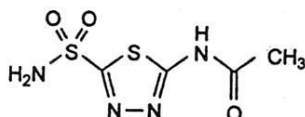


ACETAZOLAMIDUM* ACETAZOLAMID

Acetazolamide, Acétazolamide

Nazwa chemiczna: N-(5-Sulfamoylo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-acetamid



$C_4H_6N_4O_3S_2$

m.cz. 222,24

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

pH przesączu, otrzymanego po wytrząsaniu 1 min 1,0 g substancji z 10 ml wody, od 4,5 do 6,0 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w roztworze wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD, zawierający 0,8 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 240 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 169) i ok. 292 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 595) (str. 92^{ll}).

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

Tożsamość

1. Do 0,5 g substancji dodać 5 ml wody, 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (80 g/l) OD, dokładnie zmieszać, dodać 0,2 g pyłu cynkowego OD i 0,5 ml kwasu solnego (425 g/l) OD; zwilżony papierek ołowiawy OD, umieszczony u wylotu probówki, zabarwia się na brązowo.

2. Do 25 mg substancji dodać 5 ml wody, 0,15 ml roztworu wodorotlenku sodu (40 g/l) OD, zmieszać i dodać 0,1 ml roztworu siarczynu miedzi(II) (10 g/l) OD; powstaje niebieskozielone zabarwienie lub niebieskozielony osad.

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

Czystość

1. Rozpuścić 1,0 g substancji w 10 ml roztworu wodorotlenku sodu (40 g/l) OD; zmętnienie roztworu nie powinno być intensywniejsze niż zmętnienie roztworu wzorcowego II (str. 60^{ll}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z 5 lub BZ 5 (metoda II) (str. 61^l).

2. Siarczyny nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji, wytrząsać 10 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesączu (str. 41^{ll}).

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

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: propan-2-ol OD – octan etylu OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (5:3:2)

Komorę wysuszyć 1 h parami fazy ruchomej.

Nanieść po 20 µl roztworów w mieszaninie (1:1) etanolu (760 g/l) OD z octanem etylu OD: substancji o stężeniu 5 mg/ml (roztwór A) i substancji porównawczej acetazolamidu OD o stężeniach: 5 mg/ml (roztwór B) i 50 µg/ml (roztwór B₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu B₁ (1,0%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 25 ml dimetyloformamidu OD i miareczkować potencjometrycznie etanolowym roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM.

1 ml etanolowego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 22,22 mg acetazolamidu ($C_4H_6N_4O_3S_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Inhibitor anhidrazy węglanowej; w jaskrze, w chorobie wysokościowej.

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

Uwaga !

Oznaczenie alkalimetryczne w podanych warunkach przebiega w stosunku 1 : 1.

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

ACETAZOLAMIDI TABULETTAE* TABLETKI ACETAZOLAMIDU

Preparatem są tabletki z acetazolamidem ($C_4H_6N_4O_3S_2$ – m.cz. 222,24), którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tabulettae* (str. 185¹), w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 75/min, stosując 900 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie wg „Zawartość”; przed pomiarem przesączyć rozcieńczyć roztworem wodorotlenku sodu (4 g/l) OD do uzyskania stężenia ok. 1 mg w 100 ml. Obliczyć zawartość acetazolamidu ($C_4H_6N_4O_3S_2$).

Wartość Q po 60 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli 56 (str. 188¹).

Zawartość

Wykonać metodą ZB (str. 184¹¹).

Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 50 mg acetazolamidu, dodać 60 ml roztworu wodorotlenku sodu (4 g/l) OD, wytrząsać 10 min i uzupełnić nim do 100,0 ml. Uzupełnić 1,0 ml przezroczystego roztworu do 50,0 ml roztworem wodorotlenku sodu (4 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 292 nm.

Obliczyć zawartość acetazolamidu ($C_4H_6N_4O_3S_2$) w tabletkce, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 595$.

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. Inhibitor anhidrazy węglanowej; w jaskrze, w chorobie wysokościowej.

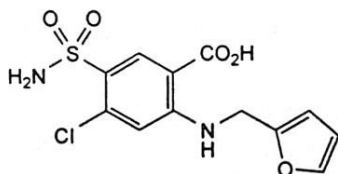
Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,25 – 0,5	0,5 – 1,5
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,5	1,5

FUROSEMIDUM

FUROSEMID

Furosemide, Furosémide

Nazwa chemiczna: Kwas 4-chloro-2-(furfuryloamino)-5-sulfamoiloantranilowy



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

m.cz. 330,74

Zawartość furosemidu, 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, ciemniejący pod wpływem światła.

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w roztworze wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 400 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 228 i ok. 272 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 590) i ok. 335 nm (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 0,5 mg substancji w 2 ml metanolu OD, dodać 10 ml kwasu solnego (105 g/l) OD i ogrzewać 15 min na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Oziębić, dodać 15 ml roztworu wodorotlenku sodu (40 g/l) OD, 1 ml roztworu azotynu sodu (5 g/l) OD, po 3 min 1 ml roztworu sulfaminianu amonowego (25 g/l) OD, zmieszać i dodać 1 ml świeżo przygotowanego roztworu dichlorowodoru N-(1-naftylo)etylenodiaminy (5 g/l) OD; powstaje czerwone lub czerwono-fioletowe zabarwienie.

2. Rozpuścić 20 mg substancji w 2 ml etanolu (760 g/l) OD, dodać 2 ml roztworu 4-dimetyloaminobenzaldehydu OD; powstaje zielone zabarwienie, przechodzące w ciemnoczerwone.

Czystość

1. Pierwszorzędowych amin aromatycznych nie więcej niż 0,5%. Rozpuścić 0,1 g substancji w 25 ml metanolu OD. Do 1 ml roztworu dodać 3 ml dimetyloformamidu OD, 12 ml wody, 1 ml kwasu solnego (36 g/l) OD i oziębić. Dodać 1 ml roztworu azotynu sodu (5 g/l) OD, zmieszać i pozostawić 5 min. Dodać 1 ml roztworu sulfaminianu amonowego (25 g/l) OD, po 3 min 1 ml świeżo przygotowanego roztworu dichlorowodoru N-(1-naftylo)etylenodiaminy (5 g/l) OD i uzupełnić wodą do 25,0 ml. Zmierzyć absorbancję roztworu przy ok. 530 nm jako odnośnika użyć ślepej próby. Absorbancja nie powinna być większa niż 0,12.

2. Chlorków nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji, wytrząsać 10 min z 20 ml wody zakwaszonej 0,2 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD, pozo-

stawić 15 min, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesączu (str. 41^I).

3. Siarczanów nie więcej niż 0,03%; do wykonania próby użyć 0,3 g substancji, wytrząsać 10 min z 20 ml wody zakwaszonej 0,2 ml kwasu solnego (425 g/l) OD, pozostawić 15 min, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesączu (str. 41^{II}).

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

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy HF₂₅₄ OD; płytka aktywowana 2 h w temp. 105°C

Faza ruchoma: 1,4-dioksan OD – propan-2-ol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD – ksylen OD – toluen OD – (3:3:2:1:1)

Komorę wysycić 1 h fazą ruchomą.

Nanieść po 20 µl roztworu substancji w acetonie OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A) i 0,1 mg/ml (roztwór A₁).

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 40 ml dimetyloformamidu OD, uprzednio zubożonego po dodaniu 0,2 ml roztworu błękitu bromotymolowego OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 33,07 mg furosemidu ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Moczopędne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,04 – 0,08	0,04 – 0,12
Dożylnie	0,02 – 0,04	0,02 – 0,04

Dawki maksymalne

Doustnie	0,08	0,12
Dożylnie		0,04

FUROSEMIDI INIECTIO

ROZTWÓR FUROSEMIDU DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem w wodzie do wstrzykiwań furosemidu w postaci soli sodowej. Zawartość furosemidu ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ – m.c.z. 330,74) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

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

pH preparatu od 8,0 do 9,9 (str. 58^I).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu odpowiadającą ok. 40 mg furosemidu i uzupełnić roztworem wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD. Uzupełnić 1,0 ml roztworu takim samym roztworem do 50,0 ml. Zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 272 nm.

Obliczyć zawartość furosemidu ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 590$.

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126^{II}); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 3,6 IU/mg furosemidu (str. 111^{II}, tabela 81).

Badanie można również wykonać wg monografii „Badanie obecności substancji gorączkotwórczych” (str. 125^{II}). Preparat rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań do stężenia 0,2 mg/ml i podawać królikom w objętości 10 ml/kg masy ciała.

Jałowość

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

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Moczopędne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Dożylnie	0,02 – 0,04	0,02 – 0,04

Dawki maksymalne

Dożylnie	0,4
----------	-----

FUROSEMIDI TABULETTAE

TABLETKI FUROSEMIDU

Preparatem są tabletki z furosemidem ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ – m.c.z. 330,74), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 40 mg furosemidu, 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 (4 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 272 nm.

Obliczyć zawartość furosemidu ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 590$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Moczopędne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,04 – 0,08	0,04 – 0,12
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,08	0,12

Zawartość (uzupełniono szczegóły postępowania)

Odważyć dokładnie 0,1 g masy sproszkowanych tabletek, przenieść ilościowo do kolby miarowej poj. 100 ml, dodać 60 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD, wytrząsać 10 min, uzupełnić takim samym roztworem, zmieszać i przesączyć przez suchy sączek, odrzucając pierwszą porcję przesącza. Odmierzyć 1,0 ml przesącza do kolby miarowej poj. 50 ml, uzupełnić roztworem wodorotlenku sodowego (0,4 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu przy maksimum 272 nm, stosując jako odnośnik w/w roztwór wodorotlenku sodowego.

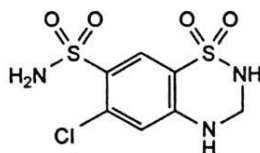
Obliczyć zawartość furosemidu, w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1\text{cm}} = 590$.

Średnia masa tabletki wynosi 0,0999 g; deklarowana zawartość furosemidu w tabletkach = 0,04 g

HYDROCHLOROTHIAZIDUM HYDROCHLOROTIAZYD

Hydrochlorothiazide

Nazwa chemiczna: 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzotiazidazyno-7-sulfonamidu 1,1-ditlenek



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

m.cz. 297,73

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

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

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

pH przesącza, otrzymanego po wytrząśnięciu 1 g substancji z 10 ml wody, od 6,7 do 7,3 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór substancji w roztworze wodorotlenku sodu (4 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 273 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 530) i ok. 323 nm. (str. 92^{ll}).

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

Tożsamość

1. Stopić 0,1 g substancji z 0,2 g metalicznego sodu OD, rozpuścić w 15 ml wody i przesączyć

a) do 5 ml przesącza dodać 0,15 ml roztworu siarczanu żelaza(II) (300 g/l) OD, utrzymywać 1 min we wrzeniu i przesączyć; do przesącza dodać 1,5 ml kwasu solnego (105 g/l) OD i 0,1 ml roztworu chlorku żelaza(III) (100 g/l) OD; powstaje niebieskie zabarwienie lub niebieski osad

b) do 5 ml przesącza dodać 0,25 ml roztworu nitroprusydu sodu (10 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie

c) przesącz wykazuje reakcje na chlorki (str. 36^l).

2. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD, dodać 10 mg gwasakolosulfonianu potasu OD i zmieszać; powstaje fioletowoczerwone zabarwienie (odróżnienie od chlorotiazidu).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 30 ml 1-butyloaminy OD i 10 min przepuszczać azot wolny od dwutlenku węgla; nie przerywając przepływu azotu dodać 0,1 ml fioletu azowego OD i miareczkować roztworem metanolanu sodu (0,1 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia. Wykonać ślełą próbę.

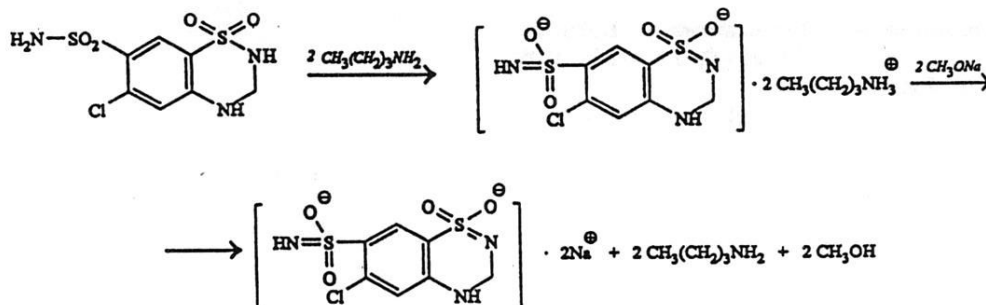
1 ml roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 14,88 mg hydrochlorotiazidu ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

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

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



Hydrochlorotiazyd wykazuje w rozpuszczalniku zasadowym (n-butyloamina) właściwości kwasu dwuzasadowego, wiążąc w tych warunkach dwie cząsteczki metanolanu sodowego.

HYDROCHLOROTHIAZIDI TABULETTAE TABLETKI HYDROCHLOROTIAZYDU

Preparatem są tabletki z hydrochlorotiazylem ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$ – m.cz. 297,73), 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}).

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

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

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie; przed pomiarem roztwór przesączyć, rozcieńczyć kwasem solnym (3,6 g/l) OD do uzyskania stężenia ok. 1 mg w 100 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 271 nm.

Obliczyć zawartość hydrochlorotiazylu ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 650$.

Wartość Q po 60 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli 56 (str. 188^I).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184^{II}).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 50 mg hydrochlorotiazylu, dodać 50 ml roztworu wodorotlenku sodu (4 g/l) OD, wytrząsać 30 min, uzupełnić takim samym roztworem i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesączu roztworem wodorotlenku sodu (4 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 273 nm.

Obliczyć zawartość hydrochlorotiazylu ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 530$.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

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

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

peraturze pokojowej, w ciemnym miejscu. Zatrzymać reakcję przez dodanie do każdego dołka płytki 100 μ L kwasu siarkowego OD (196,2 g/L). Zmierzyć absorbancję przy 450 nm i przy porównawczej długości fali 630 nm. Obliczyć moc preparatów zwykle stosowanymi metodami statystycznymi (5.3).

PRZECHOWYWANIE

Patrz *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum* (0338).

OZNAKOWANIE

Patrz *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum* (0338).

Na etykiecie podać liczbę Jednostek Międzynarodowych w pojemniku.

01/2015:0724

IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM VARICELLAE

Immunoglobulina ludzka przeciw ospie wietrznej

Human varicella immunoglobulin; Immunoglobuline humaine de la varicelle

DEFINICJA

Jałowy płynny lub liofilizowany preparat zawierający immunoglobuliny, głównie immunoglobulinę G. Preparat jest przeznaczony do podania domięśniowego. Preparat jest otrzymywany z osocza wybranych dawców posiadających przeciwciała przeciw *Herpesvirus varicellae*. Może zostać dodana *Immunoglobulina ludzka normalna do podania domięśniowego* (0338).

Preparat spełnia wymagania monografii *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum* (0338), z wyjątkiem wymagań dotyczących najmniejszej liczby dawców, najmniejszej zawartości białka całkowitego oraz, jeżeli zatwierdzono, badania przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa wirusowego zapalenia wątroby typu B.

OZNACZANIE AKTYWNOŚCI

Moc jest oznaczana przez porównanie miana przeciwciał immunoglobuliny badanej z mianem przeciwciał preparatu porównawczego mianowanego w Jednostkach Międzynarodowych, z użyciem metody immunologicznej (2.7.1) o odpowiedniej czułości i swoistości.

Jednostka Międzynarodowa określa aktywność immunoglobuliny przeciw ospie wietrznej w ustalonej ilości Międzynarodowego Wzorca. Równoważność Międzynarodowego Wzorca dla Jednostek Międzynarodowych jest ustalona przez Światową Organizację Zdrowia.

Deklarowana moc jest nie mniejsza niż 100 IU/mL. Oszacowana moc jest nie mniejsza niż deklarowana moc. Granice przedziału ufności ($P = 0,95$) są nie mniejsze niż 80% i nie większe niż 125% oszacowanej mocy.

PRZECHOWYWANIE

Patrz *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum* (0338).

OZNAKOWANIE

Patrz *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum* (0338).

Na etykiecie podać liczbę Jednostek Międzynarodowych w pojemniku.

01/2008:1528
zmieniona (7.6)

IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM VARICELLAE AD USUM INTRAVENOSUM

Immunoglobulina ludzka przeciw ospie wietrznej do podania dożylnego

Human varicella immunoglobulin for intravenous administration; Immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration par voie intraveineuse

DEFINICJA

Jałowy płynny lub liofilizowany preparat zawierający immunoglobuliny, głównie immunoglobulinę G. Preparat jest otrzymywany z osocza wybranych dawców posiadających przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi herpes typu 3 (*varicella-zoster virus* 1). Może zostać dodana *Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego* (0918).

Preparat spełnia wymagania monografii *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum* (0918), z wyjątkiem wymagań dotyczących najmniejszej liczby dawców, najmniejszej zawartości białka całkowitego i wartości granicznej osmolalności.

OZNACZANIE AKTYWNOŚCI

Moc jest oznaczana przez porównanie miana przeciwciał immunoglobuliny badanej z mianem przeciwciał preparatu porównawczego mianowanego w Jednostkach Międzynarodowych, z użyciem metody immunologicznej (2.7.1) o odpowiedniej czułości i swoistości.

Jednostka Międzynarodowa określa aktywność immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej w ustalonej ilości Międzynarodowego Wzorca. Równoważność Międzynarodowego Wzorca dla Jednostek Międzynarodowych jest ustalona przez Światową Organizację Zdrowia.

Deklarowana moc jest nie mniejsza niż 25 IU/mL. Oszacowana moc jest nie mniejsza niż deklarowana moc. Granice przedziału ufności ($P = 0,95$) są nie mniejsze niż 80% i nie większe niż 125% oszacowanej mocy.

PRZECHOWYWANIE

Patrz *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum* (0918).

OZNAKOWANIE

Patrz *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum* (0918).

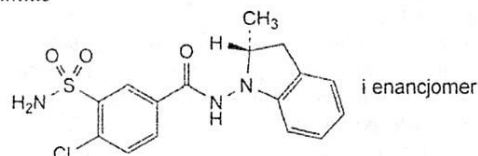
Na etykiecie podać liczbę Jednostek Międzynarodowych w pojemniku.

01/2017:1108

INDAPAMIDUM

Indapamid

Indapamide*



$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$
[26807-65-8]

m.cz. 365,8

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

DEFINICJA

4-Chloro-*N*-[(2*RS*)-2-metylo-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ilo]-3-sulfamoiobenzamid.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.

Tożsamość druga: A, C.

A. 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 2,0 mL roztworu etanolem (96%) OD do 100,0 mL.

Zakres widma: 220–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 242 nm.

Przebiegięcia: przy 279 nm i 287 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 590 do 630.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: indapamid CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 20 mg indapamidu CSP w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg indometacyny OD w 5 mL roztworu porównawczego (a) i uzupełnić etanolem (96%) OD do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, aceton OD, toluen OD (1:20:79 V/V/V).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obojętne w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

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

BADANIA

Skrajność optyczna (2.2.7): od – 0,02° do + 0,02°.

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Wykonać badanie chroniąc od światła i przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem lub przechowywać w temp. 4°C.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w 7 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 3,0 mg indapamidu zanieczyszczenia B CSP w 3,5 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 10,0 mL. Do 1,0 mL roztworu dodać 35 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Do 1,0 mL roztworu badanego dodać 17,5 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 50,0 mL. Do 1,0 mL tego roztworu dodać 7 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 20,0 mg indapamidu CSP w 7 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 25,0 mg indapamidu CSP i 45,0 mg metylonitrozoindoliny CSP (zanieczyszczenie A) w 17,5 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić roztworem edetynianu sodu OD (0,2 g/L) do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,20 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, acetonitryl OD, metanol OD, roztwór edetynianu sodu OD (0,2 g/L) (0,1:17,5:17,5:65 V/V/V/V).

Szybkość przepływu: 2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

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

Czas analizy: 2,5-krotność czasu retencji indapamidu.

Czas retencji: indapamid = ok. 11 min.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami indapamidu i zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (d).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie B: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Zanieczyszczenie A. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Wykonać badanie chroniąc od światła.

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w 1 mL acetonitrylu OD i uzupełnić wodą OD do 10,0 mL. Wytarzać 15 min. Pozostawić 1 h w temp. 4°C i przesączyć.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w 1,0 mL roztworu (0,125 mg/L) metylonitrozoindoliny CSP (zanieczyszczenie A) w acetonitrylu OD i uzupełnić wodą OD do 10,0 mL. Wytarzać 15 min. Pozostawić 1 h w temp. 4°C i przesączyć.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 µm);
- temperatura: 30°C.

Faza ruchoma: zmieszać 7 objętości acetonitrylu OD, 20 objętości tetrahydrofuranu OD i 73 objętości roztworu trietyloaminy OD (1,5 g/L), doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 2,8.

Szybkość przepływu: 1,4 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 305 nm.

Wprowadzenie: 0,1 mL.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:

- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 3 dla pików zanieczyszczenia A, występującego bezpośrednio przed pikiem indapamidu;
- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 6,7, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia A i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików indapamidu.

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż różnica powierzchni pików zanieczyszczenia A na chromatogramach roztworu porównawczego i roztworu badanego (5 µg/g).

Zanieczyszczenie C. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Utrzymywać roztwory w temp. 10°C po przygotowaniu.

Roztwór A. Rozpuścić 0,20 g edetynianu sodu OD w wodzie OD, dodać 1,5 mL bezwodnego kwasu octowego OD i uzupełnić wodą OD do 1 L.

Roztwór badany. Rozpuścić 75,0 mg substancji badanej w 7,5 mL acetonitrylu do chromatografii OD i uzupełnić wodą OD do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 9,0 mg indapamid zanieczyszczenia C CSP w 1,0 mL wody OD, dodać 6,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Do 1,0 mL roztworu dodać 7,5 mL acetonitrylu do chromatografii OD i uzupełnić wodą OD do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Do 1,0 mL roztworu porównawczego (a) dodać 3,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD i uzupełnić wodą OD do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Do 1,0 mL roztworu porównawczego (a) dodać 3,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD i uzupełnić roztworem badanym do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,05 m, średnica wewnętrzna 2,1 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (1,8 µm);
- temperatura: 50°C.

Faza ruchoma: acetonitryl do chromatografii OD, roztwór A (30:70 V/V).

Szybkość przepływu: 0,7 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 235 nm.

Wprowadzenie: 2 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b) i (c).

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji indapamid.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia C użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z indapamidem (czas retencji = ok. 1,3 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia C i indapamid;
- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 20 dla pików zanieczyszczenia C.

Obliczenie zawartości:

- dla zanieczyszczenia C, użyć stężenia zanieczyszczenia C w roztworze porównawczym (b).

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie C: nie więcej niż 600 µg/g.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 3,0%; do wykonania badania użyć 0,100 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (c).

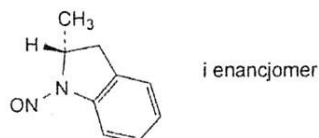
Obliczyć procentową zawartość indapamid ($C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$) uwzględniając podaną zawartość indapamid CSP.

PRZECHOWYWANIE

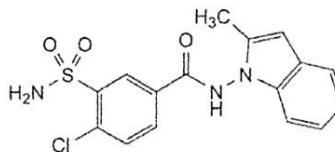
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

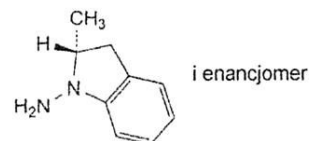
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.



A. (2R)-2-metylo-1-nitro-2,3-dihydro-1H-indol,



B. 4-chloro-N-(2-metylo-1H-indol-1-ilo)-3-sulfamoylbenzamid,



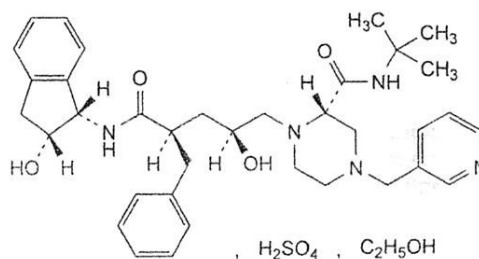
C. (2R)-2-metylo-2,3-dihydro-1H-indolo-1-amina.

01/2017:2214

INDINAVIRI SULFAS

Indynawiru siarczan

Indinavir sulfate; Indinavir (sulfate d')



$C_{36}H_{49}N_5O_8S_2$
[157810-81-6]

m.cz. 758

DEFINICJA

(2S)-1-[(2S,4R)-4-Benzyl-2-hydroksy-5-[(1S,2R)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-5-oksopentyl]-N-(1,1-dimetyloetylo)-4-(pirydyn-3-ylometylo)piperazylo-2-karboksyamidu siarczanu etanolan.

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

WYTWARZANIE

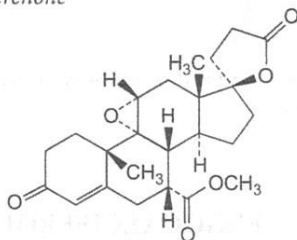
Badanie czystości enancjomerycznej wykonuje się, jeżeli nie wykazano, że proces wytwarzania substancji jest enancjoselektywny.

04/2015:2765

EPLERENONUM

Eplerenon

Eplerenone; Éplérénone


 $C_{24}H_{30}O_6$
[107724-20-9]

m.cz. 414,5

DEFINICJA

9,11 α -Epoksy-7 α -(metoksykarbonylo)-3-okso-17 α -pregn-4-eno-21,17-karbolakton.

Zawartość: od 97,5% do 102,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: eplerenon CSP.

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

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -16,0 do -14,0.

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD, metanol OD, woda OD (25:25:50 V/V/V).

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

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg eplerenonu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia A i D) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

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

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

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 25,0 mg eplerenonu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosilowymi, związany na końcu, deaktywowany dla zasad OD (3 μ m);
- temperatura: 30°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: 0,1% (V/V) kwas fosforowy OD;
- faza ruchoma B: kwas fosforowy OD, acetonitryl OD, metanol OD (0,1:40:60 V/V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 25	54	46
25 – 32	54 $\rightarrow$ 40	46 $\rightarrow$ 60
32 – 45	40	60

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 240 nm.

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

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

Retencja względna w porównaniu z eplerenonem (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,71; zanieczyszczenie A = ok. 0,74; zanieczyszczenie B = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 5,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia D i H_t = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików zanieczyszczenia A.

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia eplerenonu w roztworze porównawczym (c).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,3%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,6%;
- próg wykazywania: 0,05%.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 1,000 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

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

Obliczyć procentową zawartość eplerenonu ($C_{24}H_{30}O_6$) uwzględniając podaną zawartość eplerenonu CSP.

ZANIECZYSZCZENIA

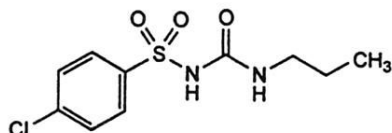
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.

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

CHLORPROPAMIDUM* CHLOROPROPAMID

Chlorpropamide

Nazwa chemiczna: 1-[(4-Chlorofenilo)sulfonyl]-3-propylo-
mocznik



$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$

m.cz. 276,74

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

Postać i właściwości. Białą, krystaliczny proszek.

Substancja wykazuje polimorfizm.

Temperatura topnienia od 126°C do 130°C (str. 53¹).

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

Widma absorpcyjne

1. Rozpuścić 25,0 mg substancji w etanolu (760 g/l) OD i uzupełnić do 50,0 ml. Uzupełnić 1,0 ml roztworu kwasem solnym (0,36 g/l) OD do 50,0 ml i zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 232 nm ($a_{1\%}^{1\text{cm}}$ wynosi ok. 600) (str. 92¹).

2. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje maksimum tylko przy tych długościach fali, przy których maksimum wykazuje widmo porównawcze, a względne intensywności odpowiednich pasm w obu widmach są do siebie zbliżone. Substancję do badania przygotować techniką II (str. 93¹). W przypadku, gdy widma wykazują różnice, substancję badaną i porównawczą rozpuścić w chlorku metylenu OD, odparować i wykonać badanie ponownie z użyciem suchych pozostałości.

Tożsamość

1. Do 0,1 g substancji dodać 2 g bezwodnego węglanu sodu OD i ogrzewać 10 min. Ciemnoczerwona pozostałość ochłodzić, wytrząsnąć z 5 ml wody, uzupełnić wodą do 10 ml i przesączyć; przesącz wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36¹).

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

Czystość

1. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; rozpuścić 1,0 g substancji w mieszaninie (17:3) acetonu OD z wodą i uzupełnić taką samą mieszaniną do 20,0 ml.

Porównawczy roztwór wzorcowy (0,001 mg jonów Pb^{2+} /ml) przygotować przez rozcieńczenie podstawowego roztworu wzorcowego mieszaniną (17:3) acetonu OD z wodą.

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

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

4. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72¹)

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

Faza ruchoma: chlorek metylenu OD – metanol OD – cykloheksan OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (100:50:30:11,5)

Nanieść po 5 µl acetonowych roztworów substancji o stężeniu 50 mg/ml (roztwór A), substancji porównawczej chloropropamidu OD o stężeniu 50 mg/ml (roztwór B), 0,15 mg/ml (roztwór B₁) i 50 µg/ml (roztwór B₂), 4-chlorobenzenosulfonamidu OD o stężeniu 0,15 mg/ml (roztwór C), 1,3-dipropylomocznika OD o stężeniu 0,15 mg/ml (roztwór D) oraz roztwór acetonowy zawierający substancję porównawczą chloropropamidu OD o stężeniu 10 mg/ml, 4-chlorobenzenosulfonamidu OD o stężeniu 0,5 mg/ml i 1,3-dipropylomocznika OD o stężeniu 0,5 mg/ml (roztwór E).

Chromatogram wysuszyć strumieniem zimnego powietrza, następnie ogrzewać 10 min w temp. 110°C i gorący umieścić na 2 min w parach chloru (na dnie komory umieścić naczynie z mieszaniną (1:1) roztworu nadmanganianu potasu (50 g/l) OD z kwasem solnym (425 g/l) OD). Chromatogram suszyć strumieniem zimnego powietrza do usunięcia nadmiaru chloru, a następnie spryskać roztworem jodku potasu (5 g/l) w roztworze skrobi OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią plamy odpowiadające plamom na chromatogramach roztworów C i/lub D, nie powinny być od nich większe ani intensywniejsze (0,3%). Jeżeli na chromatogramie roztworu A wystąpią dodatkowe plamy, poza plamą główną i plamami zanieczyszczeń: 4-chlorobenzenosulfonamidu i 1,3-dipropylomocznika, nie powinny być większe niż plama na chromatogramie roztworu B₁ (0,3%), ale nie więcej niż dwie takie plamy mogą być większe i intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu B₂ (0,1%).

Badanie jest prawidłowe, jeżeli na chromatogramie roztworu E widoczne są trzy rozdzielone plamy o wartościach R_f wynoszących odpowiednio: ok. 0,4 dla chloropropamidu, ok. 0,6 dla 4-chlorobenzenosulfonamidu i ok. 0,9 dla 1,3-dipropylomocznika.

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 30 ml etanolu (760 g/l) OD, uprzednio zubożonego po dodaniu roztworu fenolftaleiny 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 27,67 mg chloropropamidu ($C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwcukrzycowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,125–0,25	0,125–0,5
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,25	0,5

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji

CHLORPROPAMIDI TABULETTAE* TABLETKI CHLOROPROPAMIDU

Preparatem są tabletki z chloropropamidem ($C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ – m.cz. 276,74), 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⁾).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 232 nm (str. 92¹⁾).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 1 g chloropropamidu, dodać 15 ml acetonu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć. Aceton oddestylować, pozostałość wysuszyć w temp. ok. 100°C; temp. topnienia od 124°C do 130°C (str. 53¹⁾).

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

Czystość

Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg monografii *Chlorpropamidum* (str. 295¹⁾, „Czystość” p. 4), ze zmianą roztworu A; do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,5 g chloropropamidu, dodać 10 ml acetonu OD, wytrząsać 10 min i przesączyć (roztwór A).

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tabletulae* (str. 185¹⁾, w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 60/min, stosując 900 ml wody.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie wg „Zawartość”; przed pomiarem przesączyć rozcieńczyć kwasem solnym (3,6 g/l) OD do uzyskania stężenia ok. 1 mg w 100 ml. Obliczyć zawartość chloropropamidu ($C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$).

Wartość Q po 60 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli 56 (str. 188¹⁾).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹⁾).

Do kolby miarowej poj. 50 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 50 mg chloropropamidu, wytrząsać 15 min z 30 ml etanolu (760 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesącza kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 232 nm.

Obliczyć zawartość chloropropamidu ($C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 598$.

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. Przeciwcukrzycowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,125–0,25	0,125–0,5
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,25	0,5

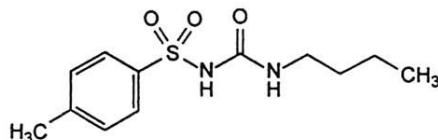
* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

TOLBUTAMIDUM

TOLBUTAMID

Tolbutamide

Nazwa chemiczna: 3-Butylo-1-[(4-metylofenylo)sulfonylo]-mocznik



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

m.cz. 270,35

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

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

Temperatura topnienia od 126°C do 130°C (str. 53¹).

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

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w metanolu OD, zawierający 10 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 250 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 257 nm, ok. 263 nm, ok. 268 nm i ok. 274 nm (str. 92¹¹).

Roztwór w metanolu OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksimum przy ok. 228 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 490) (str. 92¹¹).

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

Tożsamość

1. Ogrzewać 0,2 g substancji 30 min pod chłodnicą zwrotną z 10 ml mieszaniny (1:2) kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD z wodą, oziębic, osad odsączyć (przesącz zachować do dalszych badań), osad przemyć 10 ml oziębionej wody, przekrystalizować z 5 ml gorącej wody i wysuszyć w temp. 100°C; temp. topnienia od 135°C do 138°C (str. 53¹).

2. Do 2 ml przesącza (p. 1), dodać 3 ml roztworu wodorotlenku sodu (244 g/l) OD i ogrzać; wydzieli się zapach butyloaminy, a następnie amoniaku.

Czystość

1. Chlorków nie więcej niż 0,01%; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji, wytrząsać 10 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesącza (str. 41¹¹).

2. Siarczanów nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,5 g substancji, wytrząsać 10 min z 20 ml wody, przesączyć i wykonać próbę z 10 ml przesącza (str. 41¹¹).

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

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

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy F₂₅₄ OD

Faza ruchoma: propan-1-ol OD – cykloheksan OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (15:3:1). Przed badaniem komorę nasycić 1 h fazą ruchomą.

Nanieść po 10 µl roztworu substancji w acetonie OD o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A) i 0,1 mg/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej 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. 0,4 g substancji, rozpuścić w 30 ml etanolu (760 g/l) OD uprzednio zobojętnionego po dodaniu 0,1 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 27,04 mg tolbutamidu ($C_{12}H_{18}N_2O_3S$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Hipoglikemiczne; w leczeniu cukrzycy typu II.

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

TOLBUTAMIDI TABULETTAE

TABLETKI TOLBUTAMIDU

Preparatem są tabletki z tolbutamidem ($C_{12}H_{18}N_2O_3S$ – m.cz. 270,35), 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).

Do kolby miarowej poj. 50 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 50 mg tolbutamidu, wytrząsać 10 min z 30 ml etanolu (760 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesącza roztworem wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD do 100,0 ml. Zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 228 nm, stosując jako odnośnik mieszaninę (1:99) etanolu (760 g/l) OD z roztworem wodorotlenku sodu (0,4 g/l) OD.

Obliczyć zawartość tolbutamidu ($C_{12}H_{18}N_2O_3S$) w tabletkce, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 445$.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Hipoglikemiczne; w leczeniu cukrzycy typu II.

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

– *faza nieruchoma*: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (1,8 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 28 objętości metanolu OD i 72 objętości roztworu buforowego przygotowanego w następujący sposób: zmieszać 1000 objętości roztworu diwodorofosforanu sodu OD (6,0 g/L) i 1 objętość trietyloaminy OD, następnie doprowadzić stężonym roztworem wodorotlenku sodu OD do pH 7,0.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 5 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b), (c) i (d).

Czas analizy: 4,5-krotność czasu retencji metamizolu.

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

Retencja względna w porównaniu z metamizolem (czas retencji = ok. 2 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 0,8; zanieczyszczenie C = ok. 2,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– *stosunek maksimum do minimum*: nie mniej niż 3,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia A i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików zanieczyszczenia E.

Wartości graniczne:

- *współczynnik korekcyjny*: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia E pomnożyć przez 1,5;
- *zanieczyszczenie C*: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,5%);
- *zanieczyszczenie E*: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,15%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone*: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,05%);
- *suma zanieczyszczeń*: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,5%);
- *wartość graniczna pominięcia*: 0,3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,03%).

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 0,1%.

Rozpuścić 0,150 g substancji badanej w wodzie destylowanej OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 15 mL.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): od 4,9% do 5,3%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 10 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM uprzednio ochłodzonego w wodzie z lodem i miareczkować natychmiast, kroplami, roztworem jodu (0,05 mol/L) RM. Przed każdym dodaniem roztworu jodu (0,05 mol/L) RM rozpuścić osad mieszając ruchem okrężnym. Pod koniec miareczkowania dodać 2 mL roztworu skrobi OD i miareczkować do niebieskiego zabarwienia roztworu, utrzymującego się co najmniej 2 min. Temperatura roztworu podczas miareczkowania nie może przekroczyć 10°C.

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

PRZECHOWYWANIE

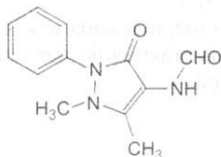
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

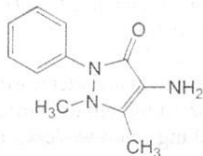
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: C, E.

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

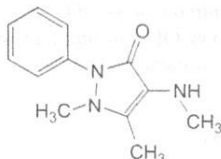
ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): A, B, D.



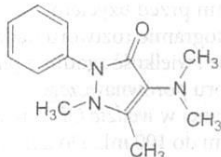
A. 4-(formyloamino)-1,5-dimetylo-2-fenyl-2,3-dihydro-1H-pirazol-3-on,



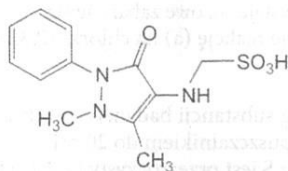
B. 4-amino-1,5-dimetylo-2-fenyl-2,3-dihydro-1H-pirazol-3-on,



C. 1,5-dimetylo-4-(metyloamino)-2-fenyl-2,3-dihydro-1H-pirazol-3-on,



D. 1,5-dimetylo-4-(dimetyloamino)-2-fenyl-2,3-dihydro-1H-pirazol-3-on,



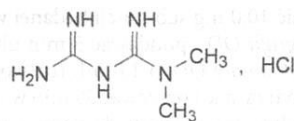
E. kwas [(1,5-dimetylo-3-okso-2-fenyl-2,3-dihydro-1H-pirazol-4-ilo)amino]metanosulfonowy (4-N-demetyloamizol).

01/2017:0931

METFORMINI HYDROCHLORIDUM

Metforminy chlorowodorek

Metformin hydrochloride; Metformine (chlorhydrate de)



$C_4H_{12}ClN_5$
[1115-70-4]

m.cz. 165,6

DEFINICJA

1,1-Dimetylobiguanidu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: białe lub prawie białe kryształy.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, E.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 222°C do 226°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek metforminy CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 20 mg chlorowodoru metforminy CSP w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym G OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, butanol OD, woda OD (10:40:50 V/V/V); użyć górnej warstwy.

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: 15 min w temp. 100–105°C.

Detekcja: spryskać mieszaniną równych objętości roztworu nitroprusydu sodu OD (100 g/L), roztworu heksacyjanożelaza(III) potasu OD (100 g/L) i roztworu wodorotlenku sodu OD (100 g/L), przygotowaną 20 min przed użyciem.

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

D. Rozpuścić ok. 5 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL. Do 2 mL roztworu dodać 0,25 mL stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD i 0,10 mL roztworu α-naftolu OD. Zmieszać i pozostawić 15 min w wodzie z lodem. Dodać 0,5 mL roztworu podbrominu sodu OD i zmieszać. Powstaje różowe zabarwienie.

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

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 2,0 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, metoda II). Ogrzać roztwór do temp. 50°C i ochłodzić do temperatury pokojowej.

Zanieczyszczenie F. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór do derywatywacji. Przygotować roztwór bezpośrednio przed użyciem. Uzupełnić 1 mL fluorodinitrobenzenu OD acetonitrylem do chromatografii OD do 100,0 mL.

Roztwór ślepej próby. Do 5,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD dodać 100 µL trietyloaminy OD i 1,0 mL roztworu do derywatywacji. Dokładnie wytrząsnąć i ogrzewać 30 min w temp. 60°C. Po ochłodzeniu uzupełnić acetonitrylem do chromatografii OD do 10,0 mL.

Roztwór badany. Przygotować roztwór bezpośrednio przed użyciem. Zawiesić 10,0 mg substancji badanej w 5,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD i poddać 5 min ultradźwiękom. Dodać 100 µL trietyloaminy OD i 1,0 mL roztworu do derywatywacji. Dokładnie wytrząsnąć i ogrzewać 30 min w temp. 60°C. Po ochłodzeniu uzupełnić acetonitrylem do chromatografii OD do 10,0 mL. Przed użyciem przesaczyć lub wirować 5 min przy 800 g.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 1,0 mL metforminy zanie-

czyszczenia F CSP w 100,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD. Uzupełnić 2,5 mL roztworu acetonitrylem do chromatografii OD do 100,0 mL. Do 1,0 mL tego roztworu dodawać kolejno 5,0 mL acetonitrylu do chromatografii OD, 100 µL trietyloaminy OD i 1,0 mL roztworu do derywatywacji. Dokładnie wytrząsnąć i ogrzewać 30 min w temp. 60°C. Po ochłodzeniu, uzupełnić acetonitrylem do chromatografii OD do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,125 m, średnica wewnętrzna 3 mm;
 - faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD1 (5 µm);
 - temperatura: 30°C.
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: kwas fosforowy OD, woda OD (0,1:99,9 V/V);
 - faza ruchoma B: acetonitryl do chromatografii OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 10	60 → 45	40 → 55
10 – 11	45 → 25	55 → 75
11 – 15	25	75

Szybkość przepływu: 0,7 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 380 nm.

Wprowadzenie: 5 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików pochodnej zanieczyszczenia F użyć chromatogramu roztworu ślepej próby i chromatogramu roztworu porównawczego.

Czas retencji: pochodna zanieczyszczenia F = ok. 4 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami pochodnej zanieczyszczenia F i wymywających się blisko pików odczynnika derywatywującego.

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie F: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (0,05%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 20,0 mg metforminy zanieczyszczenia A CSP w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 200,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 10 mg melaminy OD (zanieczyszczenie D) w ok. 90 mL wody OD. Dodać 5 mL roztworu badanego i uzupełnić wodą OD do 100 mL. Uzupełnić 1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
 - faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii, silny wymiennik kationowy OD (10 µm).
- Faza ruchoma: roztwór diwodorofosforanu amonowego OD (17 g/L) doprowadzony kwasem fosforowym OD do pH 3,0.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 218 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji metforminy.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z metforminą (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,2; zanieczyszczenie D = ok. 0,3.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielnosc: nie mniej niż 10 pomiędzy pikami zanieczyszczenia D i metforminy.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego pikę na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,02%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pikę głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,2%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,3-krotność powierzchni pikę głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,03%); nie pomijać pikę zanieczyszczenia A.

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

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

ZAWARTOŚĆ

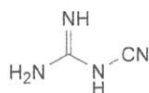
Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w 4 mL bezwodnego kwasu mrówkowego OD. Dodać 80 mL acetonitrylu OD. Natychmiast miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 16,56 mg chlorowodoru metforminy ($C_4H_{12}ClN_5$).

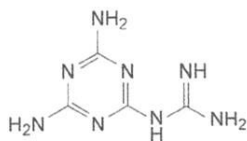
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, F.

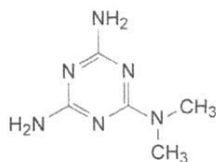
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



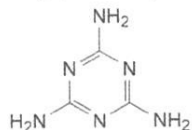
A. cyjanoguanidyna,



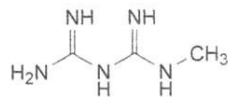
B. (4,6-diamino-1,3,5-triazyn-2-yl)guanidyna,



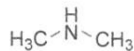
C. N^2,N^2 -dimetylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina (N,N -dimetylomelamina),



D. 1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina (melamina),



E. 1-metylobiguanid,



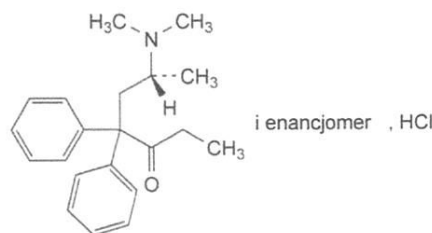
F. N -metylometylamina (dimetyloamina).

01/2008:0408
zmieniona (6.0)

METHADONI HYDROCHLORIDUM

Metadonu chlorowodorek

Methadone hydrochloride; Méthadone (chlorhydrate de)



$C_{21}H_{28}ClNO$
[1095-90-5]

m.cz. 345,9

DEFINICJA

(6*RS*)-6-(Dimetyloamino)-4,4-difenyloheptan-3-onu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C, D.

Tożsamość druga: A, B, D.

A. Skręcalność optyczna (patrz „Badania”).

B. Temperatura topnienia (2.2.14): od 233°C do 236°C.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. chlorowodoru metadonu.

D. Uzupełnić 1 mL roztworu S (patrz „Badania”) wodą OD do 5 mL i dodać 1 mL rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD1. Zmieszać, pozostawić 5 min i przesączyć. Przesącz wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 2,50 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

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

Kwasowość lub zasadowość. Uzupełnić 10 mL roztworu S wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD do 25 mL. Do 10 mL roztworu dodać 0,2 mL roztworu czerwieni metylowej OD i 0,2 mL roztworu

- nieczyszczenia, nie więcej niż 0,2%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,2%;
 - próg wykazywania: 0,1%.
- Czas rozpadu** (2.9.1). Jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, tabletki spełniają wymagania badania.

Płyn: woda OD.

Czas: 5 min.

ZAWARTOŚĆ

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

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (a).

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji sytagliptyny.

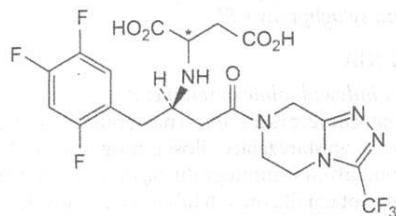
Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- **powtarzalność:** względne odchylenie standardowe nie większe niż 1,5% po 6 wprowadzeniach.

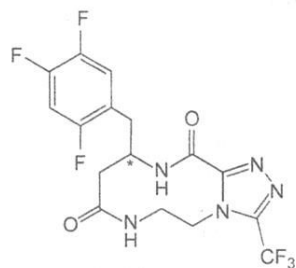
Obliczyć procentową zawartość sytagliptyny ($C_{16}H_{18}F_6N_5O$) uwzględniając podaną zawartość *jednowodnego fosforanu sytagliptyny CSP*.

ZANIECZYSZCZENIA

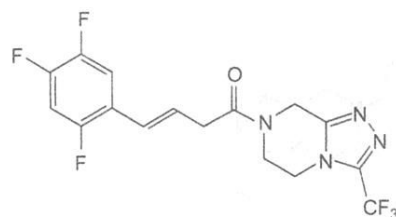
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń. Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji): PK-A, PK-B, PK-C, PK-D, PK-E.



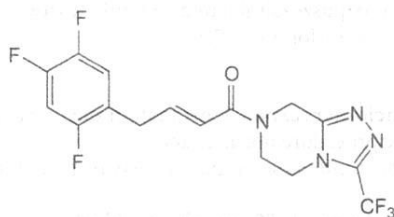
PK-A. kwas 2-[[[(2R)-4-okso-4-[3-(trifluorometylo)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazyn-7(8H)-ylo]-1-(2,4,5-trifluorofenyl)butan-2-ylo]amino]butanodiowy,



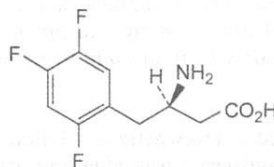
PK-B. 3-(trifluorometylo)-10-[(2,4,5-trifluorofenyl)metylo]-6,7,10,11-tetrahydro[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4,7]-triazecyno-8,12(5H,9H)-dion,



PK-C. (3E)-1-[3-(trifluorometylo)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazyn-7(8H)-ylo]-4-(2,4,5-trifluorofenyl)but-3-en-1-on,



PK-D. (2E)-1-[3-(trifluorometylo)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazyn-7(8H)-ylo]-4-(2,4,5-trifluorofenyl)but-2-en-1-on,



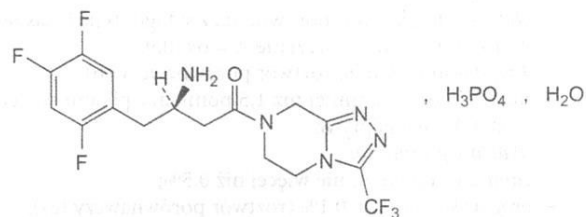
PK-E. kwas (3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenyl)butanowy.

04/2017:2778

SITAGLIPTINI PHOSPHAS MONOHYDRICUS

Sytagliptyny fosforan jednowodny

Sitagliptin phosphate monohydrate; Sitagliptine (phosphate de monohydraté



$C_{16}H_{18}F_6N_5O_5P \cdot H_2O$
[654671-77-9]

m.cz. 523,3

DEFINICJA

(3R)-3-Amino-1-[3-(trifluorometylo)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazyn-7(8H)-ylo]-4-(2,4,5-trifluorofenyl)butan-1-onu fosforan, jednowodny.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja rozpuszczalna w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, praktycznie nierozpuszczalna w heptanie.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: jednowodny fosforan sytagliptyny CSP.

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

B. Czystość enancjomeryczna (patrz „Badania”).

C. Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w wodzie OD i uzupeł-

nić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL. Roztwór wykazuje reakcję (a) na fosforany (2.3.1).

BADANIA

Czystość enancjomeryczna. Chromatografia cieczowa (2.2.29): zastosować procedurę normalizacji.

Mieszanina rozpuszczalników: woda OD, metanol OD (10:90 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 80 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 8 mg sytagliptyny zawierającej zanieczyszczenie A CSP w 1 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy z pochodną amylozy do rozdzielania związków chiralnych OD (5 µm);
- temperatura: 35°C.

Faza ruchoma: woda OD, dietyloamina OD, heptan OD, bezwodny etanol OD (1:1:400:600 V/V/V/V).

Szybkość przepływu: 0,8 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 268 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 1,6-krotność czasu retencji sytagliptyny.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu dostarczonego z sytagliptyną zawierającą zanieczyszczenie A CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z sytagliptyną (czas retencji = ok. 15 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i sytagliptyny.

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,5%;
- próg wykazywania: 0,1% (roztwór porównawczy (a)).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD1, 0,1% (V/V) kwas fosforowy OD (5:95 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 250,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25,0 mg jednowodnego fosforanu sytagliptyny CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 250,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). W celu przygotowania *in situ* związku addycyjnego z fumaranem, ogrzewać ok. 30 h w szczelnie zamkniętej fiolce 1 mL wody OD, 1 mg stearylofumaranu sodu OD i 10 mg substancji badanej w temp. 80°C. Uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL i mieszać 1 h. Odwirować część roztworu i użyć przezroczystego nadsącza.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami cyjanosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 30°C.

Faza ruchoma: mieszać 15 objętości acetonitrylu OD1 i 85 objętości roztworu diwodorofosforanu potasu OD (1,36 g/L), uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 2,0.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 205 nm.

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

Czas analizy: 5,5-krotność czasu retencji sytagliptyny.

Retencja względna w porównaniu z sytagliptyną (czas retencji = ok. 5,5 min): związek addycyjny z fumaranem = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami sytagliptyny i związku addycyjnego z fumaranem.

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia sytagliptyny w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:

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

Woda (2.5.12): od 3,3% do 3,7%; do wykonania badania użyć 0,300 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (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 następującymi zmianami.

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (a).

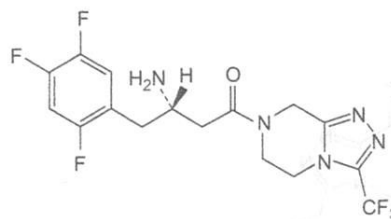
Czas analizy: 2-krotność czasu retencji sytagliptyny.

Obliczyć procentową zawartość bezwodnego fosforanu sytagliptyny (C₁₆H₁₈F₆N₅O₅P) uwzględniając podaną zawartość jednowodnego fosforanu sytagliptyny CSP.

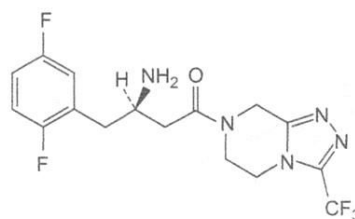
ZANIECZYSZCZENIA

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 nieokreślonych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): B, C.



A. (3S)-3-amino-1-[3-(trifluorometylo)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazyn-7(8H)-ylo]-4-(2,4,5-trifluorofenyl)-butan-1-on,



B. (3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenyl)-1-[3-(trifluorometylo)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazyn-7(8H)-ylo]butan-1-on,

AMMONII CHLORIDUM AMONOWY CHLOREK

Ammonium chloride, Ammonium (chlorure d')

Nazwa chemiczna: Chlorek amonu

NH_4Cl

m.cz. 53,49

Zawartość chlorku amonowego, w przeliczeniu na wysuszoną substancję, nie powinna być mniejsza niż 99,5% i większa niż 101,0%.

Postać i właściwości. Bezbarwne kryształy lub biały, kryształiczny proszek prawie bez zapachu.

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 4,5 do 6,0 (str. 58¹).

Tożsamość

1. Ogrzewać 50 mg substancji z 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD; wydziela się zapach amoniaku, a ulatniające się pary barwią, zwilżony wodą, czerwony papier lakmusowy na niebiesko.

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

Czystość

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

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml wody, dodać 2 ml kwasu siarkowego (178 g/l) OD i 0,6 ml roztworu nadmanganianu potasu (0,32 g/l) OD; po 15 min roztwór nie powinien wykazywać mniej intensywnego zabarwienia niż roztwór porównawczy, sporządzony przez zmieszanie 10 ml wody, 2 ml kwasu siarkowego (178 g/l) OD i 0,1 ml roztworu nadmanganianu potasu (0,32 g/l) OD (związki redukujące).

3. Rozpuścić 0,25 g substancji w 5 ml wody, dodać 0,5 ml kwasu solnego (281 g/l) OD i 0,25 ml roztworu chlorku żelaza(III) (100 g/l) OD; nie powinno powstać czerwone zabarwienie (rodanki).

4. Rozpuścić 1 g substancji w 10 ml wody, dodać 0,2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,1 ml świeżo przygotowanego roztworu chloraminy T (20 g/l) OD, po upływie 1 min dodać 2 ml chloroformu OD i energicznie wytrząsnąć; warstwa chloroformowa powinna pozostać bezbarwna (bromki, jodki).

5. Zanieczyszczeń nielotnych nie więcej niż 0,2%; rozpuścić 1 g substancji w 4 ml kwasu azotowego (105 g/l) OD i odparować na łaźni wodnej; pozostałość powinna być biała, a po wyprażeniu nie większa niż 2,0 mg.

6. Siarczanów nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji (str. 41¹¹).

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

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

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 25 ml wody, dodać 0,2 ml roztworu chromianu potasu OD i miareczkować roztworem azotanu srebra (0,1 mol/l) RM.

1 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 5,35 mg chlorku amonowego (NH_4Cl).

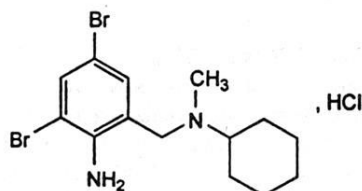
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Wykrztuśne, zakwaszające; do preparatów farmaceutycznych.

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

BROMHEXINI HYDROCHLORIDUM BROMOHEKSYNY CHLOROWODOREK

Bromhexine hydrochloride, Bromhexine (chlorhydrate de)
Nazwa chemiczna: N-(2-Amino-3,5-dibromofenylometylo)-
-N-metylocykloheksyloamina, chloro-
woderek



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

m.cz. 412,59

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

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

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

Widmo absorpcyjne

Roztwór w metanolewym roztworze kwasu solnego (3,6 g/l) OD, zawierający 3,5 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 360 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 248 nm ($a_{1\%}^{1cm}$ wynosi ok. 275) i przy ok. 317 nm ($a_{1\%}^{1cm}$ wynosi ok. 87) (str. 92^{II}).

Tożsamość

1. Ogrzać 0,1 g substancji z 3 ml etanolu (760 g/l) OD i 20 ml wody, ochłodzić i uzupełnić wodą do 25 ml. Do 5 ml otrzymanego roztworu dodać 0,15 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 0,15 ml roztworu azotynu sodu (100 g/l) OD i 0,25 ml roztworu 2-naftolu (2 g/l) OD w roztworze wodorotlenku sodu (42 g/l) OD; powstaje pomarańczowy osad.

2. Roztwór substancji z p. 1 wykazuje reakcję (1) na chlorki (str. 36^I).

Czystość

1. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,5% (str. 63^{II}).
2. Popiołu siarczanowego nie więcej niż 0,1% (str. 39^{II}).
3. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (str. 72^{II}).

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy G OD

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

Nanieść po 10 μ l metanolewych roztworów substancji o stężeniach: 20 mg/ml (roztwór A) i 50 μ g/ml (roztwór A₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i umieścić na 1 min w komorze nasyconej tlenkami azotu (do zlewki z 1 g azotynu sodu OD dodać 10 ml kwasu solnego (220 g/l) OD), następnie wywołać metanolewym roztworem dichlorowodorku N-(1-naftylo)etylenodiaminy (5 g/l) OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama główna na chromatogramie roztworu A₁ (0,25%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 40 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, dodać 10 ml bezwodnika kwasu octowego OD, 10 ml roztworu octanu rtęci(II) OD i miareczkować potencjometrycznie kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM (str. 90^I).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 41,26 mg chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Mukolityczne, wykrztuśne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,008	0,016
Domięśniowo	0,004	0,012
Dożylnie	0,004	0,012
Wziewnie	roztwór 0,2% (1–2 ml)	

Dawki maksymalne

Doustnie	0,008	0,024
Dożylnie	0,008	0,024

BROMHEXINI HYDROCHLORIDI INIECTIO

ROZTWÓR CHLOROWODORKU BROMOHEKSYNY DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodorku bromoheksyny w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ – m.cz. 412,59) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 2,5 do 3,5 (str. 58^I).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 4 mg chlorowodorku bromoheksyny i uzupełnić metanolewym roztworem kwasu solnego (3,6 g/l) OD. Zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 317 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\%}^{1cm} = 87$.

Jałowość

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

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Mukolityczne, wykrztuśne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo	0,004	0,012
Dożylnie	0,004	0,012
Dawki maksymalne		
Dożylnie	0,008	0,024

BROMHEXINI HYDROCHLORIDI SIRUPUS

SYROP Z CHLOROWODORKIEM BROMOHEKSYNY

Preparatem jest syrop z chlorowodorkiem bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ – m.cz. 412,59), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Przezroczysta, lepka ciecz; może zawierać dodatek barwnika i substancji zapachowej.

pH preparatu od 2,8 do 4,0 (str. 58¹).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 4 mg chlorowodorku bromoheksyny, uzupełnić metanolem roztworem kwasu solnego (3,6 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 317 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 87$.

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Mukolityczne, wykrztuśne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,008	0,016
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,008	0,024

BROMHEXINI HYDROCHLORIDI SOLUTIO

ROZTWÓR CHLOROWODORKU BROMOHEKSYNY

Preparatem jest roztwór chlorowodorku bromoheksyny w wodzie. Zawartość chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ – m.cz. 412,59) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

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

Tożsamość

Wykonać badanie wg monografii *Bromhexini hydrochloridi injectio* (str. 255¹, „Tożsamość” p. 1–4).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 100 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 4 mg chlorowodorku bromoheksyny, uzupełnić metanolem roztworem kwasu solnego (3,6 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 317 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 87$.

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Mukolityczne, wykrztuśne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,008	0,016
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,008	0,024

BROMHEXINI HYDROCHLORIDI TABULETTAE

TABLETKI CHLOROWODORKU BROMOHEKSYNY

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ – m.cz. 412,59), którego zawartość w tabletkach nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

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

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹).

ok. 0,36 g

Do kolby miarowej poj. 50 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 25 mg chlorowodorku bromoheksyny, wytrząsać 30 min z 30 ml metanolewego roztworu kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesączu do 50,0 ml metanolem roztworem kwasu solnego (3,6 g/l) OD i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 317 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku bromoheksyny ($C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 87$.

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).

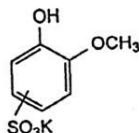
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Mukolityczne, wykrztuśne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,008	0,016
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,008	0,024

SULFOGAIACOLUM*
SULFOGWAJAKOL

Syn.: *Kalii guajacolosulfonas, Sulfoguaiacolum*
Nazwa chemiczna: Mieszanina 4-hydroksy-3-metoksybenzenosulfonianu potasu i 3-hydroksy-4-metoksybenzenosulfonianu potasu



$C_7H_7KO_5S, \frac{1}{2}H_2O$

m.cz. 251,29

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

Postać i właściwości. Biały, drobnokrystaliczny proszek o charakterystycznym zapachu.

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 6,0 do 8,5 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 210 nm do 320 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 235 nm i ok. 279 nm (str. 92^{ll}).

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

Tożsamość

1. Rozpuścić 10 mg substancji w 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i dodać 0,05 ml roztworu formaldehydu (400 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie.

2. Spopielić 0,2 g substancji, popiół rozpuścić w 5 ml kwasu solnego (220 g/l) OD i przesączyć

- a) 2 ml przesączu wykazuje reakcje na potas (str. 37^{ll})
- b) 2 ml przesączu wykazuje reakcje na siarczany (str. 37^{ll}).

Czystość

1. Roztwór 1,0 g substancji w 10 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}), a jego zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie wzorca, otrzymanego przez zmieszanie 0,05 ml roztworu chlorku kobaltu(II) OD (str. 61^l) z 9,95 ml wody.

2. Rozpuścić 1,0 g substancji w 10 ml wody pozbawionej dwutlenku węgla, dodać 0,2 ml roztworu oranżu metylowego OD i miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/l) RM; do zobojętnienia nie powinno zużyć się więcej niż 3,5 ml (zasadowość).

3. Chlorków nie więcej niż 50 µg/g; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji (str. 41^l).

4. Siarczanów nie więcej niż 0,02%; do wykonania próby użyć 0,25 g substancji (str. 41^{ll}).

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

6. Roztwór 1,0 g substancji w 10 ml wody, po dodaniu 0,5 ml kwasu siarkowego (178 g/l) OD powinien pozostać przezroczysty 15 min (związki baru).

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

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w wodzie i uzupełnić do 500,0 ml. Uzupełnić 10,0 ml roztworu buforem fosforanowym o pH 7,0 OD do 100,0 ml. Zmierzyć absorbancję tak przygotowanego roztworu przy ok. 279 nm, stosując jako odnośnik mieszaninę 9 ml buforu fosforanowego o pH 7,0 OD z 1 ml wody.

Obliczyć zawartość bezwodnego sulfogwajakolu ($C_7H_7KO_5S$), przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 120$.

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Wykrztuśne.

Dawkі zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,5 – 1,0	1,5 – 3,0

* Monografia z FP V poddana procesowi nowelizacji.

Wprowadzić substancję badaną do kapilary. Suszyć 3 h w suszarce w temp. 100–105°C. Zatopić kapilarę i oznaczyć temperaturę topnienia.

- B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: chlorek acetylocholin CSP.
- C. Obejrzeć chromatogramy otrzymane w badaniu substancji pokrewnych.
Wyniki: pasmo główne na chromatogramie roztworu badanego (b) wykazuje położenie, zabarwienie i wielkość zgodną z pasmem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (b).
- D. Do 15 mg substancji badanego dodać 10 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, 2 mL roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM i ogrzać. Powstałe pary zmieniają zabarwienie czerwonego papierka lakmusowego OD na niebieskie.
- E. 0,5 mL roztworu S (patrz „Badania”) wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

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

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż₆ lub BŻ₆ (2.2.2, metoda II).

Kwasowość. Uzupełnić 1 mL roztworu S wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD. Dodać 0,05 mL roztworu fenoloftaleiny OD. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na różowe zużywa się nie więcej niż 0,4 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM.

Substancje pokrewne. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór badany (a). Rozpuścić 0,30 g substancji badanego w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 3,0 mL.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 1 mL roztworu badanego (a) metanolem OD do 10 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1 mL roztworu badanego (a) metanolem OD do 100 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 20,0 mg chlorku acetylocholin CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 2,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 20 mg chlorku cholin OD w metanolu OD, dodać 0,4 mL roztworu badanego (a) i uzupełnić metanolem OD do 2,0 mL.

Płytki: płytka TLC z żelą krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: mieszać 20 objętości roztworu azotanu amonowego OD (40 g/L), 20 objętości metanolu OD i 60 objętości acetonitrylu OD.

Naniesienie: 5 µL jako pasma wielkości 10 mm na 2 mm.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Detekcja: spryskać roztworem jodobizmutanu potasu OD3.

Przydatność układu: chromatogram roztworu porównawczego (c) wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone pasma.

Wartości graniczne:

- każde zanieczyszczenie: żadne pasmo na chromatogramie roztworu badanego (a), poza pasmem głównym, nie jest intensywniejsze niż pasmo główne na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (1%).

Trimetyloamina. Rozpuścić 0,1 g substancji badanego w 10 mL roztworu węglanu sodu OD i ogrzać do wrzenia. Nie pojawiają się pary zmieniające zabarwienie czerwonego papierka lakmusowego OD na niebieskie.

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

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć pozostałości otrzymanej w badaniu straty masy po suszeniu.

ZAWARTOŚĆ

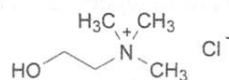
Rozpuścić 0,200 g substancji badanego w 20 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD. Zobojętnić roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM używając jako wskaźnika 0,15 mL roztworu fenoloftaleiny OD. Dodać 20,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM i pozostawić 30 min. Miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/L) RM.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 18,17 mg chlorku acetylocholin (C₇H₁₆ClNO₂).

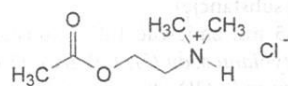
PRZECHOWYWANIE

W ampulkach, chroniąc od światła.

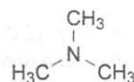
ZANIECZYSZCZENIA



- A. 2-hydroksy-N,N,N-trimetyloetanoaminiowy chlorek (cholin chlorek),



- B. 2-(acetyloksy)-N,N-dimetyloetanoaminiowy chlorek,



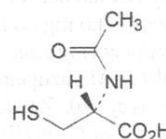
- C. N,N-dimetyloetanoamina.

01/2017:0967

ACETYLCYSTEINUM

Acetylcysteina

Acetylcysteine; Acétylcystéine



C₃H₇NO₂S

[616-91-1]

m.cz. 163,2

DEFINICJA

Kwas (2R)-2-(acetyloamino)-3-sulfanylopropanowy.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: A, B, D, E.

A. Skracalność optyczna właściwa (patrz „Badania”).

B. Temperatura topnienia (2.2.14): od 104°C do 110°C.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki z bromkiem potasu OD.

Porównanie: acetylcysteina CSP.

D. Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu substancji pokrewnych.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego (b) wykazuje czas retencji i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (b).

E. Do 0,5 mL roztworu S (patrz „Badania”) dodać 0,05 mL roztworu *nitroprusydku sodu OD* (50 g/L) i 0,05 mL *stężonego wodorotlenku amonowego OD*. Powstaje ciemnofioletowe zabarwienie.

BADANIA

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

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

pH (2.2.3): od 2,0 do 2,8.

Do 2 mL roztworu S dodać 8 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD i zmieszać.

Skრэчалность optyczna właściwa (2.2.7): od +21,0 do +27,0 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

W kolbie miarowej poj. 25 mL zmieszać 1,25 g substancji badanej z 1 mL roztworu *edetynianu sodu OD* (10 g/L). Dodać 7,5 mL roztworu *wodorotlenku sodu OD* (40 g/L) i mieszać do rozpuszczenia. Uzupełnić roztworem buforowym fosforanowym o pH 7,0 OD2 do 25,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Jeżeli nie podano inaczej, przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór badany (a). Zawiesić 0,80 g substancji badanej w 1 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 5,0 mL roztworu badanego (a) wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu wodą OD do 50,0 mL.

Roztwór badany (c). Użyć roztworu badanego (a) po przechowywaniu co najmniej 1 h.

Roztwór porównawczy (a). Zawiesić 4,0 mg *acetylocysteiny CSP*, 4,0 mg *L-cystyny OD* (zanieczyszczenie A), 4,0 mg *L-cysteiny OD* (zanieczyszczenie B), 4,0 mg *acetylocysteiny zanieczyszczenia C CSP* i 4,0 mg *acetylocysteiny zanieczyszczenia D CSP* w 1 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Zawiesić 4,0 mg *acetylocysteiny CSP* w 1 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: zmieszać w zlewce 3 objętości *acetonytrylu OD* i 97 objętości wody OD; doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 3,0.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 20 µL, 3-krotnie; wprowadzić kwas solny (0,01 mol/L) RM jako ślepią próbę.

Czas analizy: 5-krotność czasu retencji *acetylocysteiny* (ok. 30 min).

Czas retencji: zanieczyszczenie A = ok. 2,2 min; zanieczyszczenie B = ok. 2,4 min; kwas 2-metylo-2-tiazolino-4-karboksylowy powstający w roztworze badanym (c) = ok. 3,3 min; *acetylocysteina* = ok. 6,4 min; zanieczyszczenie C = ok. 12 min; zanieczyszczenie D = ok. 14 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i B, i nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczeń C i D.

Z chromatogramu roztworu badanego (a) obliczyć procentową zawartość znanych (T_1) i nieznaną (T_2) zanieczyszczeń, wg poniższych wzorów:

$$T_1 = \frac{A_1 \times m_2 \times 100}{A_2 \times m_1}$$

$$T_2 = \frac{A_3 \times m_3 \times 100}{A_4 \times m_1}$$

A_1 = powierzchnia pików pojedynczego zanieczyszczenia (zanieczyszczenie A, zanieczyszczenie B, zanieczyszczenie C i zanieczyszczenie D) na chromatogramie roztworu badanego (a);

A_2 = powierzchnia pików odpowiadającego pojedynczemu zanieczyszczeniu (zanieczyszczenie A, zanieczyszczenie B, zanieczyszczenie C i zanieczyszczenie D) na chromatogramie roztworu porównawczego (a);

A_3 = powierzchnia pików nieznanego zanieczyszczenia na chromatogramie roztworu badanego (a);

A_4 = powierzchnia pików *acetylocysteiny* na chromatogramie roztworu porównawczego (b);

m_1 = masa substancji badanej w roztworze badanym (a);

m_2 = masa pojedynczego zanieczyszczenia w roztworze porównawczym (a);

m_3 = masa *acetylocysteiny* w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5%;

- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5%;

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

- wartość graniczna pominięcia: 0,1-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%); pominąć pik o czasie retencji ok. 3,3 min kwasu 2-metylo-2-tiazolino-4-karboksylowego.

Cynk: nie więcej niż 10 µg/g.

Absorpcyjna spektrometria atomowa (2.2.23, metoda II).

Roztwór badany. Rozpuścić 1,00 g substancji badanej w kwasie solnym (0,001 mol/L) RM i uzupełnić takim samym kwasem do 50,0 mL.

Roztwory porównawcze. Przygotować roztwory porównawcze używając roztworu wzorcowego cynku (5 mg Zn/mL) OD, uzupełniając kwasem solnym (0,001 mol/L) RM.

Źródło promieniowania: lampa z katodą węgłową do oznaczania cynku.

Długość fali: 213,8 nm.

Atomizer: płomień powietrze-acetylen.

Zastosować procedurę korekcyjną dla absorpcji niespecyficznej.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 1,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 h w suszarce w próżni w temp. 70°C.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,140 g substancji badanej w 60 mL wody OD i dodać 10 mL *rozcieńczonego kwasu solnego OD*. Po ochłodzeniu w wodzie z lodem, dodać 10 mL roztworu *jodku potasu OD* i miareczkować roztworem *jodu* (0,05 mol/L) RM, używając 1 mL roztworu *skrobi OD* jako wskaźnika.

1 mL roztworu *jodu* (0,05 mol/L) RM odpowiada 16,32 mg *acetylocysteiny* ($C_3H_7NO_3S$).

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.