPURITIES



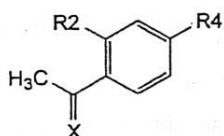
A. $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OH$: *N*-(2-hydroxyphenyl)acetamide,

B. $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OH$: *N*-(4-hydroxyphenyl)propanamide,

C. $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Cl$, $R_4 = OH$: *N*-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)acetamide,

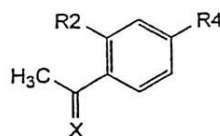
D. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$: *N*-phenylacetamide,

H. $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = O-CO-CH_3$: 4-(acetylamino)phenyl acetate,

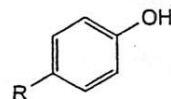


E. $X = O$, $R_2 = H$, $R_4 = OH$: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanone,

G. $X = N-OH$, $R_2 = H$, $R_4 = OH$: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanone oxime,



I. $X = O$, $R_2 = OH$, $R_4 = H$: 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone,



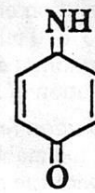
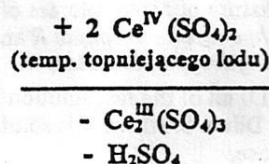
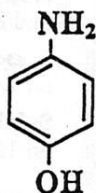
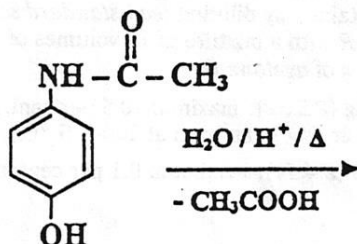
F. $R = NO_2$: 4-nitrophenol,

K. $R = NH_2$: 4-aminophenol.

Uwaga !

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić w mieszaninie 10 ml wody i 30 ml 10% kwasu siarkowego i ogrzewać w temp. wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 godz. Roztwór ochłodzić, przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 100 ml i uzupełnić wodą do kreski. Do 20 ml tego roztworu dodać 40 ml wody, 40 ml lodu, 15 ml 10 % kwasu solnego i 0,1 ml ferroiny OD i miareczkować roztworem siarczynu ceru(IV) (0,1 mol/l) RM do zmiany barwy na żółtą. Wykonać ślełą próbę.

1 ml roztworu siarczynu ceru(IV) (0,1 mol/l) RM odpowiada 7,56 mg paracetamolu ($C_8H_9NO_2$).



4-imino-2,5-cykloheksadien-1-on
monoimina p-benzochinonu