

DEFINICJA

Zawartość: od 99,0% do 100,5% $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: ziarnisty proszek lub bezbarwne, przezroczyste, kryształiczne masy.

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

TOŻSAMOŚĆ

- A. Roztwór S (patrz „Badania”) wykazuje reakcje na siarczany (2.3.1).
B. Roztwór S wykazuje reakcję na glin (2.3.1).
C. Wstrząsać 10 mL roztworu S z 0,5 g wodorowęglanu sodu OD i przesączyć. Przesącz wykazuje reakcję (a) na potas (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 2,5 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

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

pH (2.2.3): od 3,0 do 3,5.

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

Jony amonowe (2.4.1): nie więcej niż 0,2%.

Do 1 mL roztworu S dodać 4 mL wody OD. Uzupełnić 0,5 mL tego roztworu wodą OD do 14 mL.

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 100 µg/g.

Uzupełnić 2 mL roztworu S wodą OD do 10 mL. Użyć w tym badaniu 0,3 mL kwasu tioglikolowego OD.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,900 g substancji badanej w 20 mL wody OD i wykonać miareczkowanie kompleksometryczne glinu (2.5.11).

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 47,44 mg alunu ($\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$).

01/2017:0971

ALUMINII CHLORIDUM
HEXAHYDRICUM

Glinu chlorek sześciowodny

Aluminium chloride hexahydrate; Aluminium (chlorure d') hexahydraté

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
[7784-13-6]

m.cz. 241,4

DEFINICJA

Zawartość: od 95,0% do 101,0%.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółty, krystaliczny proszek, lub bezbarwne kryształy, rozpylające się pod wpływem wilgoci.

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

TOŻSAMOŚĆ

- A. Uzupełnić 0,1 mL roztworu S2 (patrz „Badania”) wodą OD do 2 mL. Roztwór wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).
B. Uzupełnić 0,3 mL roztworu S2 wodą OD do 2 mL. Roztwór wykazuje reakcję na glin (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S1. Rozpuścić 10,0 g substancji badanej w wodzie destylowanej OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

Roztwór S2. Uzupełnić 50 mL roztworu S1 wodą OD do 100 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S2 jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B₇ (2.2.2, metoda II).

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 100 µg/g; do wykonania badania użyć roztworu S1.

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania badania użyć roztworu S1.

Litowce i metale ziem alkalicznych: nie więcej niż 0,5%.

Do 20 mL roztworu S2 dodać 100 mL wody OD i doprowadzić do wrzenia. Do gorącego roztworu dodać 0,2 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Dodać rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD1 aż zabarwienie wskaźnika zmieni się na żółte, uzupełnić wodą OD do 150 mL. Doprowadzić do wrzenia i przesączyć. Odparować 75 mL przesączu do sucha na łaźni wodnej i spalić do stałej masy. Masa pozostałości nie jest większa niż 2,5 mg.

Woda (2.5.12): od 42,0% do 48,0%; do wykonania badania użyć 50,0 mg substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,500 g substancji badanej w 25,0 mL wody OD. Wykonać miareczkowanie kompleksometryczne glinu (2.5.11). Miareczkować roztworem siarczany cynku (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia wskaźnika z szarawozielonego na różowe. Wykonać ślepą próbę.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 24,14 mg chlorku glinu sześciowodnego ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

01/2017:1664

ALUMINII HYDROXIDUM HYDRICUM
AD ADSORPTIONEM

Glinu wodorotlenek uwodniony do adsorpcji

Aluminium hydroxide, hydrated, for adsorption; Aluminium (hydroxyde d') hydraté pour adsorption

$[\text{AlO}(\text{OH})]_x \cdot x\text{H}_2\text{O}$

DEFINICJA

Zawartość: od 90,0% do 110,0% zawartości glinu podanej na etykiecie.

UWAGA: wstrząsać energicznie żel co najmniej 30 s bezpośrednio przed badaniem.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, półprzezroczysty, lepki, koloidalny żel. W czasie przechowywania może tworzyć się nadsącz.

Rozpuszczalność: przezroczysty lub prawie przezroczysty roztwór jest otrzymywany z roztworami wodorotlenków litowców i kwasów nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Roztwór S (patrz „Badania”) wykazuje reakcję na glin.

Do 10 mL roztworu S dodać ok. 0,5 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i ok. 0,5 mL odczynnika tioacetamidowego OD. Nie wytrąca się osad. Dodać kroplami 5 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Pozostawić 1 h. Wytrąca się biały, galare-

towaty osad, który rozpuszcza się po dodaniu 5 mL *rozcienzonego roztworu wodorotlenku sodu OD*. Stopniowo dodawać 5 mL *roztworu chlorku amonowego OD* i pozostawić 30 min. Powtórnie powstaje biały, galaretowaty osad.

BADANIA

Roztwór S. Dodać 1 g substancji badanej do 4 mL *kwasy solnego OD*. Ogrzewać 1 h w temp. 60°C, ochłodzić, uzupełnić *wodą destylowaną OD* do 50 mL i przesączyć, jeżeli to konieczne. pH (2.2.3): od 5,5 do 8,5.

Zdolność adsorpcji. Rozcieńczyć substancję badaną *wodą destylowaną OD*, do otrzymania roztworu o stężeniu glinu 5 mg/mL. Przygotować roztwory *albuminy bydlęcej OD* o następujących stężeniach: 0,5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 5 mg/mL i 10 mg/mL. Jeżeli to konieczne, doprowadzić żel i roztwory *albuminy bydlęcej OD* rozcieńczonym *kwasem solnym OD* lub *rozcienionym roztworem wodorotlenku sodu OD* do pH 6,0.

Do badania adsorpcji, wymieszać 1 część rozcieńczonego żelu z 4 częściami każdego z roztworów *albuminy bydlęcej OD* i pozostawić 1 h w temperaturze pokojowej. W tym czasie, co najmniej 5-krotnie energicznie wstrząsać mieszaninę. Odwirować lub przesączyć przez szacek niezatrzymujący białek. Natychmiast oznaczyć zawartość białka (2.5.33, metoda 2) zarówno w nadsączu jak i w przesączu.

Substancja spełnia wymagania badania, jeżeli nie wykryto białka w nadsączu lub przesączu roztworu *albuminy bydlęcej OD* o stężeniu 2 mg/mL (maksymalny poziom adsorpcji) i w nadsączu lub przesączu roztworów o niższych stężeniach *albuminy bydlęcej OD*. Roztwory zawierające 3 mg/mL, 5 mg/mL i 10 mg/mL *albuminy bydlęcej OD* mogą zawierać albuminę bydlęcą w nadsączu lub przesączu proporcjonalnie do ilości albuminy bydlęcej w roztworach.

Sedymentacja. Jeżeli to konieczne, doprowadzić substancję badaną *rozcienionym kwasem solnym OD* lub *rozcienionym roztworem wodorotlenku sodu OD* do pH 6,0. Rozcieńczyć *wodą destylowaną OD*, do otrzymania roztworu o stężeniu glinu w przybliżeniu 5 mg/mL. Jeżeli zawartość glinu w badanej substancji jest niższa niż 5 mg/mL doprowadzić do pH 6,0 i rozcieńczyć roztworem *chlorku sodu OD* (9 g/L) do otrzymania stężenia glinu ok. 1 mg/mL. Po wytrząsaniu co najmniej 30 s, przenieść 25 mL preparatu do cylindra miarowego poj. 25 mL i pozostawić 24 h.

Substancja spełnia wymagania badania, jeżeli objętość przezroczystego nadsączu jest mniejsza niż 5 mL w przypadku żelu o zawartości glinu ok. 5 mg/mL.

Substancja spełnia wymagania badania, jeżeli objętość przezroczystego nadsączu jest mniejsza niż 20 mL w przypadku żelu o zawartości glinu ok. 1 mg/mL.

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 0,33%.

Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w 10 mL *rozcienzonego kwasu azotowego OD* i uzupełnić *wodą OD* do 500 mL.

Azotany: nie więcej niż 100 µg/g.

Umieścić 5 g substancji badanej w probówce zanurzonej w wodzie z lodem, dodać 0,4 mL roztworu *chlorku potasu OD* (100 g/L), 0,1 mL roztworu *difenyloaminy OD* i, mieszając, dodawać kroplami 5 mL *kwasy siarkowego OD*. Przenieść probówkę do łaźni wodnej o temp. 50°C. Po 15 min niebieskie zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu wzorcowego przygotowanego w tym samym czasie i w taki sam sposób używając 5 mL roztworu wzorcowego azotanów (100 µg NO₃/mL) *OD*.

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 0,5%.

Uzupełnić 2 mL roztworu S *wodą OD* do 20 mL.

Jony amonowe (2.4.1, metoda B): nie więcej niż 50 µg/g; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

Przygotować wzorec używając 0,5 mL roztworu wzorcowego jonów amonowych (100 µg NH₄/mL) *OD*.

Arsen (2.4.2, metoda A): nie więcej niż 1 µg/g; do wykonania badania użyć 1 g substancji badanej.

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 15 µg/g; do wykonania badania użyć 0,67 g substancji badanej.

Endotoksyny bakteryjne (2.6.14): mniej niż 5 IU endotoksyn na miligram glinu, jeżeli substancja jest przeznaczona do wytwarzania produktów adsorbujących bez zachowania odpowiedniej procedury pozwalającej na usunięcie endotoksyn bakteryjnych.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 2,50 g substancji badanej w 10 mL *kwasy solnego OD*, ogrzewając 30 min na łaźni wodnej w temp. 100°C. Ochłodzić i uzupełnić *wodą OD* do 20 mL. Do 10 mL roztworu dodawać *stężony wodorotlenek amonowy OD* do wytrącenia osadu. Dodać najmniejszą ilość *kwasy solnego OD* potrzebną do rozpuszczenia osadu i uzupełnić *wodą OD* do 20 mL. Wykonać miareczkowanie kompleksometryczne glinu (2.5.11). Wykonać ślepą próbę.

PRZECHEWYWANIE

W temperaturze nie wyższej niż 30°C. Nie doprowadzać do zamrożenia. Jeżeli substancja jest jałowa, należy ją przechowywać w jałowym, hermetycznym pojemniku z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać deklarowaną zawartość glinu.

01/2009:1388
zmieniona (7.0)

ALUMINII MAGNESII SILICAS

Glinu magnezu krzemian

Aluminium magnesium silicate; Aluminium (silicate d') et de magnésium

DEFINICJA

Mieszanina cząstek montmorylonitu i saponitu o wielkości koloidalnej, wolna od piasku i niepęczniającej rudy metalu.

Zawartość:

- glin (Al; m.at. 26,98): od 95,0% do 105,0% wartości podanej na etykiecie;
- magnez (Mg; m.at. 24,30): od 95,0% do 105,0% wartości podanej na etykiecie.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: prawie biały proszek, granulki lub płytki.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych.

Substancja pęcznieje w wodzie tworząc koloidalną dyspersję.

TOŻSAMOŚĆ

A. Stopić 1 g substancji badanej z 2 g *bezwodnego węglanu sodu OD*. Ogrzać pozostałość z *wodą OD* i przesączyć. Przesączyć doprowadzić do odczynu kwasowego *kwasem solnym OD* i odparować do sucha na łaźni wodnej. 0,25 g pozostałości wykazuje reakcję na krzemiany (2.3.1).

B. Rozpuścić resztę pozostałości otrzymanej w badaniu A tożsamości w mieszaninie 5 mL *rozcienzonego kwasu solnego OD* i 10 mL *wody OD*. Przesączyć i dodać roztwór buforowy *chlorku amonowego o pH 10,0 OD*. Wytrąca się biały, galaretowaty osad. Odwirować i zachować nadsącz do badania C tożsamości. Rozpuścić pozostały osad w *rozcienionym kwasie solnym OD*. Roztwór wykazuje reakcję na glin (2.3.1).

tu do destylacji z parą wodną. Dodać 30 mL stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD i destylować natychmiast przepuszczając parę wodną przez mieszaninę. Zebrać ok. 40 mL destylatu do 20,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM i wystarczającej objętości wody OD, w celu zakrycia końca chłodnicy. Pod koniec destylacji obniżyć odbieralnik tak, aby koniec chłodnicy był powyżej powierzchni kwasu. Zachować ostrożność, uniemożliwiając przedostanie się wody z zewnętrznej powierzchni chłodnicy do zawartości odbieralnika. Destylat miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM używając mieszanego roztworu czerwieni metylowej OD jako wskaźnika (n_1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM).

Powtórzyć oznaczenie używając ok. 50 mg glukozy OD zamiast substancji badanej (n_2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM).

$$\text{Zawartość azotu} = \frac{0,01401(n_2 - n_1)}{m} \%$$

01/2008:20510

2.5.10. PRODUKTY SPALANIA W TLENIE

Jeżeli nie podano inaczej, kolbą do spalania jest kolba stożkowa poj. co najmniej 500 mL ze szkła borokrzemowego, zaopatrzona w szklany korek ze szlifem z odpowiednim nośnikiem dla próbki, np. platynowym lub platynowo-irydowym.

Podaną ilość mialko sproszkowanej substancji badanej umieścić w środkowej części bibuły filtracyjnej o wielkości ok. 30 mm na 40 mm, z małym paskiem o szerokości ok. 10 mm i długości 30 mm. Jeżeli polecana jest bibuła impregnowana węglanem litu, zwilżyć środek bibuły nasyconym roztworem węglanu litu OD i wysuszyć w suszarce przed użyciem. Zawinąć badaną substancję w bibułę i umieścić w nośniku próbki.

Umieścić w kolbie wodę OD lub podany roztwór absorbujący produkty spalania, usunąć powietrze tlenem, używając rurki, której koniec znajduje się tuż powyżej roztworu, zwilżyć szyjkę kolby wodą OD i zamknąć korkiem. Zapalić pasek bibuły, zachowując ostrożność. Podczas spalania kolba powinna być dobrze zamknięta. Wytřasać zawartość kolby energicznie, do całkowitego rozpuszczenia produktów spalania. Ochłodzić i po ok. 5 min, jeżeli nie podano inaczej, ostrożnie otworzyć kolbę. Przemycie stałe cząstki, ściany kolby oraz nośnik próbki wodą OD. Połączyć produkty spalania i przemycania i postępować dalej, jak podano w monografii.

01/2008:20511
zmieniona (8.0)

2.5.11. MIARECZKOWANIE KOMPLEKSOMETRYCZNE

GLIN

Przenieść 20,0 mL podanego roztworu do kolby stożkowej poj. 500 mL, dodać 25,0 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM i 10 mL mieszaniny takich samych objętości roztworu octanu amonowego OD (155 g/L) i rozcieńczonego kwasu octowego OD. Mieszaninę utrzymywać 2 min we wrzeniu i ochłodzić. Dodać 50 mL etanolu OD i 3 mL świeżo przygotowanego roztworu (0,25 g/L) di-tizonu OD w etanolu OD. Nadmiar roztworu edetynianu sodu odmiareczkować roztworem siarczynu cynku (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z zielonawoniebieskiego na czerwawofioletowe.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 2,698 mg Al.

BIZMUT

Przenieść podany roztwór do kolby stożkowej poj. 500 mL. Uzupelnąć wodą OD do 250 mL i jeżeli nie podano inaczej, dodawać kroplami, mieszając, stężony wodorotlenek amonowy OD do zmętnienia mieszaniny. Dodać 0,5 mL kwasu azotowego OD. Ogrzać do temperatury ok. 70°C do zaniku zmętnienia. Dodać ok. 50 mg rozcierki oranżu ksylolowego OD i miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z różowawofioletowego na żółte.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 20,90 mg Bi.

WAPŃ

Przenieść podany roztwór do kolby stożkowej poj. 500 mL i uzupełnić wodą OD do 300 mL. Dodać 6,0 mL stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD i ok. 200 mg rozcierki kwasu kalikonokarboksylowego OD. Miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z fioletowego na ciemnoniebieskie.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 4,008 mg Ca.

MAGNEZ

Przenieść podany roztwór do kolby stożkowej poj. 500 mL i uzupełnić wodą OD do 300 mL. Dodać 10 mL roztworu buforowego chlorku amonowego o pH 10,0 OD i ok. 50 mg rozcierki czerni eriochromowej 11 OD. Ogrzać do temperatury ok. 40°C i miareczkować w tej temperaturze roztworem edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z fioletowego na ciemnoniebieskie.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 2,431 mg Mg.

OLÓW

Przenieść podany roztwór do kolby stożkowej poj. 500 mL i uzupełnić wodą OD do 200 mL. Dodać ok. 50 mg rozcierki oranżu ksylolowego OD i heksametylenotetraminy OD do uzyskania fioletoworóżowego zabarwienia roztworu. Miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z fioletoworóżowego na żółte.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 20,72 mg Pb.

CYNK

Przenieść podany roztwór do kolby stożkowej poj. 500 mL i uzupełnić wodą OD do 200 mL. Dodać ok. 50 mg rozcierki oranżu ksylolowego OD i heksametylenotetraminy OD do uzyskania fioletoworóżowego zabarwienia roztworu. Dodać w nadmiarze 2 g heksametylenotetraminy OD. Miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z fioletoworóżowego na żółte.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 6,54 mg Zn.

07/2015:20512

2.5.12. WODA – OZNACZANIE W SKALI PÓLMIKRO

Oznaczanie wody w skali półmikro polega na ilościowej reakcji wody z dwutlenkiem siarki i jodem, w odpowiednim bezwodnym środowisku, w obecności zasady o wystarczającej pojemności buforowej.

Aparatura

Aparatura składa się z naczyń do miareczkowania z:

- 2 jednakowymi elektrodami platynowymi;

CALCII CARBONAS PRAECIPITATUS WAPNIA WĘGLAN STRĄCONY

FP VI

Calcium carbonate, Calcium (carbonate de)

Nazwa chemiczna: Węglan wapnia

CaCO_3

m.cz. 100,09

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

Postać i właściwości. Biały, drobnokrystaliczny proszek.

Rozpuszczalność. Substancja praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych.

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,5 g substancji w 20 ml kwasu octowego (311 g/l) OD; roztwór wykazuje reakcje na wapń (str. 38^l).

2. Substancja wykazuje reakcję na węglany (str. 38^l).

Czystość

1. Rozpuścić 1 g substancji w 20 ml kwasu octowego (311 g/l) OD, ogrzewać 5 min, ochłodzić i uzupełnić wodą do 50 ml; roztwór powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^l).

a) chlorków nie więcej niż 0,025%; do wykonania próby użyć 2 ml roztworu, dodać 5 ml wody, zobojętnić wodorotlenkiem amonowym (96 g/l) OD (papierek lakmusowy) i uzupełnić wodą do 10 ml (str. 41^l).

b) siarczanów nie więcej niż 0,25%; do wykonania próby użyć 1 ml roztworu, zobojętnić wodorotlenkiem amonowym (96 g/l) OD (papierek lakmusowy) i uzupełnić wodą do 10 ml (str. 41^{ll}).

c) do 10 ml roztworu dodać 5 ml wody gipsowej OD; roztwór powinien pozostać 15 min przezroczysty (związki baru)

d) do 10 ml roztworu dodać 0,2 ml roztworu chlorku amonowego (100 g/l) OD, 0,05 ml roztworu fenoloftaleiny OD i wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD do różowego zabarwienia; roztwór powinien pozostać przezroczysty (str. 60^{ll}), również po ogrzaniu do wrzenia (związki glinu i żelaza, fosforany).

2. Magnezu i metali alkalicznych nie więcej niż 1,0%; rozpuścić 1,0 g substancji w 10 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, utrzymywać 2 min we wrzeniu, dodać 20 ml wody, 1 g chlorku amonowego OD, 0,1 ml roztworu czerwieni metylowej OD. Dodawać powoli wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD do zmiany zabarwienia i 2 ml w nadmiarze, ogrzać do wrzenia. Dodać 50 ml gorącego roztworu szczawianu amonowego (40 g/l) OD, po 4 h uzupełnić wodą do 100 ml i przesączyć. Do 50 ml przesączu dodać 0,25 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD, odparować na łaźni wodnej i wyprażyć w temp. 600°C do stałej masy; pozostałość nie powinna być większa niż 5,0 mg.

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; rozpuścić 1,0 g substancji w 5 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, doprowadzić wodorotlenkiem amonowym (96 g/l) OD do pH 3–4 (papierek uniwersalny), uzupełnić wodą do 10 ml i wykonać próbę metodą I (str. 42^{ll}).

4. Arsenu nie więcej niż 5 µg/g; do wykonania próby użyć 0,2 g substancji (str. 40^l).

5. Strata masy po suszeniu 4 h w temp. 200°C nie większa niż 2,0% (str. 63^{ll}).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 1 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 50 ml wody, ogrzać do wrzenia w celu usunięcia dwutlenku węgla, ochłodzić, dodać 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD, ok. 0,1 g mieszaniny mureksydu z chlorkiem sodu OD i miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM do zmiany zabarwienia różowego na fioletowoniebieskie.

1 ml roztworu wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 5,04 mg węglanu wapnia (CaCO_3).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. W niedoborach wapnia, zapobiegawczo w osteoporozie.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,4–0,8	1,2

Uzupełnienie

Działanie: w odpowiednich dawkach leczniczych działa zobojętniająco, obniżając kwasność soku żołądkowego; działa również zapierająco.

W dużych dawkach jon wapniowy pobudza wtórnie wydzielanie żołądkowe, dlatego węglan wapnia stosowany jest w małych dawkach jako składnik preparatów złożonych, najczęściej obok węglanu magnezu, który oprócz działania zobojętniającego ma działanie przeczyszczające.

Zastosowanie: leczenie nadkwaśności soku żołądkowego i objawów z nią związanych.

Gotowe preparaty złożone: *Gastrofan, Rennie Antacidum, Ulgamax*.

CALCII CARBONATIS GRANULATUM

GRANULAT WĘGLANU WAPNIA

Preparatem jest granulát węglanu wapnia (CaCO_3 – m.cz. 100,09), którego zawartość w preparacie nie powinna być mniejsza niż 90,0% i większa niż 110,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Granulata* (str. 170¹).

Tożsamość

1. Rozpuścić 1 g preparatu w 20 ml kwasu octowego (311 g/l) OD i przesączyć. Do przesączu dodać 0,5 ml roztworu szczawianu amonowego (40 g/l) OD; powstaje biały osad, rozpuszczalny w kwasie solnym (105 g/l) OD.

2. Zwilżyć 0,1 g preparatu kwasem solnym (425 g/l) OD i wprowadzić na drucie platynowym do płomienia palnika; płomień zabarwia się na ceglastoczerwono.

3. Rozpuścić 1 g preparatu w 15 ml wody i dodać 1 ml kwasu solnego (105 g/l) OD; wydzielają się pęcherzyki gazu. Wytwarzany gaz wprowadzić do wody wapiennej OD lub roztworu wodorotlenku baru (50 g/l) OD; powstaje biały osad.

Zawartość

Odważyć dokładnie masę sproszkowanego preparatu, odpowiadającą ok. 0,1 g węglanu wapnia, rozpuścić w 1 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 50 ml wody, ogrzać do wrzenia, ochłodzić, dodać 2 ml roztworu wodorotlenku sodu (175 g/l) OD, ok. 0,1 g mieszaniny mureksydu z chlorkiem sodu OD i miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM do zmiany zabarwienia różowego na fioletowoniebieskie.

1 ml roztworu wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 5,04 mg węglanu wapnia (CaCO_3).

Obliczyć zawartość węglanu wapnia (CaCO_3) w preparacie.

Czystość mikrobiologiczna

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

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. W niedoborach wapnia, zapobiegawczo w osteoporozie.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,4–0,8	1,2

MAGNESII CARBONAS MAGNEZU WĘGLAN

Magnesium carbonate, heavy, Magnesium carbonate, light; Magnésium (carbonate de) lourd, Magnésium (carbonate de) léger

Syn.: *Magnesii subcarbonas ponderosus, Magnesii subcarbonas levis*

Nazwa chemiczna: Węglan magnezu

Substancja jest uwodnionym, zasadowym węglanem magnezu.

Zawartość węglanu magnezu w substancji, w przeliczeniu na tlenek magnezu (MgO), nie powinna być mniejsza niż 39,0% i większa niż 44,0%.

Postać i właściwości. Biały proszek.

15 g węglanu magnezu ciężkiego zajmuje objętość ok. 30 ml

15 g węglanu magnezu lekkiego zajmuje objętość ok. 200 ml.

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

pH przesącza, otrzymanego po wytrząśnięciu 1 min 1,0 g substancji z 10 ml wody, od 8,5 do 9,0 (str. 58¹).

Tożsamość

1. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach z wydzielaniem dwutlenku węgla oraz w roztworach soli amonowych.

2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 3 ml wody i 3 ml roztworu wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD; powstaje biały osad, rozpuszczający się po dodaniu roztworu chlorku amonowego (100 g/l) OD i ponownie wytrącający się po dodaniu 2 ml roztworu wodorofosforanu sodu (100 g/l) OD.

3. Substancja wykazuje reakcję na węglany (str. 38¹).

Czystość

1. Rozpuścić 2,5 g substancji w 50 ml kwasu octowego (101 g/l) OD, utrzymywać 2 min we wrzeniu dla usunięcia dwutlenku węgla, ochłodzić i uzupełnić do 50 ml kwasem octowym (101 g/l) OD (roztwór zachować do dalszych badań); opalizacja roztworu nie powinna być intensywniejsza niż roztworu porównawczego (str. 60¹).

2. Zmieszać 2,0 g substancji ze 100 ml wody, utrzymywać 5 min we wrzeniu, gorący roztwór przesączyć, ochłodzić, uzupełnić wodą do 100,0 ml; odparować do sucha 50,0 ml przesącza i wysuszyć w temp. 105°C do stałej masy; pozostałość nie powinna być większa niż 1,0% (substancje rozpuszczalne w wodzie).

3. Rozpuścić 0,5 g substancji w 10 ml kwasu octowego (120 g/l) OD. Po usunięciu dwutlenku węgla, roztwór ogrzać utrzymując 2 min we wrzeniu, ochłodzić i uzupełnić do 10,0 ml takim samym rozpuszczalnikiem. Roztwór przesączyć, jeśli to jest konieczne, przez tygiel sącący o odpowiedniej porowatości, do uzyskania przezroczystego przesącza. Zabarwienie przesącza nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B₄ (metoda II) (str. 61¹).

4. Roztwór przygotowany wg p. 1 przesączyć

a) chlorków nie więcej niż 0,02% do wykonania próby użyć 1,0 ml przesącza (str. 41¹)

b) siarczanów nie więcej niż 0,25% do wykonania próby użyć 0,4 ml przesącza (str. 41¹)

c) arsenu nie więcej niż 2 µg/g; do wykonania próby użyć 10,0 ml przesącza (str. 40¹).

5. Żelaza nie więcej niż 0,03%; do wykonania próby użyć 0,1 g substancji, dodać 10 ml kwasu azotowego (105 g/l) OD i utrzymywać 1 min we wrzeniu, ochłodzić, dodać 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, rozcieńczyć wodą do 50,0 ml, zmieszać i do oznaczenia użyć 8,5 ml roztworu (str. 42¹).

6. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 10 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 1,0 g substancji, rozpuścić w 2,0 ml kwasu octowego (311 g/l) OD (str. 42¹).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 100 ml wody, 10 ml roztworu buforu amonowego o pH 10,0 OD, 0,1 g mieszaniny czerni eriochromowej T z chlorkiem sodu OD i miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia.

1 ml roztworu wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 2,02 mg tlenku magnezu (MgO).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Alkalizujące, *przeczyszczające.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,5	1,0–2,0
Doustnie	*2,0–4,0	*2,0–8,0

MAGNESII OXIDUM MAGNEZU TLENEK

Magnesium oxide, heavy, Magnesium oxide, light;
Magnésium (oxyde de) lourd, Magnésium (oxyde de) léger
Syn.: *Magnesii oxidum ponderosum, Magnesii oxidum leve*
Nazwa chemiczna: Tlenek magnezu

MgO

m.cz. 40,30

Zawartość tlenku magnezu, w przeliczeniu na substancję wyprażoną w temp. 900°C, nie powinna być mniejsza niż 96,0% i większa niż 100,5%.

Postać i właściwości. Biały proszek, łatwo pochłania dwutlenek węgla z powietrza, przekształcając się częściowo w zasadowy węglan magnezu.

15 g tlenku magnezu ciężkiego zajmuje objętość ok. 30 ml
20 g tlenku magnezu lekkiego zajmuje objętość ok. 150 ml.

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

pH przesącza, otrzymanego po wytrząsaniu 1 min 1 g substancji z 10 ml wody, od 10,5 do 11,5 (str. 58¹).

Tożsamość

1. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach.
2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 3 ml wody i 3 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD; powstaje biały osad, rozpuszczający się po dodaniu roztworu chlorku amonowego (100 g/l) OD i ponownie wytrącający się po dodaniu 2 ml roztworu wodorofosforanu sodu (100 g/l) OD.

3. Rozpuścić 0,1 g substancji w 2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, dodać 0,05 ml roztworu dichromianu potasu (50 g/l) OD, 1 ml eteru etylowego OD i wytrząsnąć; nie powinno powstać niebieskie zabarwienie warstwy eterowej (odróżnienie od nadtlenu).
Czystość

1. Rozpuścić 5 g substancji w 100 ml mieszaniny (7:3) kwasu octowego (311 g/l) OD z wodą, utrzymywać 2 min we wrzeniu, ochłodzić i uzupełnić do 100 ml kwasem octowym (101 g/l) OD; opalizacja roztworu nie powinna być intensywniejsza niż roztworu porównawczego (str. 60¹).

2. Roztwór, przygotowany wg p. 1, przesączyć przez sączek bezpopiołowy (przesącz zachować do dalszych badań). Osad na sączku przemyć wodą, wysuszyć, spopielić i wyprażyć w temp. 600°C; pozostałość nie powinna być większa niż 5,0 mg (substancje nierozpuszczalne w kwasie octowym).

3. Rozpuścić 0,5 g substancji w mieszaninie 7 ml kwasu octowego (300 g/l) OD i 3 ml wody, ogrzewać 2 min we wrzeniu, ochłodzić i uzupełnić kwasem octowym (120 g/l) OD do 10,0 ml. Roztwór przesączyć, jeśli to jest konieczne, przez tygiel sączący odpowiedniej porowatości do uzyskania przezroczystego przesącza. Zabarwienie przesącza nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B 3 dla tlenku magnezu ciężkiego oraz B 2 dla tlenku magnezu lekkiego (metoda II) (str. 61¹).

4. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 20 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 10 ml przesącza z p. 2, dodać 15 ml kwasu solnego (281 g/l) OD, 25 ml metyloizobutyloketonu OD, wytrząsać 2 min i pozostawić do rozdzielania się warstw, warstwę wodną odparować, próbę wykonać z suchej pozostałości, rozpuszczonej w 1 ml kwasu

octowego (311 g/l) OD i rozcieńczonej wodą do 10 ml (str. 42¹).

5. Arsenu nie więcej niż 4 µg/g; do wykonania próby użyć 5 ml przesącza z p. 2 (str. 40¹).

6. Żelaza nie więcej niż 0,07%; do wykonania próby użyć 0,07 g substancji, rozpuścić w 5 ml kwasu solnego (73 g/l) OD i uzupełnić wodą do 10,0 ml. Uzupełnić 1,0 ml roztworu wodą do 10,0 ml (str. 42¹).

7. Substancji rozpuszczalnych w wodzie nie więcej niż 2,0%; do wykonania próby użyć 2,0 g substancji, zmieszać ze 100 ml wody, utrzymywać 5 min we wrzeniu, gorący roztwór przesączyć przez sączek ze szkła spiekanego G4, ochłodzić i uzupełnić wodą do 100 ml. Odparować 50 ml przesącza i wysuszyć do stałej masy (str. 40¹).

8. Strata masy po prażeniu w temp. 900°C nie większa niż 10,0% (str. 63¹).

Zawartość

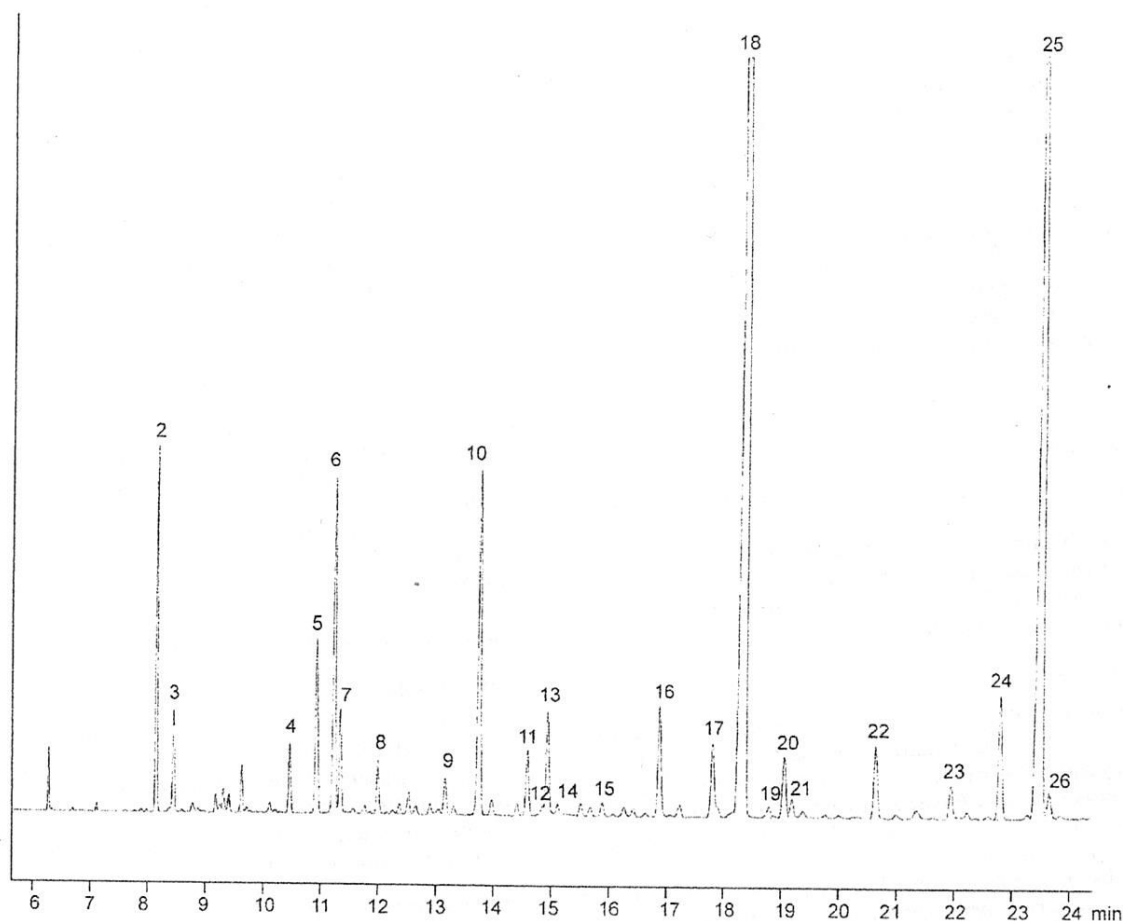
Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji, rozpuścić w 20 ml kwasu solnego (105 g/l) OD i uzupełnić wodą do 100,0 ml. Odmierzyć 10,0 ml roztworu, dodać 10 ml roztworu buforu amonowego o pH 10,0 OD, 0,1 g mieszaniny czerni eriochromowej T z chlorkiem sodu OD i miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia.

1 ml roztworu wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 2,02 mg tlenku magnezu (MgO).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Zobjętniające sok żołądkowy.

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



1. C14:0	6. C18:1 n-9	11. C20:0	16. C20:4 n-6	21. C22:1 n-9	26. C24:1 n-9
2. C16:0	7. C18:1 n-7	12. C20:1 n-11	17. C20:4 n-3	22. C21:5 n-3	
3. C16:1 n-7	8. C18:2 n-6	13. C20:1 n-9	18. EPA	23. C22:5 n-6	
4. C16:4 n-1	9. C18:3 n-3	14. C20:1 n-7	19. C22:0	24. C22:5 n-3	
5. C18:0	10. C18:4 n-3	15. C20:2 n-6	20. C22:1 n-11	25. DHA	

Ryc. 1352.-2. Chromatogram badania zawartości kwasów omega-3 w triglicerydach kwasów omega-3

Zidentyfikować piki używając chromatogramu na ryc. 1352.-1. Obliczyć procentową zawartość oligomerów wg poniższego wzoru:

$$\frac{B}{A} \times 100$$

A = suma powierzchni wszystkich pików na chromatogramie;
B = suma powierzchni pików o czasie retencji mniejszym niż czas retencji pików triglicerydów.

Obliczyć procentową zawartość glicerydów częściowych wg poniższego wzoru:

$$\frac{C}{A} \times 100$$

A = suma powierzchni wszystkich pików na chromatogramie;
C = suma powierzchni pików mono- i diglicerydów.

Wartości graniczne:

- oligomery: nie więcej niż 3,0%;
- glicerydy częściowe: nie więcej niż 50,0%.

ZAWARTOŚĆ

EPA i DHA (2.4.29). Do identyfikacji pików, patrz ryc. 1352.-2.

Całkowita zawartość kwasów omega-3 (2.4.29). Patrz ryc. 1352.-2.

PRZECHOWYWANIE

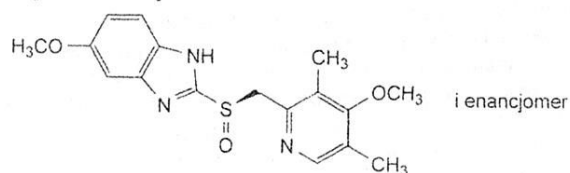
W hermetycznym, całkowicie wypełnionym pojemniku, chroniąc od światła, w atmosferze gazu obojętnego.

04/2013:0942

OMEPRAZOLUM

Omeprazol

Omeprazole; Oméprazole



C₁₇H₁₉N₃O₃S
[73590-58-6]

m.cz. 345,4

DEFINICJA

5-Metoksy-2-[(RS)-[(4-metoksy-3,5-dimetylopirydyn-2-yl)-metylo]sufinylo]-1H-benzimidazol.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w chlorku metylenu, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (96%) i w metanolu. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków litowców.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: omeprazol 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

Roztwór S. Rozpuścić 0,50 g substancji badanej w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1).

Zanieczyszczenia F i G: nie więcej niż 350 µg/g sumy zawartości. Absorbancja (2.2.25) roztworu S zmierzona przy 440 nm nie jest większa niż 0,10.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 3 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 1 mg omeprazolu CSP i 1 mg omeprazolu zanieczyszczenia D CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 3 mg omeprazolu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenie E) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,125 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi OD (5 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 27 objętości acetonitrylu OD i 73 objętości roztworu dwunastowodnego wodorofosforanu disodu OD (1,4 g/L) uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 7,6.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 280 nm.

Wprowadzenie: 40 µL.

Czas analizy: 5-krotność czasu retencji omeprazolu.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczenia E użyć chromatogramu dostarczonego z omeprazolem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Retencja względna w porównaniu z omeprazolem (czas retencji = ok. 9 min): zanieczyszczenie E = ok. 0,6; zanieczyszczenie D = ok. 0,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia D i omeprazolu; jeżeli to konieczne, dostosować pH części wodnej fazy ruchomej lub stężenie acetonitrylu OD; wzrost pH poprawia rozdzielczość.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia D, E: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,15%);

- 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%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,2%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 4 h w wysokiej próżni w temp. 60°C.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w mieszaninie 10 mL wody OD i 40 mL etanolu (96%) OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 34,54 mg omeprazolu ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$).

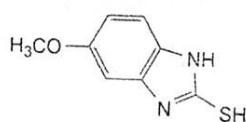
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła, w temperaturze od 2°C do 8°C.

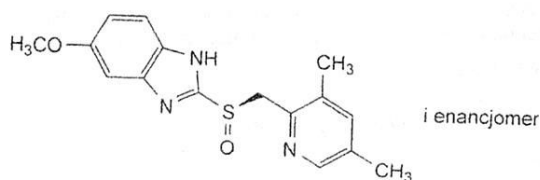
ZANIECZYSZCZENIA

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

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

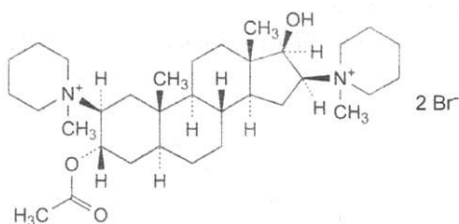


A. 5-metoksy-1H-benzimidazolo-2-tiol,

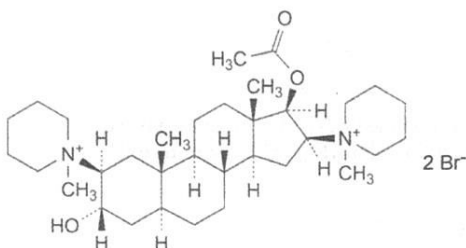


B. 2-[(RS)-[(3,5-dimetylopirydyn-2-yl)metylo]sufinylo]-5-metoksy-1H-benzimidazol,

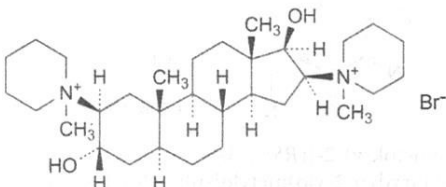
01/2017:2296



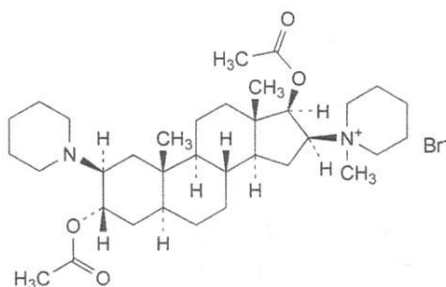
A. 1,1'-[3α-(acetyloksy)-17β-hydroksy-5α-androstano-2β,16β-diylo]bis(1-metylopiperydyniowy) dibromek (dakuroniowy bromek),



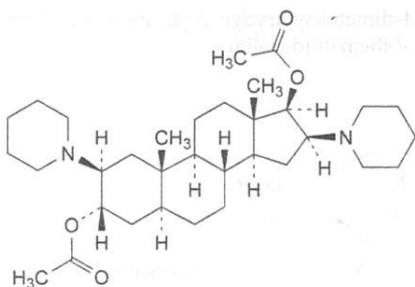
B. 1,1'-[17β-(acetyloksy)-3α-hydroksy-5α-androstano-2β,16β-diylo]bis(1-metylopiperydyniowy) dibromek,



C. 1,1'-[3α,17β-dihydroksy-5α-androstano-2β,16β-diylo]bis(1-metylopiperydyniowy) dibromek,



D. 1-[3α,17β-bis(acetyloksy)-2β-(piperydyn-1-ylo)-5α-androstan-16β-ylo]-1-metylopiperydyniowy bromek (wekuroński bromek),

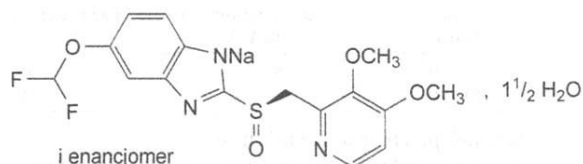


E. 2β,16β-bis(piperydyn-1-ylo)-5α-androstano-3α,17β-diylo diocetan.

PANTOPRAZOLUM NATRICUM SESQUIHYDRICUM

Pantoprazol sodowy półtorawodny

Pantoprazole sodium sesquihydrate; Pantoprazole sodique sesquihydraté



$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$
[164579-32-2]

m.c. 432,4

DEFINICJA

Sodu 5-(difluorometoksy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimetoksypirydyn-2-ylo)metylo]sulfinylo]benzimidazol-1-id, półtorawodny.

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

WYTWARZANIE

Substancja jest wytwarzana metodami opracowanymi tak, aby gwarantowały właściwy stopień uwodnienia i substancja spełnia wymagania odpowiedniego badania, które wykazuje jej półtorawodny charakter (np. spektroskopia w bliskiej podczerwieni (2.2.40) lub rentgenowska dyfrakcja proszkowa (2.9.33)).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: pantoprazol sodowy półtorawodny CSP.

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

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B₆ (2.2.2, metoda II).

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

Skreślność optyczna (2.2.7): od $-0,4^\circ$ do $+0,4^\circ$.

Rozpuścić 0,2 g substancji badanej w 10 mL wody OD. Doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu OD (8 g/L) do pH 11,5–12,0. Uzupełnić wodą OD do 20,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl do chromatografii OD, roztwór wodorotlenku sodu OD (40 mg/L) (50:50 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 23 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z pantoprazolem do przydatności układu CSP (zawierającym zanieczyszczenia A, B, C, D i E) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,125 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
 - faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktaacylosililowymi OD (5 µm);
 - temperatura: 40°C.
- Faza ruchoma:**
- faza ruchoma A: roztwór wodorofosforanu dipotasu OD (1,74 g/L) doprowadzony kwasem fosforowym OD (330 g/L) do pH 7,00 ± 0,05;
 - faza ruchoma B: acetonitryl do chromatografii OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 40	80 → 20	20 → 80
40 – 45	20 → 80	80 → 20

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 290 nm dla zanieczyszczenia C, przy 305 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

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

Retencja względna w porównaniu z pantoprazolem (czas retencji = ok. 11 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,6; zanieczyszczenie A = ok. 0,9; zanieczyszczenia D i F = ok. 1,2; zanieczyszczenie E = ok. 1,3; zanieczyszczenie B = ok. 1,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

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

Woda (2.5.12): od 5,9% do 6,9%: do wykonania badania użyć 0,150 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 80 mL bezwodnego kwasu octowego OD, dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego OD i mieszać co najmniej 10 min. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

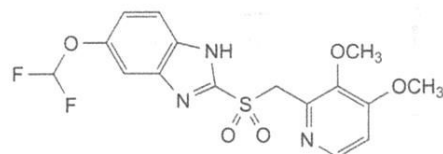
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 20,27 mg bezwodnego pantoprazolu sodowego (C₁₆H₁₄F₂N₃NaO₄S).

PRZECHOWYWANIE

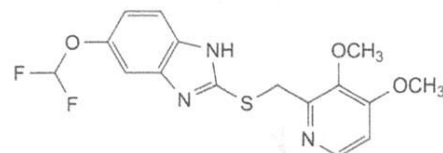
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

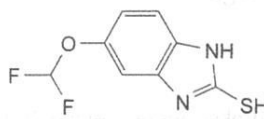
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F.



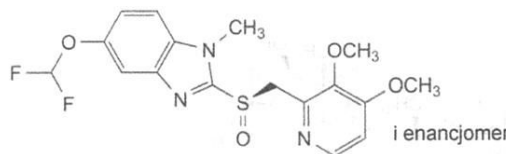
A. 5-(difluorometoksy)-2-[[[(3,4-dimetoksy)pirydyn-2-yl)metylo]sulfonyl]-1H-benzimidazol,



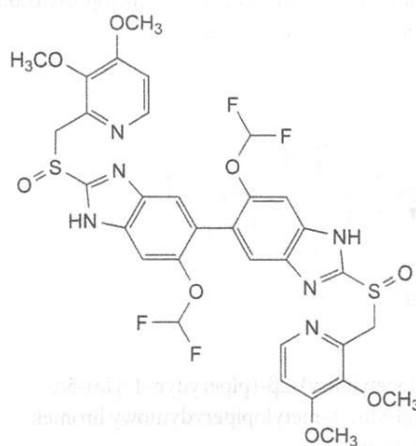
B. 5-(difluorometoksy)-2-[[[(3,4-dimetoksy)pirydyn-2-yl)metylo]sulfanylo]-1H-benzimidazol,



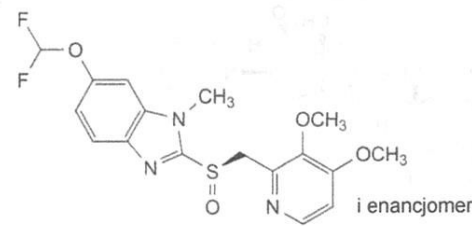
C. 5-(difluorometoksy)-1H-benzimidazol-2-iol,



D. 5-(difluorometoksy)-2-[(RS)-[(3,4-dimetoksy)pirydyn-2-yl)metylo]sulfinylo]-1-metylo-1H-benzimidazol,



E. mieszanina stereoisomerów 6,6'-bis(difluorometoksy)-2,2'-bis[[[(3,4-dimetoksy)pirydyn-2-yl)metylo]sulfinylo]-1H,1'-H-5,5'-bibenzimidazolilu,



F. 6-(difluorometoksy)-2-[(RS)-[(3,4-dimetoksy)pirydyn-2-yl)metylo]sulfinylo]-1-metylo-1H-benzimidazol.

**MAGNESII SULFAS
HEPTAHYDRICUS
MAGNEZU SIARCZAN
SIEDMIOWODNY**

**MAGNESII SULFATIS INIECTIO
ROZTWÓR SIARCZANU MAGNEZU
DO WSTRZYKIWAŃ**

Magnesium sulphate heptahydrate, Magnésium (sulfate de) heptahydraté

Syn.: *Magnesii sulfas*, Magnezu siarczan

Nazwa chemiczna: Siarczan(VI) magnezu – woda (1/7)

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ m.cz. 246,47

Zawartość siedmiowodnego siarczanu magnezu w substancji nie powinna być mniejsza niż 98,5% i większa niż 102,0%.

Postać i właściwości. Bezbarwne kryształy lub biały, kryształiczny proszek, wietrzejący w ciepłym i suchym powietrzu.

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

pH roztworu substancji o stężeniu 50 mg/ml od 5,5 do 7,5 (str. 58^l).

Tożsamość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w 5 ml wody, dodać 3 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD; powstaje biały osad, rozpuszczający się po dodaniu roztworu chlorku amonowego (100 g/l) OD i ponownie powstający po dodaniu 2 ml roztworu wodorofosforanu sodu (100 g/l) OD.

2. Substancja wykazuje reakcje na siarczany (str. 37^{ll}).

Czystość

1. Roztwór 1,25 g substancji w 5 ml wody powinien być przezroczysty (str. 60^{ll}) i bezbarwny (metoda II) (str. 61^l).

2. Rozpuścić 0,5 g substancji w 5 ml wody
a) chlorków nie więcej niż 50 µg/g; do wykonania próby użyć 2,0 ml roztworu (str. 41^l)
b) żelaza nie więcej niż 50 µg/g; do wykonania próby użyć 1,0 ml roztworu (str. 42^{ll}).

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 5 µg/g; do wykonania próby metodą I użyć 2,0 g substancji (str. 42^{ll}).

4. Arsenu nie więcej niż 2 µg/g; do wykonania próby użyć 0,5 g substancji (str. 40^l).

5. Substancja nie powinna zawierać więcej soli amonowych niż wzorzec; do wykonania próby metodą I użyć 1,0 g substancji (str. 42^l).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 40 ml wody, dodać 5 ml buforu amonowego o pH 10,0 OD, 0,1 g mieszaniny czerni eriochromowej T z chlorkiem sodu OD i miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia.

1 ml roztworu wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 12,32 mg siedmiowodnego siarczanu magnezu ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeczyszczające; *przeciw-drgawkowe, przeciwyrtmiczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	10,0–20,0	10,0–20,0
Domięśniowo	*2,0–10,0	*roztwór 20,0%
Dożylnie (we wlewie)	*1,0–10,0	

Preparat jest jałowym roztworem siedmiowodnego siarczanu magnezu w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość siedmiowodnego siarczanu magnezu ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – m.cz. 246,47) w preparacie nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

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

Postać i właściwości. Bezbarwny, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 6,0 do 7,5 (str. 58^l).

Tożsamość

Objętość preparatu, odpowiadającą 0,1 g siedmiowodnego siarczanu magnezu, rozcieńczyć wodą do 10 ml i dalej postępować wg monografii *Magnesii sulfas heptahydricus* (str. 475^{ll}, „Tożsamość” p. 1, 2).

Czystość

1. Chlorków nie więcej niż 12,5 µg/ml; do wykonania próby użyć 1,0 ml preparatu (o stężeniu 20%) lub 0,8 ml preparatu (o stężeniu 25%) (str. 41^l).

2. Żelaza nie więcej niż 12,5 µg/ml; do wykonania próby użyć 0,5 ml preparatu (o stężeniu 20%) lub 0,4 ml preparatu (o stężeniu 25%) (str. 42^{ll}).

3. Metali ciężkich, w przeliczeniu na ołów, nie więcej niż 1,5 µg/ml; do wykonania próby metodą I użyć 10,0 ml preparatu (o stężeniu 20%) lub 8,0 ml preparatu (o stężeniu 25%) (str. 42^{ll}).

Zawartość

Odmierzyć dokładnie objętość preparatu, odpowiadającą ok. 0,5 g siedmiowodnego siarczanu magnezu, dodać 40 ml wody, 5 ml buforu amonowego o pH 10,0 OD, 0,1 g mieszaniny czerni eriochromowej T z chlorkiem sodu OD i miareczkować roztworem wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia.

1 ml wersenianu disodowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 12,32 mg siedmiowodnego siarczanu magnezu ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$).

Obliczyć zawartość siedmiowodnego siarczanu magnezu ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) w preparacie.

Jałowość

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

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126^{ll}); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 0,09 IU/mg siedmiowodnego siarczanu magnezu (str. 111^{ll}, tabela 81).

Badanie można również wykonać wg monografii „Badanie obecności substancji gorączkotwórczych” (str. 125^{ll}). W razie konieczności preparat rozcieńczyć wodą do wstrzykiwań do stężenia 1,0% i wstrzykiwać królikom w objętości 10 ml/kg masy ciała.

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwdrgawkowe, przeciwyrtmiczne.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Dożylnie we wlewie	1,0–10,0	
Domięśniowo	2,0–10,0	roztwór 20%

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji biperydeny.

Retencja względna w porównaniu z biperydenem: zanieczyszczenia A, B i C = pomiedzy 0,95 i 1,05.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,5 pomiędzy pikiem biperydeny (pierwszy pik) i pikiem zanieczyszczenia A (drugi pik) na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 6 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, C: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,50% powierzchni pików głównego;
 - każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10% powierzchni pików głównego;
 - suma zanieczyszczeń A, B i C: nie więcej niż 1,0% powierzchni pików głównego;
 - suma zanieczyszczeń innych niż A, B i C: nie więcej niż 0,50% powierzchni pików głównego;
 - wartość graniczna pominięcia: 0,05% powierzchni pików głównego.
- Zanieczyszczenie F (2.4.24): nie więcej niż 2 µg/g.

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

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 60 mL etanolu (96%) OD. W zamkniętym naczyniu, miareczkować etanolem roztworem wodorotlenku potasu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL etanolem roztworu wodorotlenku potasu (0,1 mol/L) RM odpowiada 34,79 mg chlorowodoru biperydeny ($C_{21}H_{30}ClNO$).

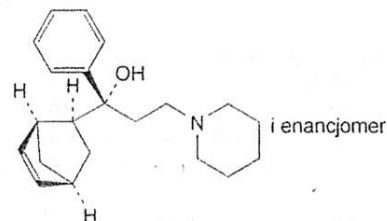
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chronić od światła.

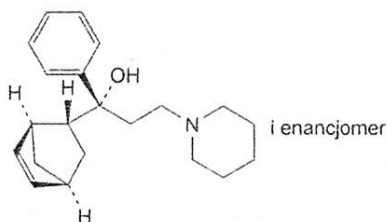
ZANIECZYSZCZENIA

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

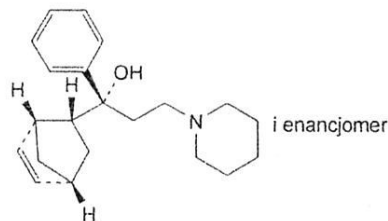
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



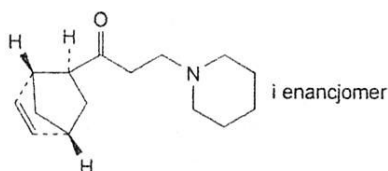
A. (1RS)-1-[(1SR,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-fenyl-3-(piperydyn-1-ylo)propan-1-ol (forma *endo*),



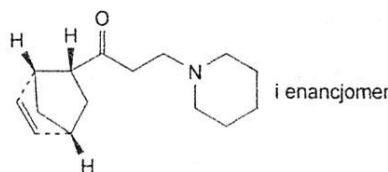
B. (1RS)-1-[(1SR,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-fenyl-3-(piperydyn-1-ylo)propan-1-ol,



C. (1RS)-1-[(1SR,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-1-fenyl-3-(piperydyn-1-ylo)propan-1-ol,



D. 1-[(1RS,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(piperydyn-1-ylo)propan-1-on,



E. 1-[(1RS,2SR,4SR)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]-3-(piperydyn-1-ylo)propan-1-on,

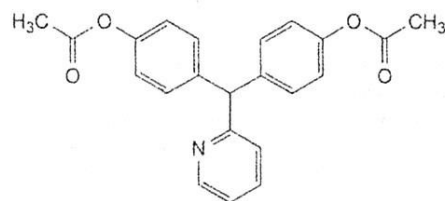
F. benzen.

01/2008:0595
zmieniona (6.0)

BISACODYLUM

Bisakodyl

Bisakodyl*



$C_{22}H_{19}NO_4$
[603-50-9]

m.cz. 361,4

DEFINICJA

4,4'-(Piperydyn-2-ylometyleno)difenylu dioctan.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w acetonie, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (96%). Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: C.

Tożsamość druga: A, B, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 131°C do 135°C.

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

Roztwór badany. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w roztworze (6 g/L) wodorotlenku potasu OD w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL tego roztworu roztworem (6 g/L) wodorotlenku potasu OD w metanolu OD do 100,0 mL.

Zakres widma: 220–350 nm.

Maksimum absorpcji: przy 248 nm.

Punkt przebiegu: przy 290 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 632 do 672.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: bisakodyl CSP.

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

D. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 20 mg bisakodylu CSP w acetonie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: metyloetyloketon OD, ksilen OD (50:50 V/V).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 10 cm.

Suszenie: na powietrzu, jeżeli to konieczne ogrzewając w temp. 100–105°C.

Detekcja: spryskać mieszaniną równych objętości roztworu jodu (0,05 mol/L) RM i rozcieńczonego kwasu siarkowego OD.

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

BADANIA

Kwasowość lub zasadowość. Do 1,0 g substancji badanej dodać 20 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD, wytrząsnąć, ogrzać do wrzenia, ochłodzić i przesączyć. Dodać 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM i 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Roztwór jest żółty. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na czerwone zużywa się nie więcej niż 0,4 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM.

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

Mieszanina rozpuszczalników: lodowaty kwas octowy OD, acetonitryl OD, woda OD (4:30:66 V/V/V).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 2,0 mg bisakodylu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, B,

C, D i E) w 1,0 mL acetonitrylu OD i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 2,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5 mg bisakodylu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenie F) w 2,5 mL acetonitrylu OD i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 5,0 mL.

Kolumna:

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

– *faza nieruchoma:* żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 45 objętości acetonitrylu OD i 55 objętości roztworu mrówczanu amonowego OD (1,58 g/L) uprzednio doprowadzonego bezwodnym kwasem mrówkowym OD do pH 5,0.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 265 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 3,5-krotność czasu retencji bisakodylu.

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

Retencja względna w porównaniu z bisakodylem (czas retencji = ok. 13 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,2; zanieczyszczenie B = ok. 0,4; zanieczyszczenie C = ok. 0,45; zanieczyszczenie D = ok. 0,8; zanieczyszczenie E = ok. 0,9; zanieczyszczenie F = ok. 2,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– *stosunek maksimum do minimum:* nie mniej niż 1,5, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia E i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików bisakodylu.

Wartości graniczne:

- *współczynnik korekcyjny:* dla obliczenia zawartości powierzchni pików zanieczyszczenia A pomnożyć przez 0,7;
- *zanieczyszczenia A, B:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- *zanieczyszczenia C, E:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- *zanieczyszczenie D:* nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- *zanieczyszczenie F:* nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 10-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (1,0%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 0,500 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w 60 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

$$\frac{1420(25 - n_1)}{m(100 - d)}$$

d = strata masy po suszeniu, w procentach.

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

01/2017:0602

DINATRII PHOSPHAS DIHYDRICUS

Disodu fosforan dwuwodny

Disodium phosphate dihydrate; Phosphate disodique dihydrate

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ m.cz. 178,0
[10028-24-7]

DEFINICJA

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek lub bezbarwne kryształy.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Roztwór S (patrz „Badania”) jest słabo zasadowy (2.2.4).

B. Strata masy po suszeniu (patrz „Badania”).

C. Roztwór S wykazuje reakcję (b) na fosforany (2.3.1).

D. Roztwór S wykazuje reakcję (a) na sól (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 5,0 g substancji badanej w wodzie destylowanej OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

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

Substancje redukujące. Do 5 mL roztworu S dodać 5 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD i 0,25 mL roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM, i ogrzewać 5 min na łaźni wodnej. Zabarwienie nadmanganianu nie znika całkowicie.

Sodu diwodorofosforan: nie więcej niż 2,5%.

Z objętości kwasu solnego (1 mol/L) RM (25 mL) i roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM (n_1 mL i n_2 mL) użytych w badaniu zawartości, obliczyć następujący stosunek:

$$\frac{n_2 - 25}{25 - n_1}$$

Stosunek ten nie jest większy niż 0,025.

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 400 µg/g.

Do 2,5 mL roztworu S dodać 10 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD i uzupełnić wodą OD do 15 mL.

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

Do 3 mL roztworu S dodać 2 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i uzupełnić wodą destylowaną OD do 15 mL.

Arsen (2.4.2, metoda A): nie więcej niż 4 µg/g; do wykonania badania użyć 5 mL roztworu S.

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 40 µg/g.

Uzupełnić 5 mL roztworu S wodą OD do 10 mL.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): od 19,5% do 21,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 130°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 2,000 g (m) substancji badanej w 50 mL wody OD i dodać 25,0 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM. Miareczkować potencjometrycznie (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną przy pierwszym punkcie przegięcia (n_1 mL). Kontynuować miareczkowanie do drugiego punktu przegięcia (całkowita objętość roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM, n_2 mL).

Obliczyć procentową zawartość fosforanu disodu (Na_2HPO_4) wg poniższego wzoru:

$$\frac{1420(25 - n_1)}{m(100 - d)}$$

d = strata masy po suszeniu w procentach.

01/2017:0118

DINATRII PHOSPHAS DODECAHYDRICUS

Disodu fosforan dwunastowodny

Disodium phosphate dodecahydrate; Phosphate disodique dodécahydrate

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ m.cz. 358,1
[10039-32-4]

DEFINICJA

Zawartość: od 98,5% do 102,5%.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwne, przezroczyste kryształy, łatwo wietrzejące.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Roztwór S (patrz „Badania”) jest słabo zasadowy (2.2.4).

B. Woda (patrz „Badania”).

C. Roztwór S wykazuje reakcję (b) na fosforany (2.3.1).

D. Roztwór S wykazuje reakcję (a) na sól (2.3.1).

BADANIA

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

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

Substancje redukujące. Do 5 mL roztworu S dodać 5 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD i 0,25 mL roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM, i ogrzewać 5 min na łaźni wodnej. Zabarwienie nadmanganianu nie znika całkowicie.

Sodu diwodorofosforan: nie więcej niż 2,5%.

Z objętości roztworu kwasu solnego (1 mol/L) RM (25 mL) i roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM (n_1 mL i n_2 mL) zużytych w badaniu zawartości, obliczyć następujący stosunek:

$$\frac{n_2 - 25}{25 - n_1}$$

Stosunek ten nie jest większy niż 0,025.

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

Do 2,5 mL roztworu S dodać 10 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD i uzupełnić wodą OD do 15 mL.

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 500 µg/g.

Do 3 mL roztworu S dodać 2 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i uzupełnić wodą destylowaną OD do 15 mL.

Arsen (2.4.2, metoda A): nie więcej niż 2 µg/g; do wykonania badania użyć 5 mL roztworu S.

Żelazo: nie więcej niż 20 µg/g.

Uzupełnić 5 mL roztworu S wodą OD do 10 mL.

Woda (2.5.12): od 57,0% do 61,0%; do wykonania badania użyć 50,0 mg substancji badanej. Użyć mieszaniny 10 objętości bezwodnego metanolu OD i 40 objętości formamidu OD1 jako rozpuszczalnika.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 4,00 g (*m*) substancji badanej w 25 mL wody OD i dodać 25,0 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM. Miareczkować potencjometrycznie (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną przy pierwszym punkcie przegięcia (n_1 mL). Kontynuować miareczkowanie do drugiego punktu przegięcia (całkowita objętość roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM, n_2 mL).

Obliczyć procentową zawartość dwunastowodnego fosforanu disodu ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) wg poniższego wzoru:

$$\frac{3581(25 - n_1)}{m \times 100}$$

01/2008:0416

DINITROGENII OXIDUM

Podtlenek azotu

Nitrous oxide; Azote (protoxyde d')

N₂O
[10024-97-2]

m.cz. 44,01

DEFINICJA

Zawartość: nie mniej niż 98,0% (V/V) podtlenku azotu (N₂O) w fazie gazowej, gdy próbka pobrana jest w temp. 15°C.

Monografia ta dotyczy podtlenku azotu do użytku medycznego.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwny gaz.

Rozpuszczalność: w temp. 20°C i pod ciśnieniem 101 kPa, 1 objętość substancji rozpuszcza się w ok. 1,5 objętości wody.

WYTWARZANIE

Podtlenek azotu jest wytwarzany z azotanu amonowego przez rozkład termiczny.

Badać fazę gazową.

Jeżeli badany jest gaz z butli, to przed wykonaniem badań utrzymywać butlę z substancją badaną w temperaturze pokojowej co najmniej 6 h. Utrzymywać butlę w pozycji pionowej z zaworem wylotowym skierowanym do góry.

Dwutlenek węgla. Chromatografia gazowa (2.2.28).

Gaz badany. Substancja badana.

Gaz porównawczy. Mieszanina zawierająca 300 µL/L dwutlenku węgla OD1 w podtlenku azotu OD.

Kolumna:

- materiał: stal nierdzewna;
- wymiary: długość 3,5 m, średnica wewnętrzna 2 mm;
- faza nieruchoma: kopolimer etylowinylobenzenu i diwinylobenzenu OD.

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 15 mL/min.

Temperatura:

- kolumna: 40°C;

- detektor: 90°C.

Detekcja: przewodnictwo cieplne.

Wprowadzenie: dozownik pętlowy.

Dostosować wprowadzane objętości i warunki pracy tak, aby na chromatogramie gazu porównawczego wysokość pików dwutlenku węgla wynosiła co najmniej 35% pełnej skali rejestratora. Badanie jest wiarygodne, jeżeli otrzymane chromatogramy wykazują wyraźne rozdzielenie dwutlenku węgla i podtlenku azotu.

Wartość graniczna:

- dwutlenek węgla: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie gazu porównawczego (300 µL/L).

Tlenek węgla. Chromatografia gazowa (2.2.28). Jeżeli badany jest gaz z butli, użyć pierwszej porcji wypuszczonego z niej gazu.

Gaz badany. Substancja badana.

Gaz porównawczy. Mieszanina zawierająca 5 µL/L tlenu węgla OD w podtlenku azotu OD.

Kolumna:

- materiał: stal nierdzewna;
- wymiary: długość 2 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- faza nieruchoma: odpowiednie sito molekularne do chromatografii (0,5 nm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 60 mL/min.

Temperatura:

- kolumna: 50°C;
 - dozownik próbki i detektor: 130°C.
- Detekcja**: płomieniowo-jonizacyjna z metanizerem.

Wprowadzenie: dozownik pętlowy.

Dostosować wprowadzane objętości i warunki pracy tak, aby na chromatogramie gazu porównawczego wysokość pików tlenu węgla wynosiła co najmniej 35% pełnej skali rejestratora.

Wartość graniczna:

- tlenek węgla: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie gazu porównawczego (5 µL/L).

Tlenek azotu i dwutlenek azotu: łącznie nie więcej niż 2 µL/L w fazie gazowej i w fazie ciekłej, oznaczyć z użyciem analizatora chemiluminescencji (2.5.26).

Gaz badany. Substancja badana.

Gaz porównawczy (a). Podtlenek azotu OD.

Gaz porównawczy (b). Mieszanina zawierająca 2 µL/L tlenu azotu OD w azocie OD1.

Wykalibrować aparat i ustawić czułość, używając gazów porównawczych (a) i (b). Zmierzyć zawartość tlenu azotu i dwutlenku azotu, oddzielnie badając próbki pobrane z fazy gazowej i z fazy ciekłej gazu badanego.

Pomnożyć otrzymany wynik przez współczynnik korekcyjny na wygaszanie, w celu skorygowania wpływu wygaszania na odpowiedź analizatora, spowodowanego efektem matrycy podtlenku azotu.

Współczynnik korekcyjny na wygaszanie jest wyznaczany przez zastosowanie znanej mieszaniny porównawczej tlenu azotu w podtlenku azotu i przez porównanie rzeczywistej zawartości z zawartością wskazywaną przez analizator, który był wykalibrowany mieszaniną porównawczą NO/N₂.

Współczynnik korekcyjny = $\frac{\text{rzeczywista zawartość tlenu azotu na wygaszanie}}{\text{wskazywana zawartość tlenu azotu}}$

Woda: nie więcej niż 67 µL/L, oznaczyć z użyciem higrometru elektrolitycznego (2.5.28).

Zawartość. Analizator podczuwieni (2.5.24).

Gaz badany. Substancja badana. Musi być przefiltrowana, aby uniknąć zjawiska rozpraszania światła.

Gaz porównawczy (a). Podtlenek azotu OD.

Gaz porównawczy (b). Mieszanina zawierająca 5,0% (V/V) azotu OD1 i 95,0% (V/V) podtlenku azotu OD.

DEFINICJA

1-(2-Chloroetylo)-3-cykloheksylo-1-nitrozomocznik.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: żółty, krystaliczny proszek.

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

Wykonać badania chroniąc od światła i przygotować wszystkie roztwory bezpośrednio przed użyciem.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: lomustyna CSP.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy fosforanowy. Rozpuścić 1,36 g diwodorofosforanu potasu OD w 900 mL wody OD, doprowadzić rozcieńczonym kwasem fosforowym OD do pH 3,0 i uzupełnić wodą OD do 1000 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w acetonitrylu OD1 i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5,0 mg dicykloheksylo-mocznika OD (zanieczyszczenie C) w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu acetonitrylem OD1 do 50,0 mL. Zmieszać 1,0 mL tego roztworu i 1,0 mL roztworu badanego.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego acetonitrylem OD1 do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu acetonitrylem OD1 do 10,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 40°C.
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: acetonitryl OD1, roztwór buforowy fosforanowy (20:80 V/V);
- faza ruchoma B: roztwór buforowy fosforanowy, acetonitryl OD1 (24:76 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 2	75	25
2 - 17	75 → 40	25 → 60
17 - 34	40 → 30	60 → 70
34 - 42	30	70

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 205 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

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

Retencja względna w porównaniu z lomustyną (czas retencji = ok. 23 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia C i lomustyny.

Obliczenie procentowych zawartości:

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

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,2%;
- próg wykazywania: 0,05%.

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 500 µg/g.

Rozpuścić 0,24 g substancji badanej w 4 mL metanolu OD i dodać 20 mL wody OD. Pozostawić 20 min i przesączyć. Do 10 mL przesączu dodać 5 mL metanolu OD. Przygotowując wzorzec, zastąpić 5 mL wody OD 5 mL metanolu OD.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 1,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 24 h w eksykatorze nad pentatlenkiem difosforu OD, pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w ok. 3 mL etanolu (96%) OD, dodać 20 mL roztworu wodorotlenku potasu OD (200 g/L) i utrzymywać 2 h we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Dodać 75 mL wody OD i 4 mL kwasu azotowego OD. Ochłodzić i miareczkować roztworem azotanu srebra (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20). Wykonać ślełą próbę.

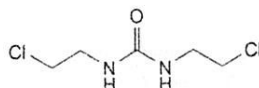
1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 23,37 mg lomustyny (C₉H₁₆ClN₃O₂).

PRZECHOWYWANIE

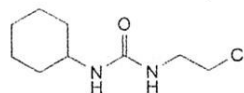
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

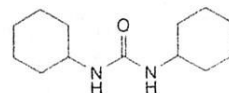
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



A. 1,3-bis(2-chloroetylo)mocznik,



B. 1-(2-chloroetylo)-3-cykloheksylo-mocznik,



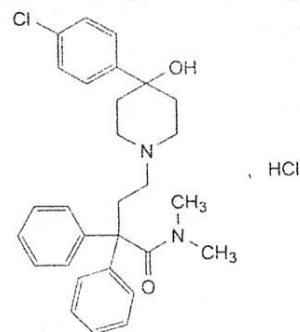
C. 1,3-dicykloheksylo-mocznik.

01/2008:0929
zmieniona (7.0)

LOPERAMIDI HYDROCHLORIDUM

Loperamidu chlorowodorek

Loperamide hydrochloride; Lopéramide (chlorhydrate de)



C₂₉H₃₄Cl₂N₂O₂
[34552-83-5]

m.cz. 513,5

DEFINICJA

4-[4-(4-Chlorofenyl)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-N,N-dimetylo-2,2-difenyllobutanamidu chlorowoderek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowoderek loperamidu CSP

Jeżeli otrzymane widma wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w jak najmniejszej objętości chloru metylenu OD, odparować do sucha i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10,0 mg chlorowodoru loperamidu do przydatności układu CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego metanolem OD do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu metanolem OD do 25,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,10 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, deaktywowany dla zasad OD (3 µm);
- temperatura: 35°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: roztwór wodorosiarczany tetrabutylamoniowego OD1 (17,0 g/L);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 15	90 → 30	10 → 70
15 – 17	30	70

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 1,5, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pik zanieczyszczenia G i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pik zanieczyszczenia H;
- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 1,5, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pik zanieczyszczenia E i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pik zanieczyszczenia A;
- otrzymany chromatogram jest zgodny z chromatogramem dostarczonym z chlorowodorkiem loperamidu do przydatności układu CSP.

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 1,3; zanieczyszczenie D = 1,7;

- zanieczyszczenia A, B, C, D, E, F, G, H: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

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

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,400 g substancji badanej w 50 mL etanolu (96%) OD i dodać 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

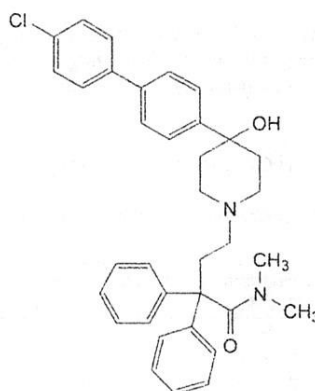
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 51,35 mg chlorowodoru loperamidu ($C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$).

PRZECHOWYWANIE

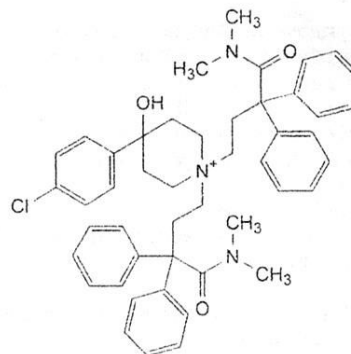
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

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



A. 4-[4-(4'-chlorodifenyl-4-ylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-N,N-dimetylo-2,2-difenyllobutanamidu,

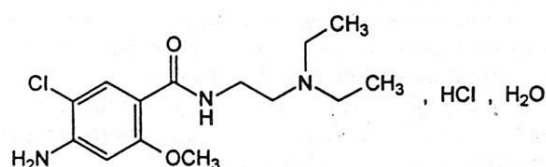


B. 4-(4-chlorofenyl)-1,1-bis[4-(dimetyloamino)-4-okso-3,3-difenyllobutylo]-4-hydroksypiperydynium,

METOCLOPRAMIDI HYDROCHLORIDUM METOKLOPRAMIDU CHLOROWODOREK

Metoclopramide hydrochloride, Métoclopramide (chlorhydrate de)

Nazwa chemiczna: 2-Metoksy-4-amino-5-chloro-N-(2-dietyloaminoetylo)benzamid, chlorowodorek, jednowodny



$C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

m.c. 354,28

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

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

Temperatura topnienia od 181°C do 185°C (str. 53^l).

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

pH roztworu substancji o stężeniu 10 mg/ml od 5,0 do 7,0 (str. 58^l).

Widma absorpcyjne

1. Roztwór w kwasie solnym (0,36 g/l) OD, zawierający 1 mg substancji w 100,0 ml, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu wykazuje maksima przy ok. 273 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 400) i ok. 309 nm ($a_{1\text{cm}}^{1\%}$ wynosi ok. 338) (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 2 mg substancji w 10 ml wody, dodać 1 ml kwasu solnego (36 g/l) OD, 1 ml roztworu azotynu sodu (7 g/l) OD i zmieszać, po 2 min dodać 1 ml roztworu sulfaminianu amonowego (5 g/l) OD i po następnych 2 min 0,5 ml etanolowego roztworu dichlorowodoru N-(1-naftylo)-etylenodiaminy OD (4 g/l) OD; powstaje fioletowe zabarwienie roztworu.

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

Czystość

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

2. Wody nie mniej niż 4,5% i nie więcej niż 5,5%; do wykonania oznaczenia odczynnikami K. Fischera OD użyć ok. 0,5 g substancji (str. 47^{ll}).

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

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

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy GF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: chloroform OD – metanol OD – wodorotlenek amonowy (227 g/l) OD (60:10:1)

Nanieść po 10 µl roztworów substancji w etanolu (760 g/l) OD o stężeniach: 10 mg/ml (roztwór A) i 50 µg/ml (roztwór A₁). Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej i obejrzeć w nadfiolecie (254 nm). W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamą główną, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plama na chromatogramie roztworu A₁ (0,5%).

Zawartość

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 10 ml roztworu octanu rtęci(II) OD i 2 ml bezwodnika kwasu octowego OD i pozostawić roztwór w zamkniętej kolbie; po 3 h dodać 50 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, 0,2 ml roztworu 1-naftolobenzenu OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

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

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 33,63 mg bezwodnego chlorowodoru metoklopramidu ($C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Należy do wykazu B.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwwymiotne, przyspieszające perystaltykę.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,01	0,03
Domięśniowo, dożylnie	0,01	0,03
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,06
Domięśniowo, dożylnie	0,02	0,06

Uwaga odnośnie oznaczania zawartości :

Preparat zawiera 1 cząsteczkę wody krystalizacyjnej, którą wiąże się stosunkowo małą ilością bezwodnika kwasu octowego. Proces ten wymaga odpowiedniego czasu.

METOCLOPRAMIDI HYDROCHLORIDI INIECTIO ROZTWÓR CHLOROWODORKU METOKLOPRAMIDU DO WSTRZYKIWAŃ

Preparat jest jałowym roztworem chlorowodorku metoklopramidu w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość chlorowodorku metoklopramidu ($C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$ – m.c.z. 336,26) 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, przezroczysty płyn.

pH preparatu od 3,0 do 5,0 (str. 58^I).

Zawartość

Do kolby miarowej poj. 50 ml odmierzyć dokładnie objętość preparatu odpowiadającą ok. 5 mg chlorowodorku metoklopramidu i uzupełnić kwasem solnym (3,6 g/l) OD. Uzupełnić 5,0 ml roztworu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 309 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku metoklopramidu ($C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$) w preparacie, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 338$.

Jałowość

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

Endotoksyny bakteryjne – pirogeny

Badanie wykonać testem LAL wg monografii „Badanie obecności endotoksyn bakteryjnych” (str. 126^{II}); zawartość endotoksyn bakteryjnych nie powinna być większa niż 2,5 IU/mg chlorowodorku metoklopramidu (str. 111^{II}, tabela 81).

Przechowywanie. Chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwwymiotne; przyspieszające perystaltykę.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Domięśniowo, dożylnie	0,01	0,03
Dawki maksymalne		
Domięśniowo, dożylnie	0,02	0,06

METOCLOPRAMIDI HYDROCHLORIDI TABULETTAE TABLETKI CHLOROWODORKU METOKLOPRAMIDU

Preparatem są tabletki z chlorowodorkiem metoklopramidu ($C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$ – m.c.z. 336,26), 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}).

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tabulettarum* (str. 185^I), w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 50/min, stosując 900 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie wg „Zawartość”. Obliczyć zawartość chlorowodorku metoklopramidu ($C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$).

Wartość Q po 30 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. 10 mg chlorowodorku metoklopramidu, wytrząsać 45 min z 60 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 5,0 ml przesącza kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 50,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 309 nm.

Obliczyć zawartość chlorowodorku metoklopramidu ($C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$) w tabletkach, przyjmując absorbowalność $a_{1\text{cm}}^{1\%} = 338$.

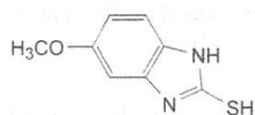
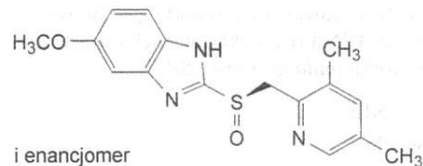
Czystość mikrobiologiczna

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

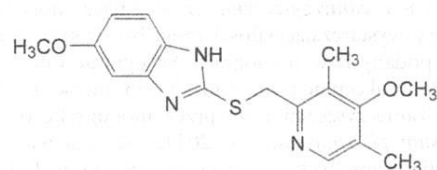
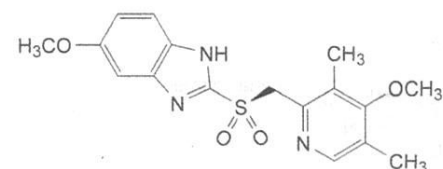
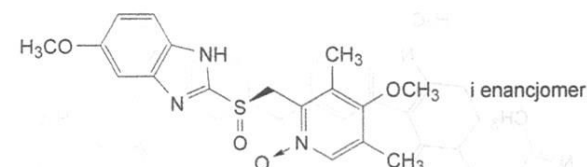
Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwwymiotne; przyspieszające perystaltykę.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,01	0,03
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,02	0,06

A. 5-metoksy-1*H*-benzimidazol-2-tiol,

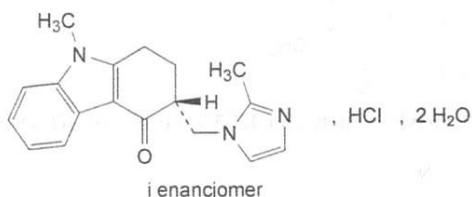
i enancjomer

B. 2-[(*RS*)-[(3,5-dimetylopirydyn-2-yl)metylo]sulfinylo]-5-metoksy-1*H*-benzimidazol,C. 5-metoksy-2-[[[(4-metoksy-3,5-dimetylopirydyn-2-yl)metylo]sulfanylo]-1*H*-benzimidazol (ufiprazol),D. 5-metoksy-2-[[[(4-metoksy-3,5-dimetylopirydyn-2-yl)metylo]sulfonylo]-1*H*-benzimidazol (sulfon omeprazolu),E. 4-metoksy-2-[[[(*RS*)-(5-metoksy-1*H*-benzimidazol-2-ilo)sulfinylo]metylo]-3,5-dimetylopirydyny 1-tlenek.07/2011:2016
zmieniona (7.4)

ONDANSETRONI HYDROCHLORIDUM DIHYDRICUM

Ondansetronu chlorowodorek dwuwodny

Ondansetron hydrochloride dihydrate; Ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté



i enancjomer

$C_{18}H_{20}ClN_3O \cdot 2H_2O$
[103639-04-9]

m.cz. 365,9

DEFINICJA

(3*RS*)-9-Metylo-3-[(2-metylo-1*H*-imidazol-1-ilo)metylo]-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-karbazol-4-onu chlorowodorek, dwuwodny.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: dwuwodny chlorowodorek ondansetronu CSP.

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

BADANIA

Zanieczyszczenie B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Mieszanina rozpuszczalników: stężony wodorotlenek amonowy OD, etanol (96%) OD, metanol OD (0,5:100:100 V/V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,125 g substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 12,5 mg ondansetronu do przydatności układu TLC CSP (zawierającego zanieczyszczenia A i B) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 1,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 100 mL. Uzupełnić 4,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

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

Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD, metanol OD, octan etylu OD, chlorek metylenu OD (2:40:50:90 V/V/V/V).

Naniesienie: 20 µL.

Rozwijanie: na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obojętne w nadfiolecie przy 254 nm.

Współczynniki opóźnienia: zanieczyszczenie A = ok. 0,3; zanieczyszczenie B = ok. 0,4; ondansetron = ok. 0,6.

Przydatność układu: chromatogram roztworu porównawczego (a) wykazuje 3 wyraźnie rozdzielone plamy.

Wartość graniczna:

– zanieczyszczenie B: plama zanieczyszczenia B na chromatogramie roztworu badanego nie jest intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,4%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór badany (b). Rozpuścić 90,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego (a) fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg ondansetronu zanieczyszczenia E CSP i 5 mg ondansetronu zanieczyszczenia A CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5 mg ondansetronu do przydatności układu LC CSP (zawierającego zanieczyszczenia C i D) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5,0 mg ondansetronu zanieczyszczenia D CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Rozpuścić 90,0 mg dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (f). Rozpuścić 5,0 mg ondansetronu zanieczyszczenia F CSP i 5 mg ondansetronu zanieczyszczenia G CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (g). Do 1,0 mL roztworu porównawczego (b) dodać 1,0 mL roztworu porównawczego (f) i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami nitrylowymi OD (5 µm), powierzchnia właściwa 220 m²/g, wielkość porów 8 nm.

Faza ruchoma: zmieszać 20 objętości acetonitrylu OD1 i 80 objętości roztworu jednowodnego diwodorofosforanu sodu OD (2,8 g/L), uprzednio doprowadzonego roztworem wodorotlenku sodu OD (40 g/L) do pH 5,4.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 216 nm.

Wprowadzenie: 20 µL roztworu badanego (a) i roztworów porównawczych (a), (b), (c), (d), (f) i (g).

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

Identyfikacja zanieczyszczeń:

- do identyfikacji pików zanieczyszczeń C i D użyć chromatogramu dostarczonego z ondansetronem do przydatności układu LC CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c);
- do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i E użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b);
- do identyfikacji pików zanieczyszczeń F i G użyć chromatogramu roztworu porównawczego (f).

Retencja względna w porównaniu z ondansetronem (czas retencji = ok. 18 min): zanieczyszczenie E = ok. 0,17; zanieczyszczenie F = ok. 0,20 (E i F mogą być wymywane razem); zanieczyszczenie C = ok. 0,35; zanieczyszczenie D = ok. 0,45; zanieczyszczenie A = ok. 0,80; zanieczyszczenie G = ok. 0,89 (A i G mogą być wymywane razem lub w odwrotnej kolejności).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

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

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia C pomnożyć przez 0,6;
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- zanieczyszczenie D: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,15%);
- suma zanieczyszczeń A i G: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- suma zanieczyszczeń E i F: nie więcej niż suma powierzchni odpowiadających pików na chromatogramie roztworu porównawczego (g) (0,2%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,4%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Woda (2.5.12): od 9,0% do 10,5%; do wykonania badania użyć 0,200 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

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

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

Obliczyć procentową zawartość bezwodnego chlorowodoru ondansetronu (C₁₈H₂₀ClN₃O) z deklarowanej zawartości dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu CSP.

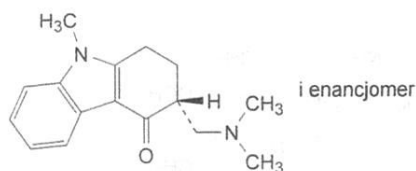
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

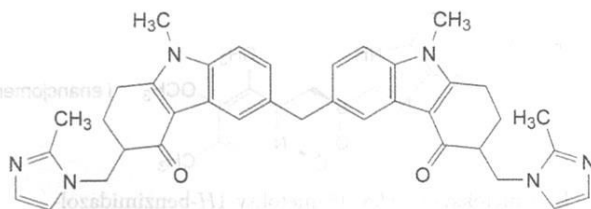
ZANIECZYSZCZENIA

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

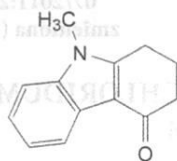
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



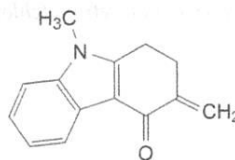
A. (3RS)-3-[(dimetyloamino)metylo]-9-metylo-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-on,



B. 6,6'-metylenobis[(3RS)-9-metylo-3-[(2-metylo-1H-imidazol-1-ilo)metylo]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-on],



C. 9-metylo-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-on,



D. 9-metylo-3-metyleno-1,2,3,9-tetrahydro-4H-karbazol-4-on,



E. 1H-imidazol,

Roztwór porównawczy (d). Do 1 mL roztworu porównawczego (b), dodać 1 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 100 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: zmieszać 200 mL wody OD z 0,2 mL trietyloaminy OD. Doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 4,0 i dodać 800 mL acetonitrylu OD.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji triheksyfenidylu.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (d):

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami triheksyfenidylu i zanieczyszczenia A.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,5%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,02%).

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

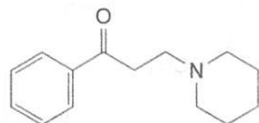
Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

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

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 33,79 mg chlorowodoru triheksyfenidylu (C₂₀H₃₂ClNO).

ZANIECZYSZCZENIA



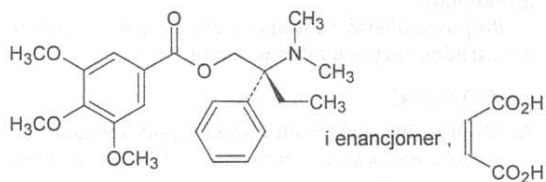
A. 1-fenylo-3-(piperydyn-1-ylo)propan-1-on.

01/2017:2182

TRIMEBUTINI MALEAS

Trimebutyny maleinian

Trimebutine maleate; Trimébutine (maléate de)



C₂₆H₃₃NO₉
[34140-59-5]

m.cz. 503,5

DEFINICJA

(2RS)-2-(Dimetyloamino)-2-fenylobutylo 3,4,5-trimetoksybenzoesan (Z)-butenodan.

Zawartość: od 99,0% do 101,5% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 133°C.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: maleinian trimebutyny CSP.

BADANIA

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

Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w acetonie OD, poddać ultradźwiękom i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników. Rozpuścić 0,24 g bezwodnego diwodorofosforanu sodu OD w 180 mL wody OD i doprowadzić rozcieńczonym kwasem fosforowym OD do pH 2,5; uzupełnić wodą OD do 200 mL. Dodać 50 mL acetonitrylu OD i zmieszać.

Roztwór badany. Rozpuścić 10 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 5 mg 3,4,5-trimetoksybenzoetanu metylu OD (zanieczyszczenie C) w 10,0 mL mieszaniny rozpuszczalników. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu, mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić zawartość fiołki z trimebutyną do przydatności układu CSP (zawierającą zanieczyszczenia D i E) w 1,0 mL roztworu porównawczego (b).

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: rozpuścić 3,6 g bezwodnego diwodorofosforanu sodu OD w 990 mL wody OD i doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 3,0; uzupełnić wodą OD do 1000 mL;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD1;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 3	78	22
3 – 6,5	78 → 65	22 → 35
6,5 – 15	65 → 60	35 → 40
15 – 35	60	40

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń C, D i E użyć chromatogramu dostarczonego z trimebutyną do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Retencja względna w porównaniu z trimebutyną (czas retencji = ok. 12 min): kwas maleinowy = ok. 0,17; zanieczyszczenie E = ok. 0,9; zanieczyszczenie D = ok. 1,3; zanieczyszczenie C = ok. 1,4.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń D i C;
 - stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 10, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pik zanieczyszczenia E i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pik trimebutyny.
- Wartości graniczne:
- zanieczyszczenie E: nie więcej niż 6-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,6%);
 - zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
 - suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 10-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (1,0%);
 - wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%), pominąć pik kwasu maleinowego.

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

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

ZAWARTOŚĆ

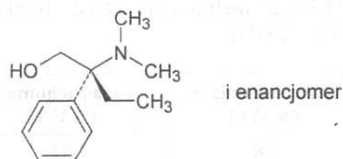
Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w 50 mL bezwodnego kwasu octowego OD. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 50,35 mg maleinianu trimebutyny ($C_{26}H_{33}NO_9$).

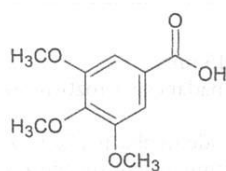
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: E.

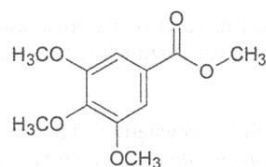
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



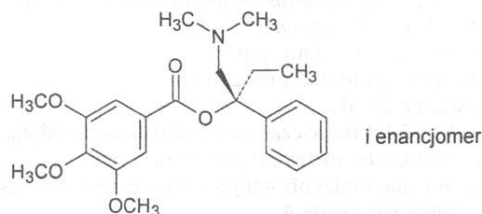
A. (2RS)-2-(dimetyloamino)-2-fenylbutanol,



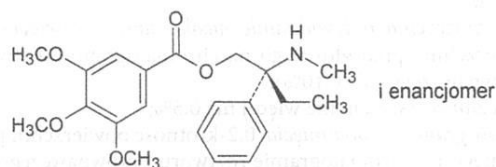
B. kwas 3,4,5-trimetoksybenzoesowy,



C. metylu 3,4,5-trimetoksybenzoesan,



D. (1RS)-1-[(dimetyloamino)metylo]-1-fenylpropylu 3,4,5-trimetoksybenzoesan,



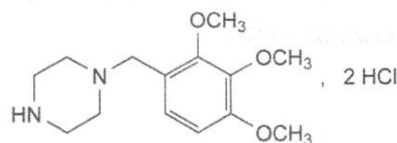
E. (2RS)-2-(metyloamino)-2-fenylbutylu 3,4,5-trimetoksybenzoesan.

01/2008:1741
zmieniona (6.0)

TRIMETAZIDINI DIHYDROCHLORIDUM

Trimetazydyny dichlorowodorek

Trimetazidine dihydrochloride; Trimétazidine (dichlorhydrate de)



$C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$
[13171-25-0]

m.cz. 339,3

DEFINICJA

1-(2,3,4-Trimetoksybenzyl)piperazyny dichlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. dichlorowodoru trimetazydyny.

B. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 5 mL wody OD. 2 mL roztworu wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).