

Wyniki A: plama główna na każdym chromatogramie rozтворów badanych wykazuje położenie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie odpowiedniego roztworu porównawczego.

Detekcja B: spryskać etanolem roztworem kwasu siarkowego OD. Ogrzewać 10 min w temp. 120°C lub do pojawienia się plam. Pozostawić do ochłodzenia. Obejrzyć w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.

Wyniki B: plama główna na chromatogramach roztworów badanych wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie odpowiedniego roztworu porównawczego. Plama główna na chromatogramach roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (b) wykazuje wartość R_f znacznie wyższą niż plama główna na chromatogramach roztworu badanego (a) i roztworu porównawczego (a).

D. Dodać ok. 2 mg substancji badanej do 2 mL kwasu siarkowego OD i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 5 min pojawia się intensywne brumatinowoczerwone zabarwienie z zieloną fluorescencją, szczególnie intensywną, kiedy jest oglądana w nadfiolecie przy 365 nm. Dodać ten roztwór do 10 mL wody OD i wymieszać. Zabarwienie blednie, a roztwór pozostaje przezroczysty. Fluorescencja w nadfiolecie nie znika.

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1).

Rozpuścić 0,10 g substancji badanej w 5 mL roztworu wodorowęglanu sodu OD.

Skreślalność optyczna właściwa (2.2.7): od +147 do +153 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w mieszaninie równych objętości acetonitrylu OD i wody OD, i uzupełnić taką samą mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg wodorobursztynianu hydrokortyzonu CSP i 2 mg deksametazonu CSP w 50 mL acetonitrylu OD, następnie uzupełnić wodą OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego mieszaniną równych objętości acetonitrylu OD i wody OD do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: zmieszać, w kolbie miarowej poj. 1000 mL, 330 mL acetonitrylu OD z 600 mL wody OD i 1,0 mL kwasu fosforowego OD, pozostawić do zrównowżenia; uzupełnić wodą OD do 1000 mL i ponownie wymieszać.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Równoważenie: ok. 30 min fazą ruchomą.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji wodorobursztynianu hydrokortyzonu.

Czas retencji: deksametazon = ok. 12,5 min; wodorobursztynian hydrokortyzonu = ok. 15 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami deksametazonu i wodorobursztynianu hydrokortyzonu; jeżeli to konieczne, dostosować stężenie acetonitrylu w fazie ruchomej.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);

- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,75-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,75%);

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

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

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu etanolem (96%) OD do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 241,5 nm.

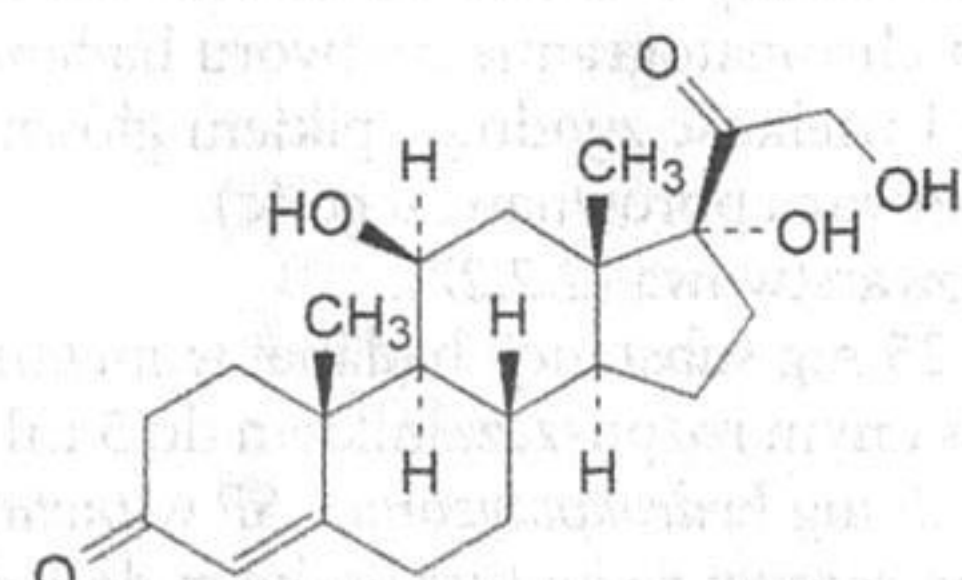
Obliczyć zawartość wodorobursztynianu hydrokortyzonu ($C_{25}H_{34}O_8$) przyjmując absorbancję właściwą równą 353.

PRZECHOWYWANIE

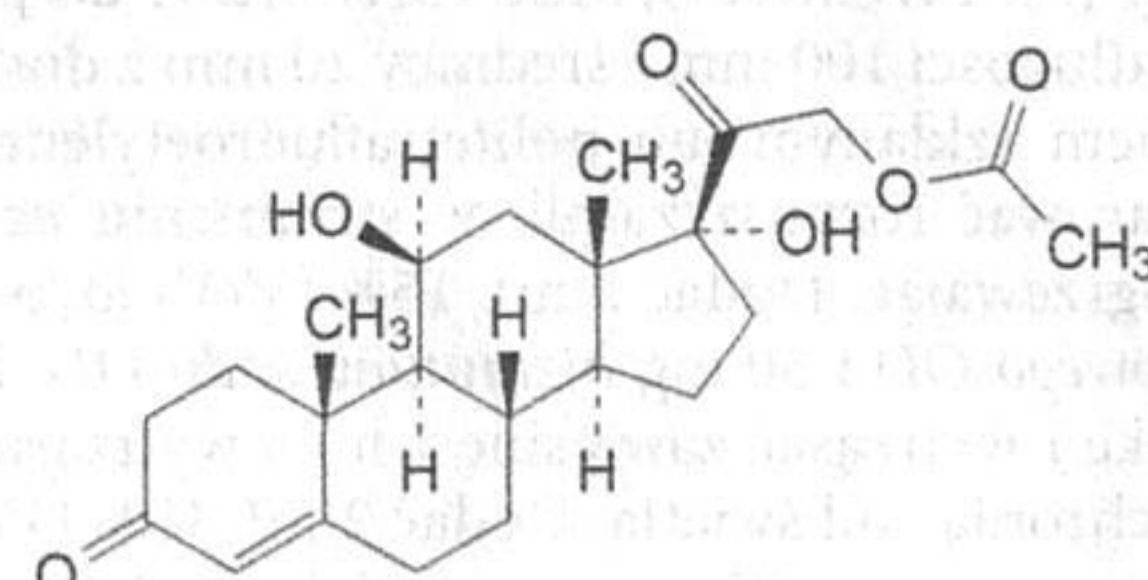
W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.



A. 11β,17,21-trihydroxypregn-4-eno-3,20-dion (hydrokortyzon),



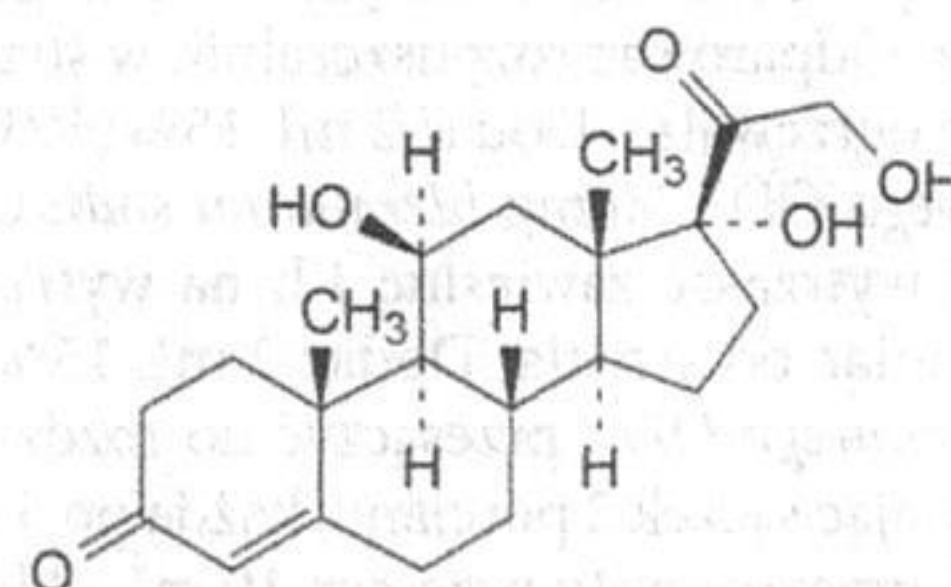
B. 11β,17-dihydroksy-3,20-dioksopregn-4-en-21-ylu octan (hydrokortyzonu octan).

01/2011:0335

HYDROCORTISONUM

Hydrokortyzon

Hydrocortisone*



$C_{21}H_{30}O_5$
[50-23-7]

m.cz. 362,5

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

DEFINICJA

11 β ,17,21-Trihydroksypregn-4-eno-3,20-dion.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: hydrokortyzon CSP.

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

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

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (c).

Wyniki: pik główny na chromatogramie roztworu badanego wykazuje czas retencji i wielkość zgodną z pikiem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (c).

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

Roztwór B. Rozpuścić 25 mg hydrokortyzonu CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Roztwór badany (a). Uzupełnić 2 mL roztworu A chlorkiem metylenu OD do 10 mL.

Roztwór badany (b). Przenieść 0,4 mL roztworu A do próbówki szklanej długości 100 mm i średnicy 20 mm z doszlifowanym korkiem szklanym lub politetrafluoroetylenową nakrętką. Odparować rozpuszczalnik w strumieniu azotu OD, łagodnie ogrzewając. Dodać 2 mL 15% (V/V) lodowatego kwasu octowego OD i 50 mg bizmutanu sodu OD. Zamknąć próbkę i wytrząsać zawiesinę 1 h na wytrząsarce mechanicznej, chroniąc od światła. Dodać 2 mL 15% (V/V) lodowatego kwasu octowego OD i przesączyć do rozdzielacza poj. 50 mL, przemywając sączek 2 porcjami, każda po 5 mL wody OD. Wytrząsnąć przezroczysty przesącz 10 mL chlorku metylenu OD. Przemyć warstwę organiczną 5 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM i następnie 2 porcjami, każda po 5 mL wody OD. Osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 2 mL roztworu B chlorkiem metylenu OD do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Przenieść 0,4 mL roztworu B do próbówki szklanej długości 100 mm i średnicy 20 mm z doszlifowanym korkiem szklanym lub politetrafluoroetylenową nakrętką. Odparować rozpuszczalnik w strumieniu azotu OD, łagodnie ogrzewając. Dodać 2 mL 15% (V/V) lodowatego kwasu octowego OD i 50 mg bizmutanu sodu OD. Zamknąć próbkę i wytrząsać zawiesinę 1 h na wytrząsarce mechanicznej, chroniąc od światła. Dodać 2 mL 15% (V/V) lodowatego kwasu octowego OD i przesączyć do rozdzielacza poj. 50 mL, przemywając sączek 2 porcjami, każda po 5 mL wody OD. Wytrząsnąć przezroczysty przesącz 10 mL chlorku metylenu OD. Przemyć warstwę organiczną 5 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM i następnie 2 porcjami, każda po 5 mL wody OD. Osuszyć bezwodnym siarczanem sodu OD.

Płytki: płytka TLC z żelem krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma A: dodać mieszaninę 1,2 objętości wody OD i 8 objętości metanolu OD do mieszaniny 15 objętości eteru etylowego OD i 77 objętości chlorku metylenu OD.

Faza ruchoma B: butanol OD nasycony wodą OD, toluen OD, eter etylowy OD (5:15:80 V/V/V).

Naniesienie: 5 μ L roztworu badanego (a) i roztworu porównawczego (a), 25 μ L roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (b), nanosząc 2 ostatnie roztwory małymi porcjami, aby otrzymać małe plamy.

Rozwijanie: na odległość 15 cm fazą ruchomą A i następnie na odległość 15 cm fazą ruchomą B.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja A: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

Wyniki A: plama główna na każdym chromatogramie roztworów badanych (a) i (b) wykazuje położenie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie odpowiadającego roztworu porównawczego.

Detekcja B: spryskać etanolem roztworem kwasu siarkowego OD i ogrzewać 10 min w temp. 120°C lub do pojawienia się plam; pozostawić do ochłodzenia; obejrzyć w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.

Wyniki B: plama główna na każdym chromatogramie roztworów badanych (a) i (b) wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie odpowiadającego roztworu porównawczego; plamy główne na chromatogramach roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (b) wykazują znacznie wyższe wartości R_F niż plamy główne na chromatogramach roztworu badanego (a) i roztworu porównawczego (a).

D. Dodać ok. 2 mg substancji badanej do 2 mL kwasu siarkowego OD i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 5 min powstaje intensywne brunatnawoczerwone zabarwienie z zieloną fluorescencją, która jest najbardziej intensywna, kiedy jest oglądana w nadfiolecie przy 365 nm. Dodać roztwór do 10 mL wody OD i wymieszać. Zabarwienie blednie, a roztwór pozostaje przezroczysty. Fluorescencja w nadfiolecie nie znika.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +162 do +168 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w metanolu OD, uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL i poddawać 10 min ultradźwiękom.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników, uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL i poddawać 10 min ultradźwiękom.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 4 mg prednizolonu CSP (zanieczyszczenie A), 2 mg kortyzonu OD (zanieczyszczenie B), 8 mg octanu hydrokortyzonu CSP (zanieczyszczenie C) i 6 mg substancji S Reichsteina OD (zanieczyszczenie F) w 40 mL acetonitrylu OD, i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 0,5 mL tego roztworu roztworem badanym do 5,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2 mg hydrokortyzonu CSP w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników i poddawać 10 min ultradźwiękom.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 2 mg hydrokortyzonu do identyfikacji piku CSP (zawierającego zanieczyszczenia D, E, G, H, I i N) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników i poddawać 10 min ultradźwiękom.

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: woda OD;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 18	74	26
18 – 32	74 → 55	26 → 45
32 – 48	55 → 30	45 → 70

Szybkość przepływu: 0,8 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń D, E, G, H, I i N użyć chromatogramu dostarczonego z hydrokortyzonem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (d); do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B, C i F użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z hydrokortyzonem (czas retencji = ok. 24 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,2; zanieczyszczenie H = ok. 0,3; zanieczyszczenie I = ok. 0,5; zanieczyszczenie G = ok. 0,8; zanieczyszczenie E = ok. 0,86; zanieczyszczenie A = ok. 0,96; zanieczyszczenie B = ok. 1,1; zanieczyszczenie F = ok. 1,4; zanieczyszczenie C = ok. 1,5; zanieczyszczenie N = ok. 1,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

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

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie D = 1,8; zanieczyszczenie E = 2,7;
- zanieczyszczenia C, D, E, I: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);
- zanieczyszczenie G: nie więcej niż 4-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,4%);
- zanieczyszczenie F: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- zanieczyszczenia A, B: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenia H, N: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 20-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (2,0%);
- 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 1,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu etanolem (96%) OD do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 241,5 nm.

Obliczyć zawartość hydrokortyzonu ($C_{21}H_{30}O_5$) przyjmując absorbancję właściwą równą 440.

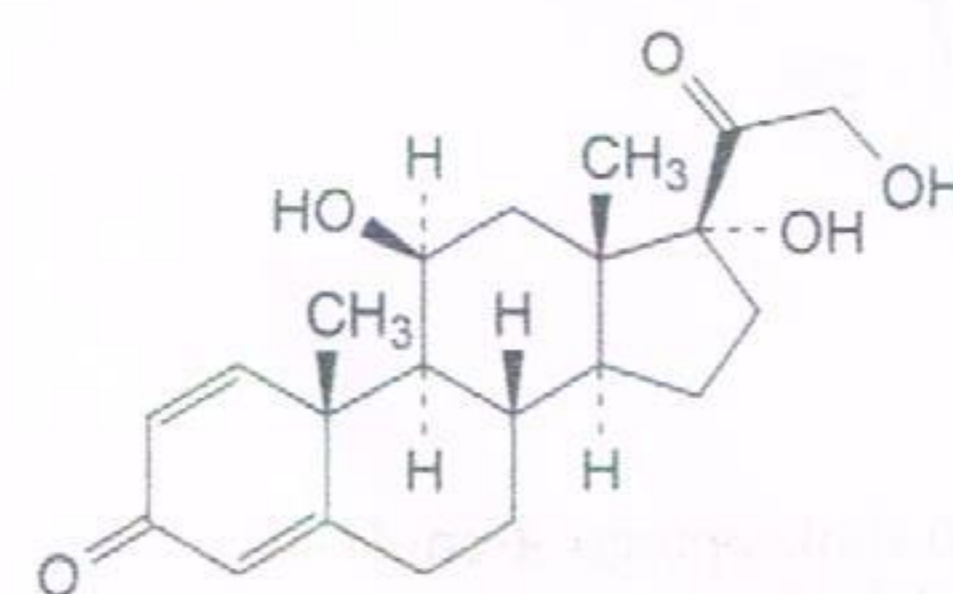
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

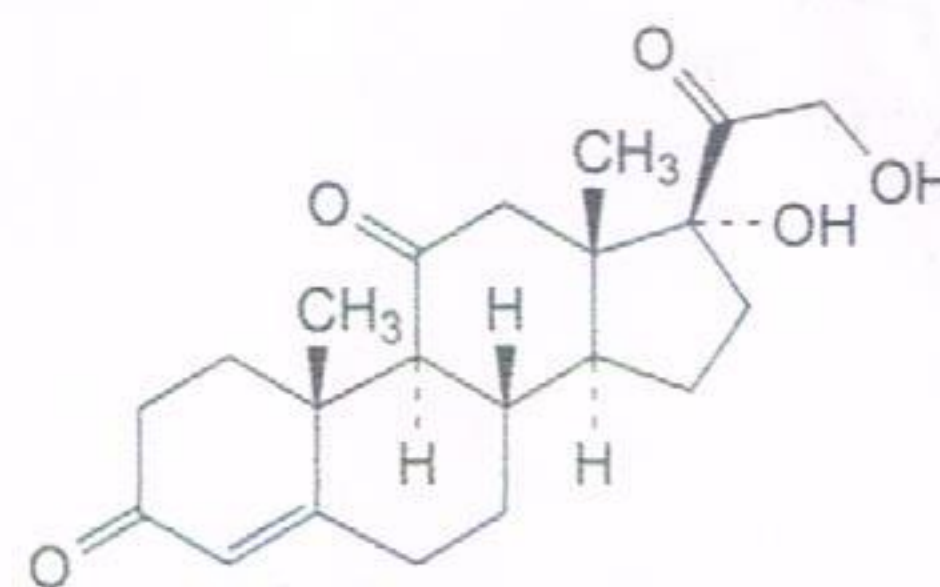
ZANIECZYSZCZENIA

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

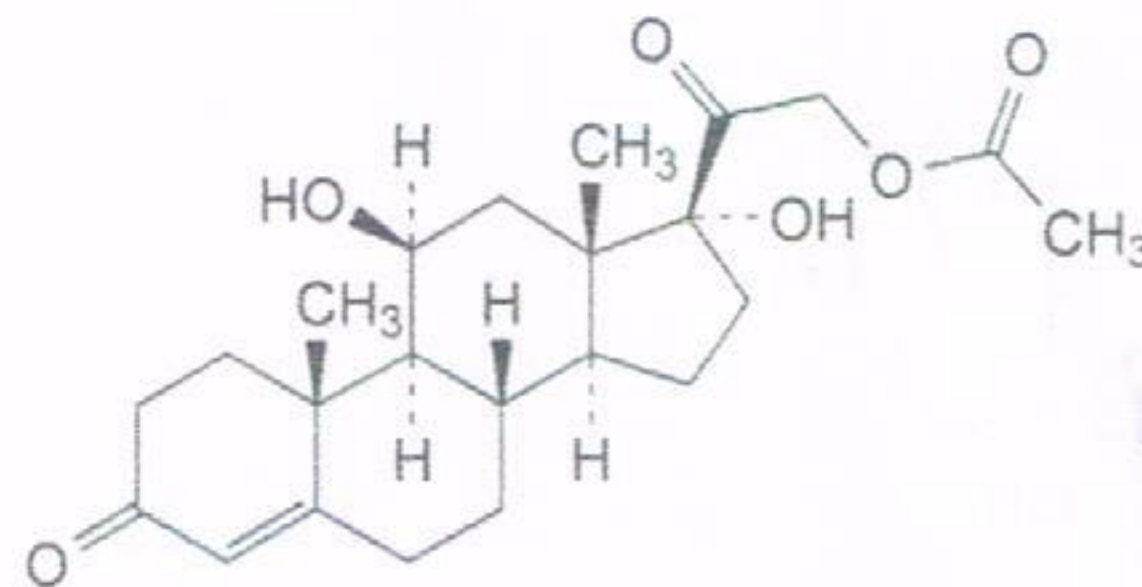
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



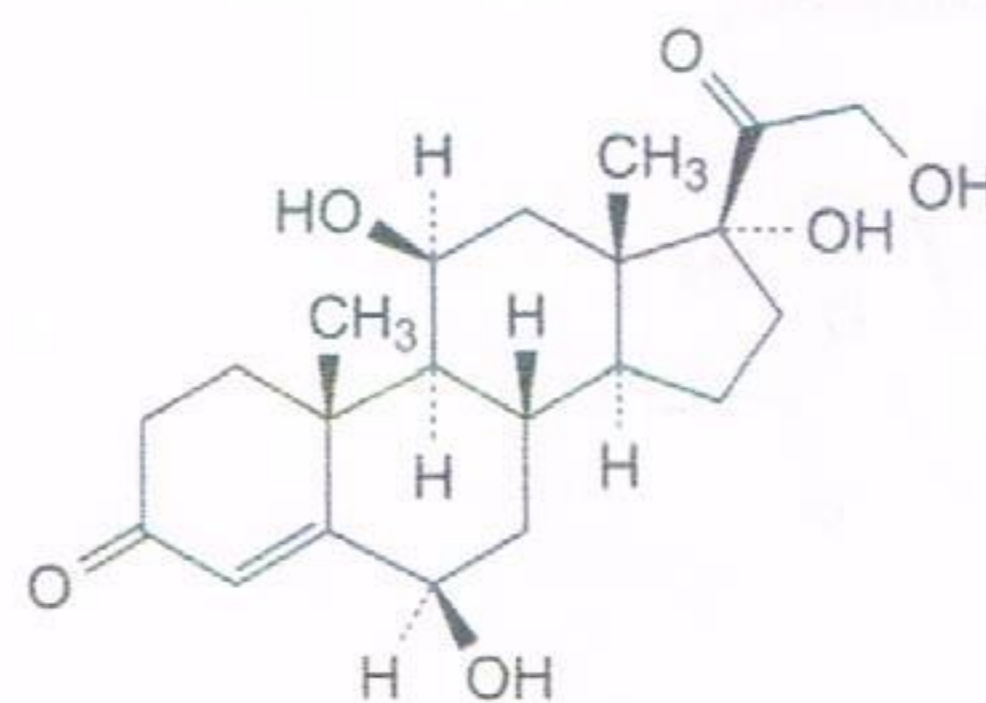
A. 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dieno-3,20-dion (prednizolon),



B. 17,21-dihydroxypregn-4-eno-3,11,20-trion (kortyzon),



C. 11β,17-dihydroxy-3,20-dioksopregn-4-en-21-yl octan (hydrokortyzonu octan),



D. 6β,11β,17,21-tetrahydroxypregn-4-eno-3,20-dion (6β-hydroksyhydrokortyzon),

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

Detekcja B: spryskać etanolem roztworem kwasu siarkowego OD, ogrzewać 10 min w temp. 120°C lub do pojawienia się plam, pozostawić do ochłodzenia; obejrzyć w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.

Wyniki B: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- chromatogram wykazuje 2 plamy, które mogą nie być całkowicie rozdzielone.

D. Do 2 mL kwasu siarkowego OD dodać ok. 2 mg substancji badanej i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 5 min pojawia się intensywne czerwone zabarwienie. Oglądane w nadfiolecie przy 365 nm jest widoczne jako czerwono-brunatna fluorescencja. Roztwór przenieść do 10 mL wody OD i wymieszać. Zabarwienie blednie i powstaje zielonawo-żółta fluorescencja w nadfiolecie przy 365 nm.

E. Do ok. 40 mg substancji badanej dodać 2 mL kwasu siarkowego OD i ogrzewać łagodnie do pojawienia się białych dymów. Dodać kroplami kwas azotowy OD, kontynuować ogrzewanie do odbarwienia roztworu i ochłodzić. Dodać 2 mL wody OD, ogrzewać do ponownego pojawienia się białych dymów, ochłodzić, dodać 10 mL wody OD i zobojętnić rozcieńczonym wodorotlenkiem amonowym OD1 wobec czerwonego papierka lakmusowego OD. Roztwór wykazuje reakcję (a) na sól (2.3.1) i reakcję (b) na fosforany (2.3.1).

BADANIA

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

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

pH (2.2.3): roztworu S od 7,5 do 9,0.

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +94 do +100 (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 62,5 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg prednizolonu fosforanu sodu CSP i 25 mg prednizolonu CSP w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 50,0 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: odważyć do kolby stożkowej poj. 250 mL 1,360 g diwodorofosforanu potasu OD i 0,600 g heksyloaminy OD, wymieszać, pozostawić 10 min, następnie rozpuścić w 185 mL wody OD; dodać 65 mL acetonitrylu OD, wymieszać i przesączyć przez sączek o wielkości porów 0,45 µm.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Równoważenie: ok. 30 min fazą ruchomą.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji prednizolonu fosforanu sodu.

Czasy retencji: prednizolonu fosforan sodu = ok. 6,5 min; prednizolon = ok. 8,5 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,5 pomiędzy pikami prednizolonu fosforanu sodu i prednizolonu; jeżeli to konieczne, zwiększyć stężenie acetonitrylu OD lub wody OD w fazie ruchomej.

Wartości graniczne:

- każde zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (2%) i nie więcej niż 1 pik o powierzchni większej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (1%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,025-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Nieorganiczne fosforany: nie więcej niż 1%.

Rozpuścić 50 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL. Do 10 mL tego roztworu dodać 5 mL odczynnika molibdenowanadowego OD, wymieszać i pozostawić 5 min. Żółte zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie wzorca, przygotowanego w tym samym czasie, w taki sam sposób, używając 10 mL roztworu wzorcowego fosforanów (5 µg PO₄/mL) OD.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 8,0%; do wykonania badania użyć 0,200 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu wodą OD do 250,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum przy 247 nm.

Obliczyć zawartość prednizolonu fosforanu sodu (C₂₁H₂₇Na₂O₈P) przyjmując absorbancję właściwą równą 312.

PRZECHOWYWANIE

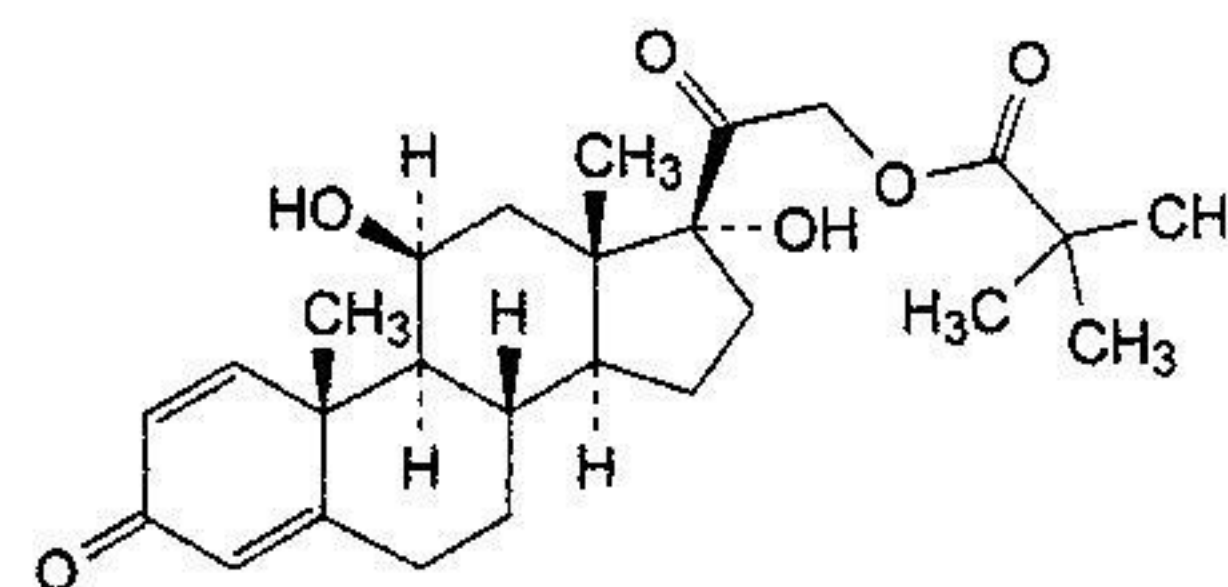
Chronić od światła.

01/2008:0736
zmieniona (6.0)

PREDNISOLONI PIVALAS

Prednizolonu piwalan

Prednisolone pivalate; Prednisolone (pivalate de)



C₂₆H₃₆O₆
[1107-99-9]

m.cz. 444,6

DEFINICJA

11β,17-Dihydroksy-3,20-dioksopregna-1,4-dien-21-ylu 2,2-dimetylopropanian.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok 229°C z rozkładem.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, C.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w *bezwodnym etanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do probówki z doszlifowanym korkiem, dodać 10,0 mL *roztworu fenylodrazyny z kwasem siarkowym OD*, wymieszać i ogrzewać 20 min w łaźni wodnej w temp. 60°C. Natychmiast ochłodzić. Absorbancja (2.2.25) w maksimum przy 415 nm wynosi od 0,20 do 0,30.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: *piwalan prednizolonu CSP*.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w jak najmniejszej objętości *etanolu (96%) OD*, odparować do sucha na łaźni wodnej i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Mieszanina rozpuszczalników: *metanol OD*, *chlerek metylenu OD* (1:9 V/V).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10 mg *piwalanu prednizolonu CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg *octanu prednizolonu CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL. Uzupełnić 5 mL tego roztworu roztworem porównawczym (a) do 10 mL.

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

Faza ruchoma: dodać mieszaninę 1,2 objętości *wody OD* i 8 objętości *metanolu OD* do mieszaniny 15 objętości *eteru etylowego OD* i 77 objętości *chlorku metylenu OD*.

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja A: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

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

Detekcja B: spryskać *etanolem* roztworem *kwasu siarkowego OD*, ogrzewać 10 min w temp. 120°C lub do pojawienia się plam, pozostawić do ochłodzenia; obejrzyć w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.

Wyniki B: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

D. Do 2 mL *kwasu siarkowego OD*, dodać ok. 2 mg substancji badanej i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 5 min pojawia się intensywne czerwone zabarwienie. Oglądane w nadfiolecie przy 365 nm jest widoczne jako czerwono-brunatna fluorescencja. Roztwór przenieść do 10 mL *wody*

OD i wymieszać. Zabarwienie blednie i powstaje zielonawo-żółta fluorescencja widoczna w nadfiolecie przy 365 nm.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +104 do +112 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 62,5 mg substancji badanej w 2 mL mieszaniny 1 objętości *wody OD* i 4 objętości *tetrahydrofuranu OD*, i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg *octanu prednizolonu CSP*, 25 mg *octanu kortyzonu CSP* i 25 mg *piwalanu prednizolonu CSP* w 2 mL mieszaniny 1 objętości *wody OD* i 4 objętości *tetrahydrofuranu OD*, i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 50,0 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 ostrożnie 19 mL *octanu butylu OD* i 37 mL *tetrahydrofuranu OD* i 213 mL *eteru monometylowego glikolu etylenowego OD*, następnie dodać 231 mL *wody OD*; wymieszać, pozostawić 1 h do zrównoważenia i przesączyć przez sączek o wielkości porów 0,45 µm.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Równoważenie: ok. 30 min fazą ruchomą.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 1,5-krotność czasu retencji *piwalanu prednizolonu*.

Czas retencji: *octan prednizolonu* = ok. 3,5 min; *octan kortyzonu* = ok. 4,5 min; *piwalan prednizolonu* = ok. 13 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– **rozdzielczość:** nie mniej niż 2,5 pomiędzy pikami *octanu prednizolonu* i *octanu kortyzonu*; jeżeli to konieczne, dostosować stężenie *wody* w fazie ruchomej.

Wartości graniczne:

– **każde zanieczyszczenie:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (2,0%) i nie więcej niż 1 pik o powierzchni większej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (1,0%);

– **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 1,25-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (2,5%);

– **wartość graniczna pominięcia:** 0,025-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

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

ZAWARTOŚĆ

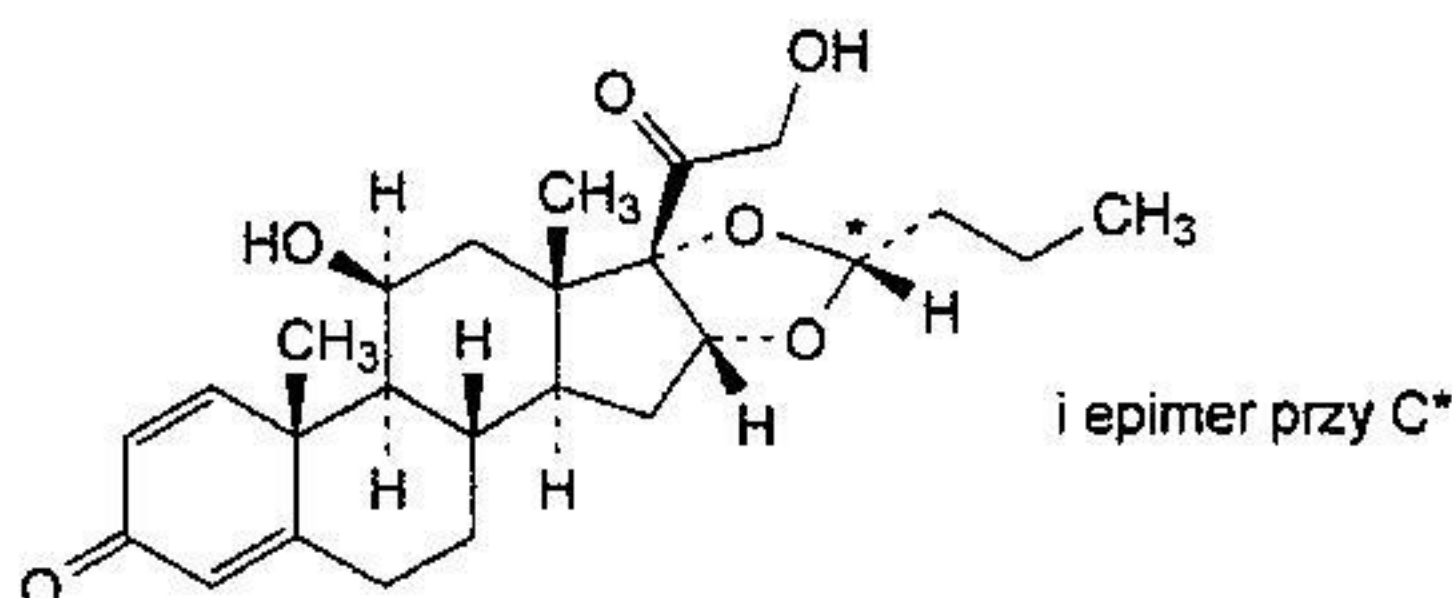
Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w *etanolu (96%) OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu *etanołem (96%) OD* do 250,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum przy 243 nm.

Obliczyć zawartość *piwalanu prednizolonu* ($C_{26}H_{36}O_6$) przyjmując absorbancję właściwą równą 337.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

01/2010:1075

BUDESONIDUM**Budezonid***Budesonide; Budésonide*C₂₅H₃₄O₆
[51333-22-3]

m.cz. 430,5

DEFINICJA

Mieszanina epimerów C-22S (epimer A) i C-22R (epimer B) 16 α ,17-[(1*RS*)-butyлідobis(oksy)]-11 β ,21-dihydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dionu.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A.

Tożsamość druga: B, C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: budezonid CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 25 mg budezonidu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 12,5 mg acetoniidu triamcynolonu CSP w roztworze porównawczym (a) i uzupełnić roztworem porównawczym (a) do 5 mL.

Płytki: płytka TLC z żelą krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: dodać mieszaninę 1,2 objętości wody OD i 8 objętości metanolu OD do mieszaniny 15 objętości eteru etylowego OD i 77 objętości chlorku metylenu OD.

Naniesienie: 5 μ L.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja A: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

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

Detekcja B: spryskać etanolem roztworem kwasu siarkowego OD; ogrzewać w temp. 120°C 10 min lub do pojawienia się plam i pozostawić do ochłodzenia; obejrzyć chromatogramy w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.

Wyniki B: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluores-

scencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

C. Rozpuścić ok. 2 mg substancji badanej w 2 mL kwasu siarkowego OD. W czasie 5 min powstaje żółte zabarwienie. W czasie 30 min zabarwienie zmienia się na brunatne lub czerwono-brunatne. Ostrożnie dodać roztwór do 10 mL wody OD i zmieszać. Zabarwienie zanika, a roztwór pozostaje przezroczysty.

D. Rozpuścić ok. 1 mg substancji badanej w 2 mL roztworu zawierającego 2 g kwasu fosfomolibdenowego OD, rozpuszczonego w mieszaninie 10 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, 15 mL wody OD i 25 mL lodowatego kwasu octowego OD. Ogrzewać 5 min na łaźni wodnej. Chłodzić 10 min w wodzie z lodem i dodać 3 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Roztwór jest niebieski.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Wykonać badanie chroniąc od światła.

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD, roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,2 OD (32:68 V/V).

Roztwór badany (a). Rozpuścić 50 mg substancji badanej w 15 mL acetonitrylu OD i uzupełnić roztworem buforowym fosforanowym o pH 3,2 OD do 50 mL.

Roztwór badany (b). Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w 15 mL acetonitrylu OD i uzupełnić roztworem buforowym fosforanowym o pH 3,2 OD do 50,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg budezonidu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, D, G, K i L) w 1,5 mL acetonitrylu OD i uzupełnić roztworem buforowym fosforanowym o pH 3,2 OD do 5 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 25,0 mg budezonidu CSP w 15 mL acetonitrylu OD i uzupełnić roztworem buforowym fosforanowym o pH 3,2 OD do 50,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (3 μ m);
- temperatura: 50°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: bezwodny etanol OD, acetonitryl OD, roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,2 OD (2:32:68 V/V/V);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD, roztwór buforowy fosforanowy o pH 3,2 OD (50:50 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 38	100	0
38 – 50	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100
50 – 60	0	100

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 240 nm.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, D, G, K i L użyć chromatogramu dostarczonego z budezonidem do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z epimerem B budezonidu (czas retencji = ok. 17 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,1; epi-

mery zanieczyszczenia D = ok. 0,63 i 0,67; zanieczyszczenie L = ok. 0,95; epimery zanieczyszczenia G = ok. 1,2 i 1,3; epimery zanieczyszczenia K = ok. 2,9 i 3,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- *stosunek maksimum do minimum:* nie mniej niż 2,5, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pierwszego z 2 pików zanieczyszczenia G i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików epimeru A budesonidu (drugi z 2 pików głównych); i nie mniej niż 3, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia L i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików epimeru B budesonidu (pierwszy z 2 pików głównych).

Wartości graniczne:

- *współczynniki korekcyjne:* dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie D = 1,8; zanieczyszczenie K = 1,3;
- *zanieczyszczenia A, L:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 2-krotność sumy powierzchni 2 pików epimerów budesonidu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- *zanieczyszczenia D, K:* dla każdego zanieczyszczenia, dla sumy powierzchni pików 2 epimerów, nie więcej niż 2-krotność sumy powierzchni 2 pików epimerów budesonidu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego indywidualnego pików, nie więcej niż suma powierzchni 2 pików epimerów budesonidu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 5-krotność sumy powierzchni 2 pików epimerów budesonidu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,5-krotność sumy powierzchni 2 pików epimerów budesonidu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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

Faza ruchoma:

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 21	100	0
21 – 22	100 → 0	0 → 100
22 – 31	0	100

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

Czas retencji: epimer B budesonidu = ok. 17 min; epimer A budesonidu = ok. 19 min.

Przydatność układu:

- *rozdzielczość:* nie mniej niż 1,5 pomiędzy 2 pikami głównymi (epimery A i B budesonidu) na chromatogramie roztworu porównawczego (c);
- *stosunek maksimum do minimum:* nie mniej niż 3, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia L i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików epimeru B budesonidu (pierwszy z 2 pików głównych) na chromatogramie roztworu porównawczego (b).

Wartość graniczna:

- *epimer A:* od 40,0% do 51,0% sumy powierzchni 2 pików epimerów budesonidu.

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.

ZAWARTOŚĆ

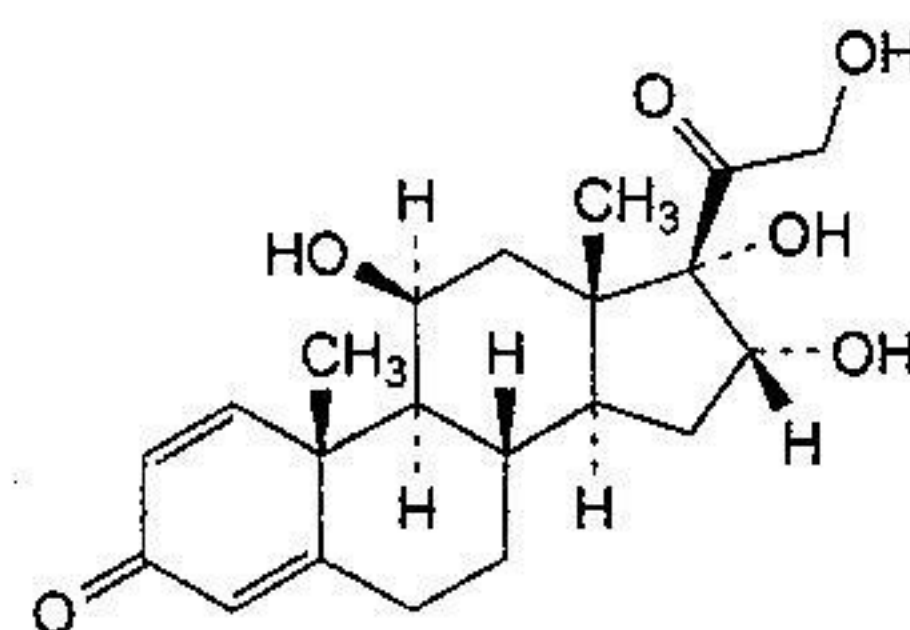
Chromatografia cieczowa (2.2.29). Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu epimeru A.

Obliczyć procentową zawartość budesonidu ($C_{25}H_{34}O_6$) z sumy powierzchni 2 pików epimerów budesonidu i deklarowanej zawartości budesonidu CSP.

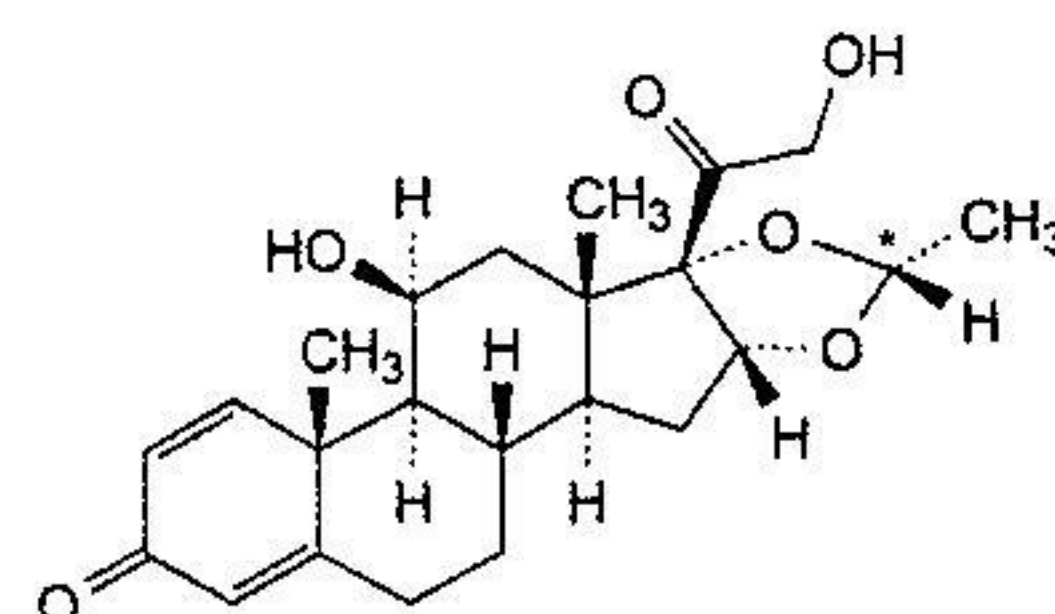
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, D, K, L.

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

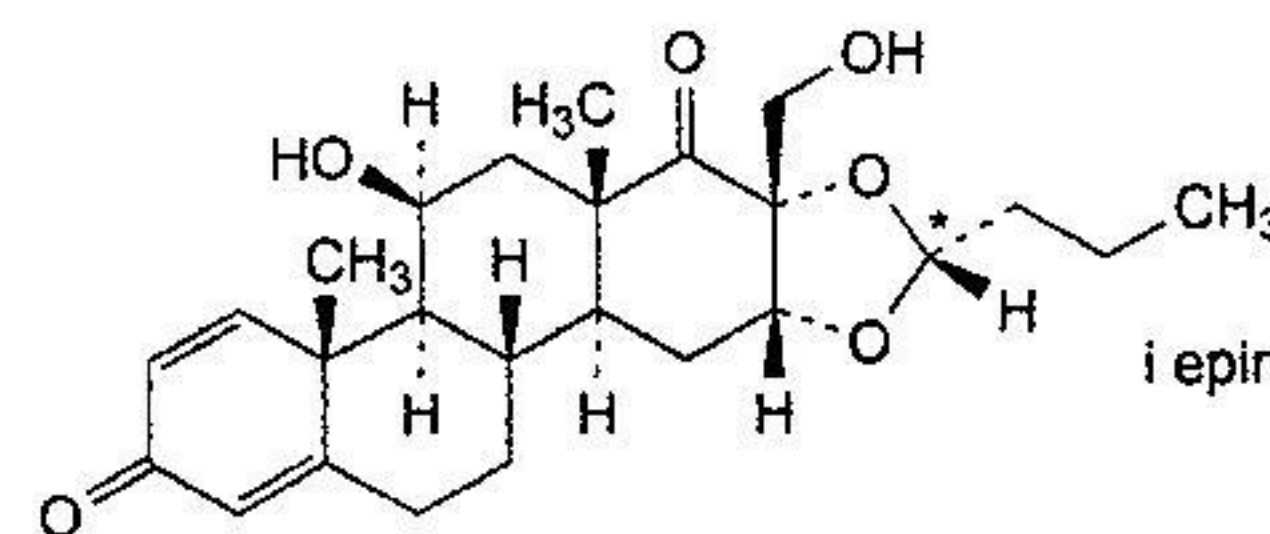


A. 11β,16α,17,21-tetrahydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dion,



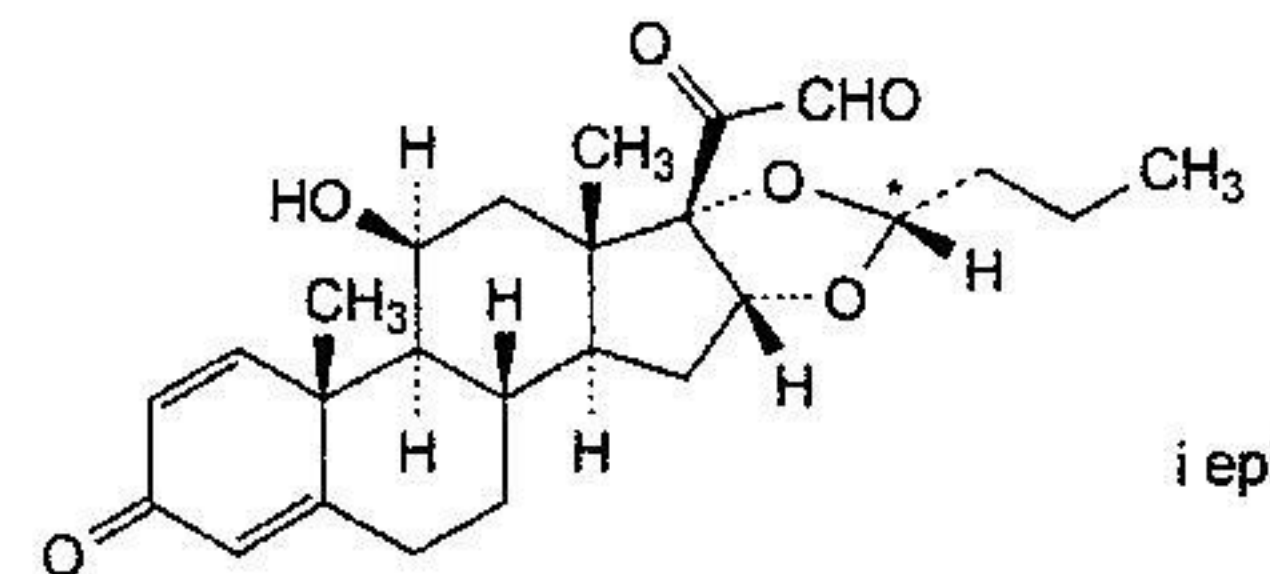
i epimer przy C*

B. 16α,17-[(1RS)-etylidenobis(oksy)]-11β,21-dihydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dion,



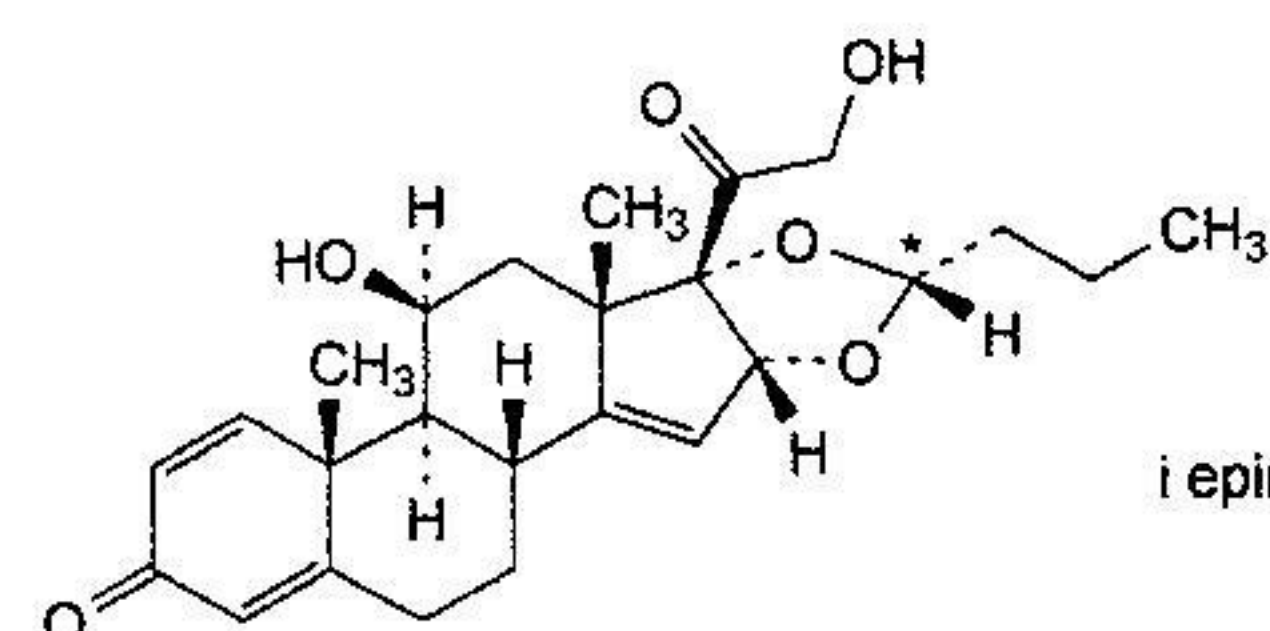
i epimer przy C*

C. 16α,17-[(1RS)-butylidenobis(oksy)]-11β-hydroksy-17-(hydroksymetylo)-D-homoandrosta-1,4-dieno-3,17a-dion,



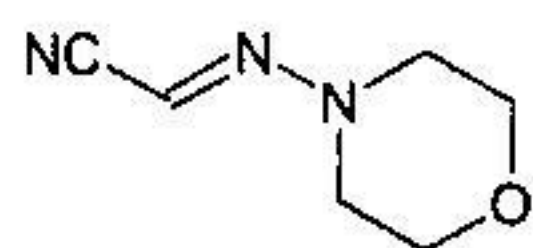
i epimer przy C*

D. 16α,17-[(1RS)-butylidenobis(oksy)]-11β-hydroksy-3,20-dioksypregna-1,4-dien-21-al,

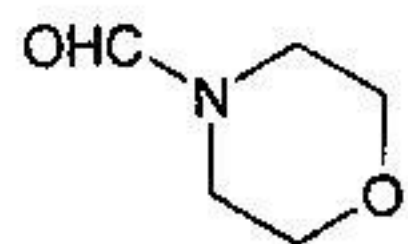


i epimer przy C*

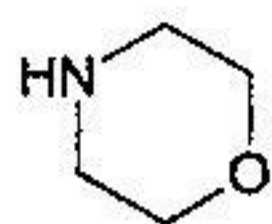
E. 16α,17-[(1RS)-butylidenobis(oksy)]-11β,21-dihydroksypregna-1,4,14-trieno-3,20-dion,



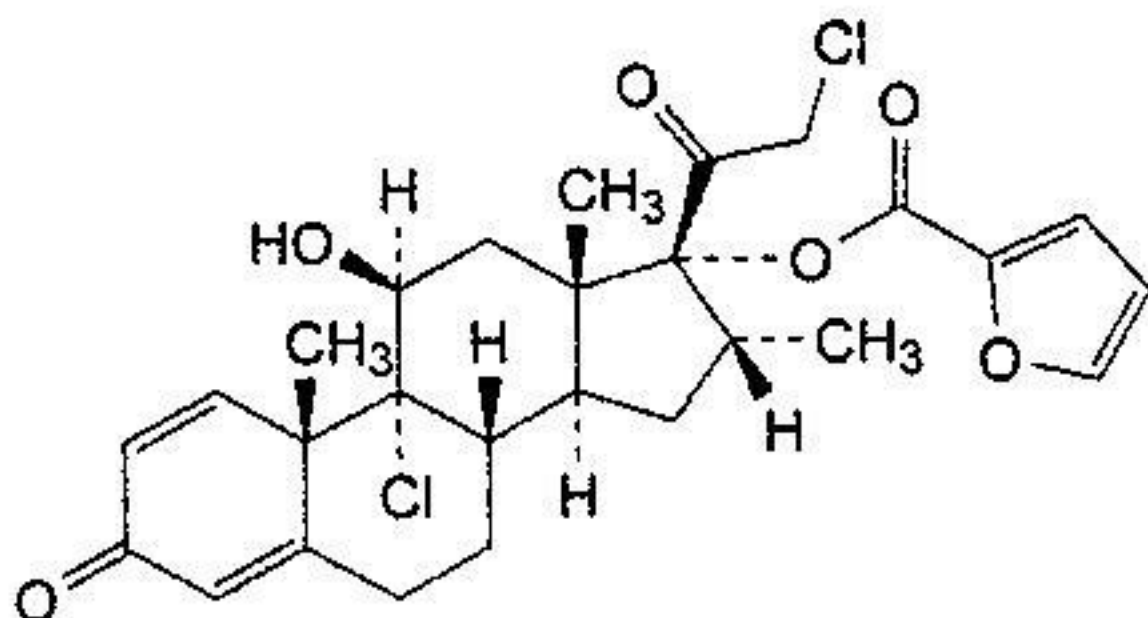
C. (2E)-(morfolin-4-yloimino)acetonitryl,



D. morfolino-4-karbaldehyd,



E. morfolina.

01/2008:1449
zmieniona (6.0)**MOMETASONI FUROAS****Mometazonu furoinian***Mometasone furoate; Mométasone (furoate de)* $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$
[83919-23-7]

m.cz. 521,4

DEFINICJA9,21-Dichloro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-17-ylu furano-2-karboksylan.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 220°C z rozkładem.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: B, C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki.

Porównanie: furoinian mometazonu CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg bezwodnego dipropionianu beklometazonu CSP w roztworze porównawczym (a) i uzupełnić roztworem porównawczym (a) do 10 mL.

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

Faza ruchoma: mieszaninę 1,2 objętości wody OD i 8 objętości metanolu OD dodać do mieszaniny 15 objętości eteru etylowego OD i 77 objętości chlorku metylenu OD.

Naniesienie: 5 μ L.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja A: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

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

Detekcja B: spryskać etanolem roztworem kwasu siarkowego OD. Ogrzewać 10 min w temp. 120°C lub do pojawienia się plam. Pozostawić do ochłodzenia; obejrzyć w świetle dziennym i nadfiolecie przy 365 nm.

Wyniki B: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram w nadfiolecie przy 365 nm wykazuje 2 plamy, które mogą być niecałkowicie rozdzielone.

C. Dodać ok. 2 mg substancji badanej do 2 mL kwasu siarkowego OD i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 15 min pojawia się jasnożółte zabarwienie. Brak jest fluorescencji w nadfiolecie przy 365 nm. Roztwór ten dodać do 10 mL wody OD, zmieszać. Zabarwienie znika, brak jest fluorescencji.

D. Zmieszać 80 mg substancji badanej z 0,30 g bezwodnego węgla sodu OD i spalić w tyglu do uzyskania prawie białej pozostałości. Ochłodzić i rozpuścić pozostałość w 5 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD; przesączyć. Do 1 mL przesączu dodać 1 mL wody OD. Roztwór wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +50 do +55 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

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

Miesznina rozpuszczalników. Zmieszać 50 mL acetonitrylu OD i 50 mL wody OD, następnie dodać 0,1 mL kwasu octowego OD.

Roztwór badany. Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w 4,0 mL acetonitrylu OD i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 2 mg furoinianu mometazonu CSP i 6 mg bezwodnego dipropionianu beklometazonu CSP w mieszaninie rozpuszczalników, a następnie uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL. Uzupełnić 0,25 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: acetonitryl OD, woda OD (50:50 V/V).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 μ L.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji furoinianu mometazonu.

Czas retencji: furoinian mometazonu = ok. 17 min; dipropionian beklometazonu = ok. 22 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– rozdzielczość: nie mniej niż 6 pomiędzy pikami furoinianu mometazonu i dipropionianu beklometazonu; jeżeli to konieczne, dostosować stężenie acetonitrylu w fazie ruchomej.

Wartości graniczne:

– zanieczyszczenia A, B, C, D, E, F, G, H, I: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,6-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);

- *suma zanieczyszczeń*: nie więcej niż 1,2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,6%);
- *wartość graniczna pominięcia*: 0,1-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

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

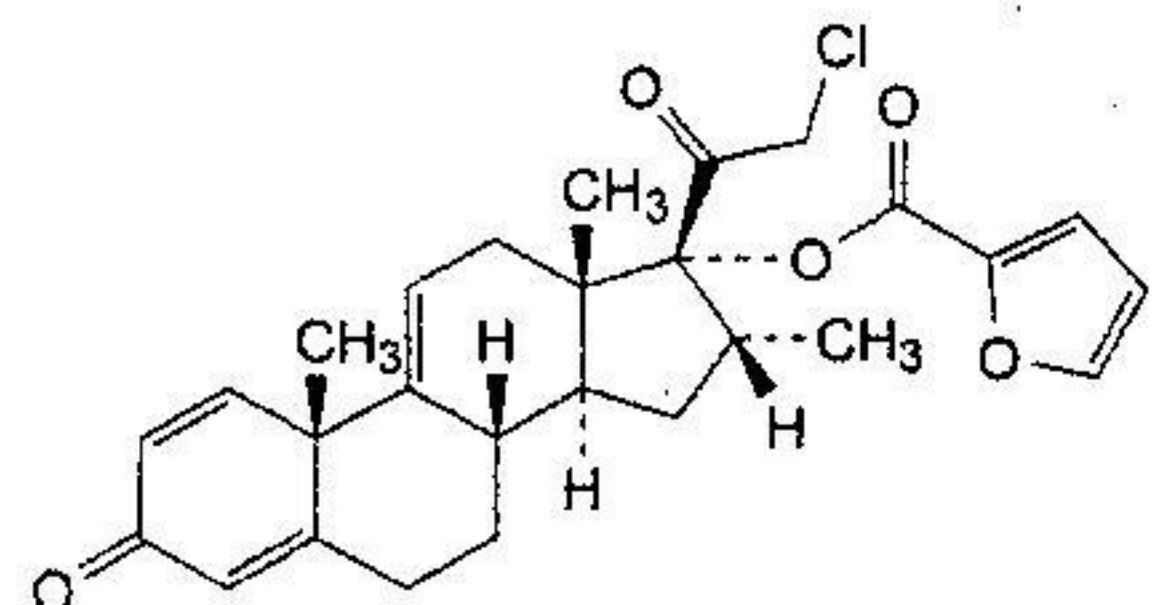
ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w *etanolu* (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu *etanolem* (96%) OD do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 249 nm.

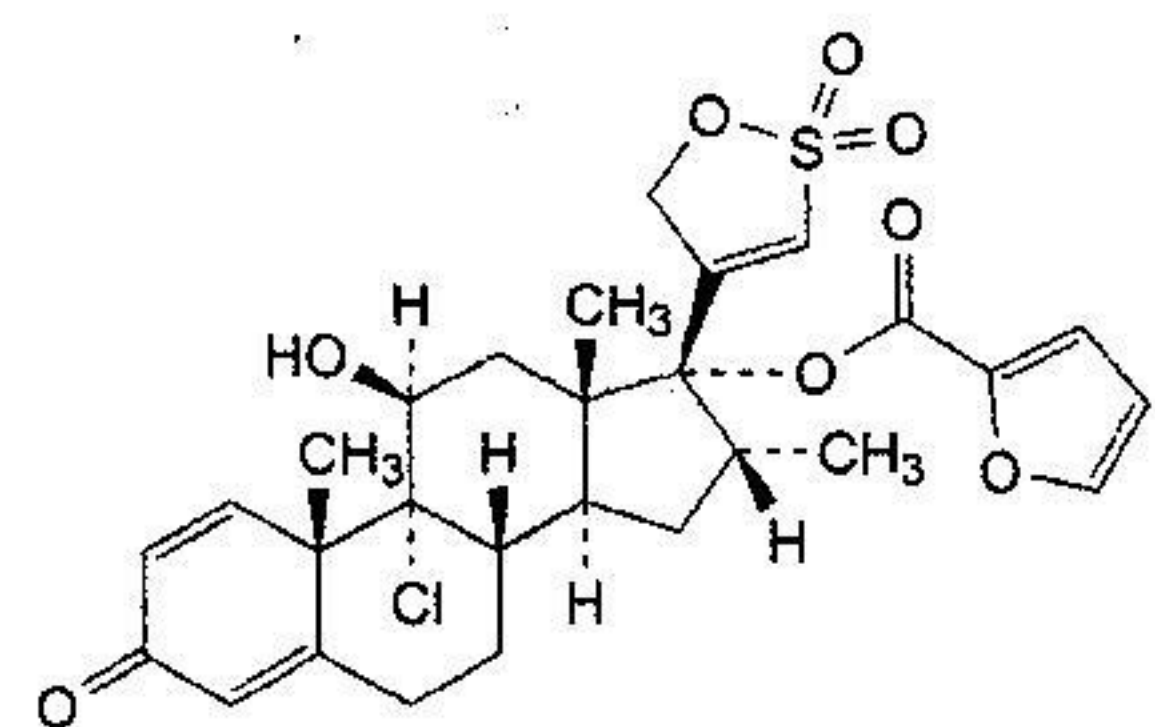
Obliczyć zawartość furoinianu mometazonu ($C_{27}H_{30}Cl_2O_6$) przyjmując absorbancję właściwą równą 481.

ZANIECZYSZCZENIA

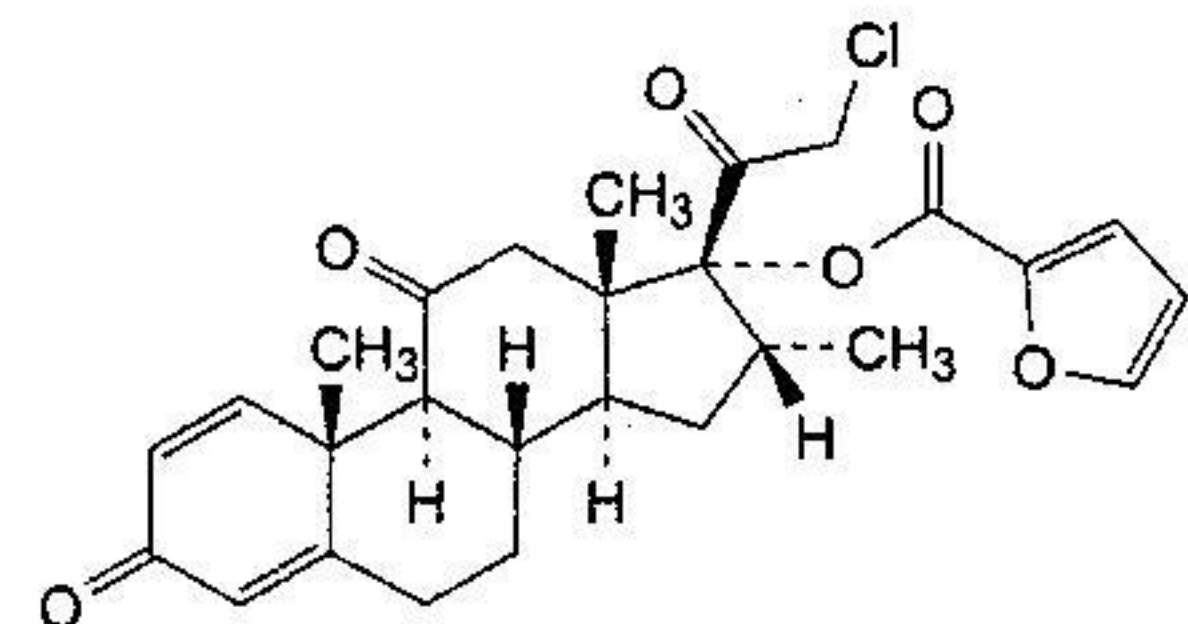
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F, G, H, I.



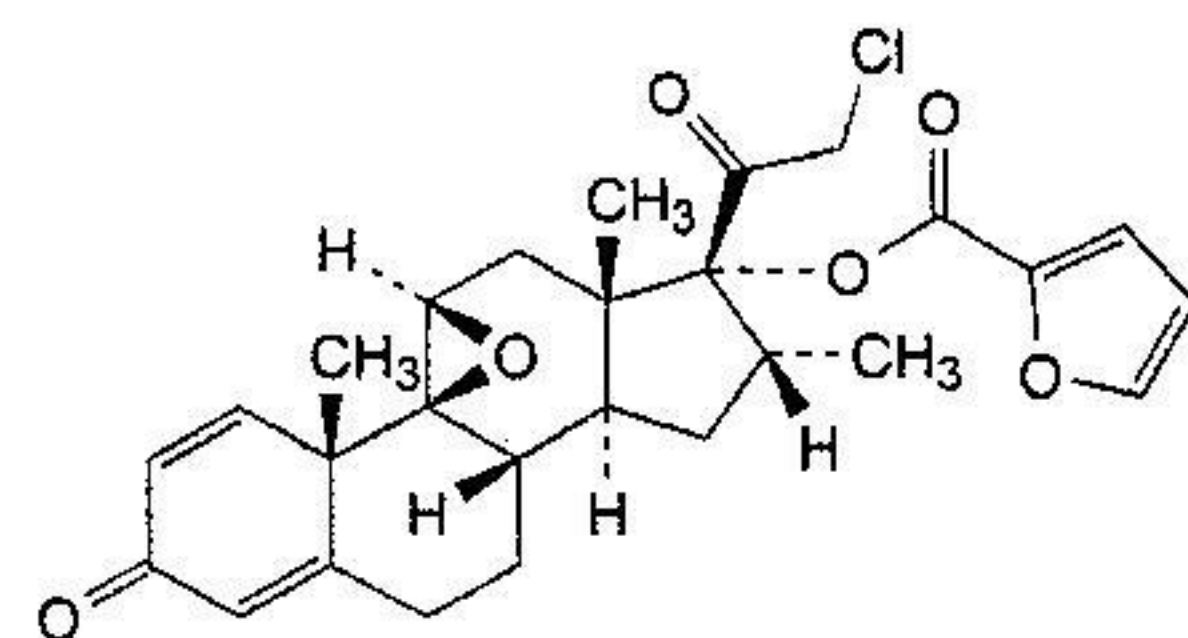
A. 21-chloro-16α-metylo-3,20-dioksopregna-1,4,9(11)-trien-17-ylu furano-2-karboksylan,



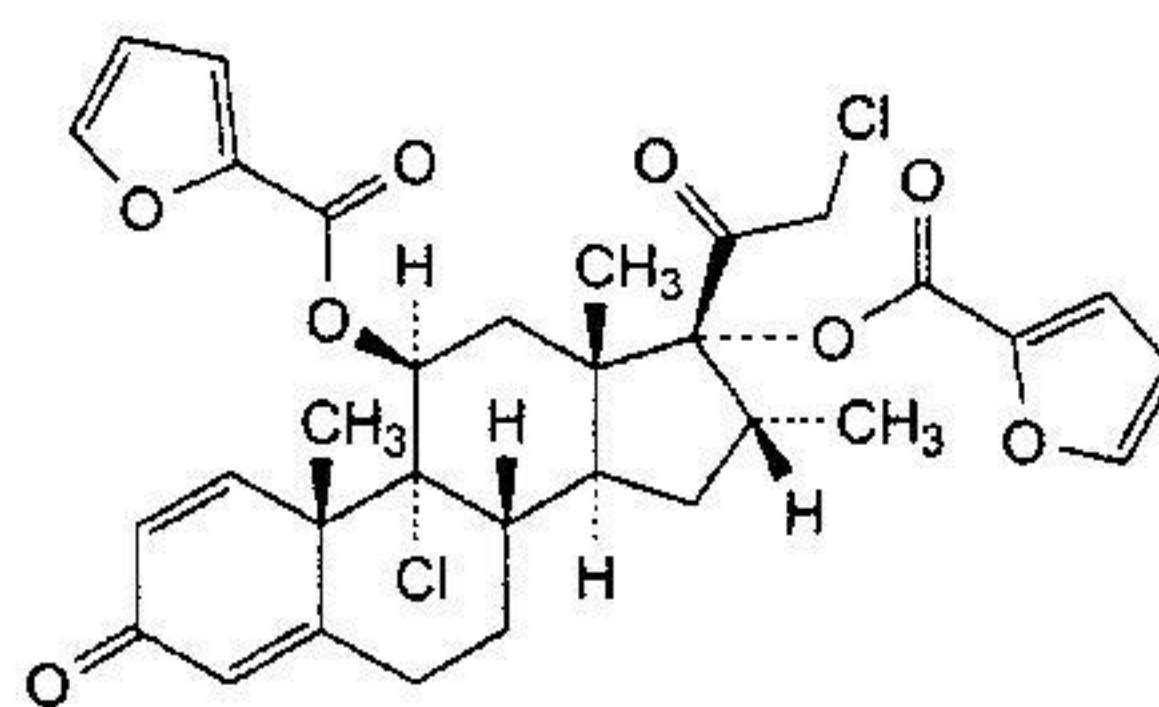
B. 4-[9-chloro-17-[(furan-2-ylokarbonylo)oksy]-11β-hydroksy-16α-metylo-3-oksoandrost-1,4-dien-17β-ylo]-5H-1,2-oksatiolu 2,2-ditlenek,



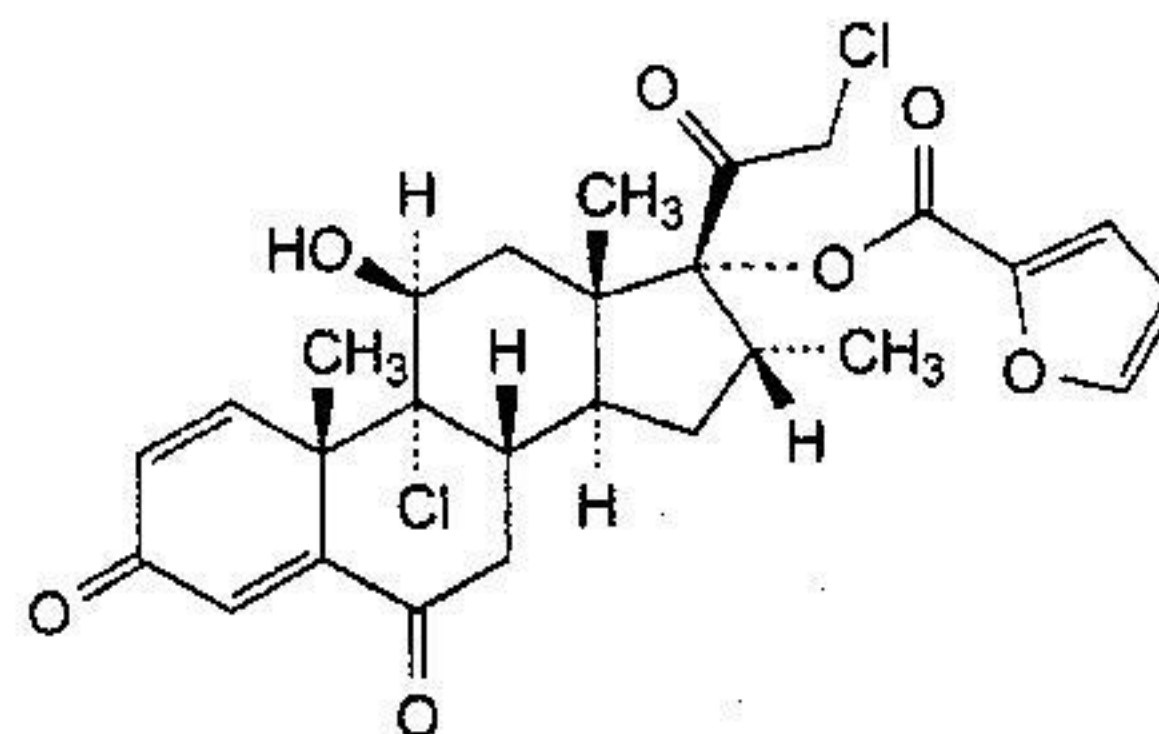
C. 21-chloro-16α-metylo-3,11,20-trioksopregna-1,4-dien-17-ylu furano-2-karboksylan,



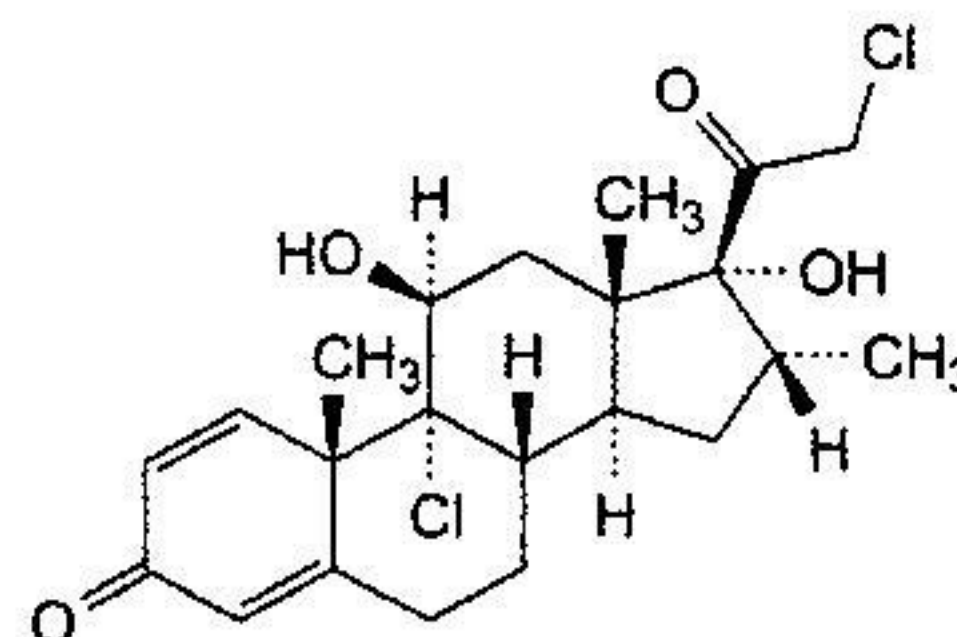
D. 21-chloro-9,11β-epoksy-16α-metylo-3,20-diokso-9β-pregna-1,4-dien-17-ylu furano-2-karboksylan,



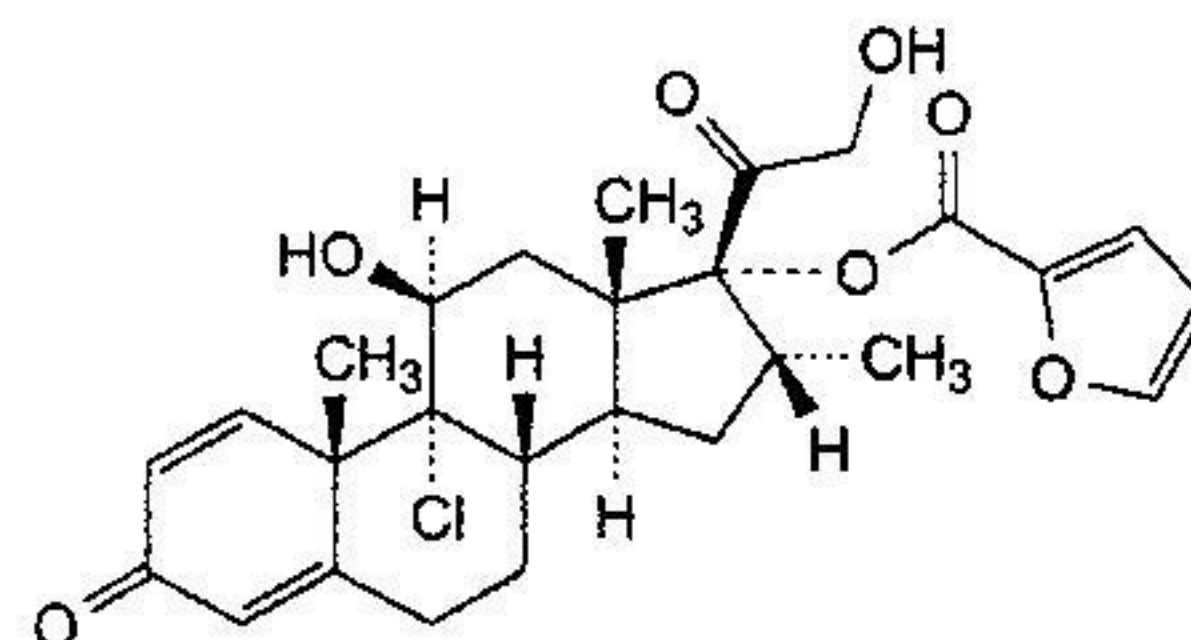
E. 9,21-dichloro-16α-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dieno-11β,17-diylu bis(furano-2-karboksylan),



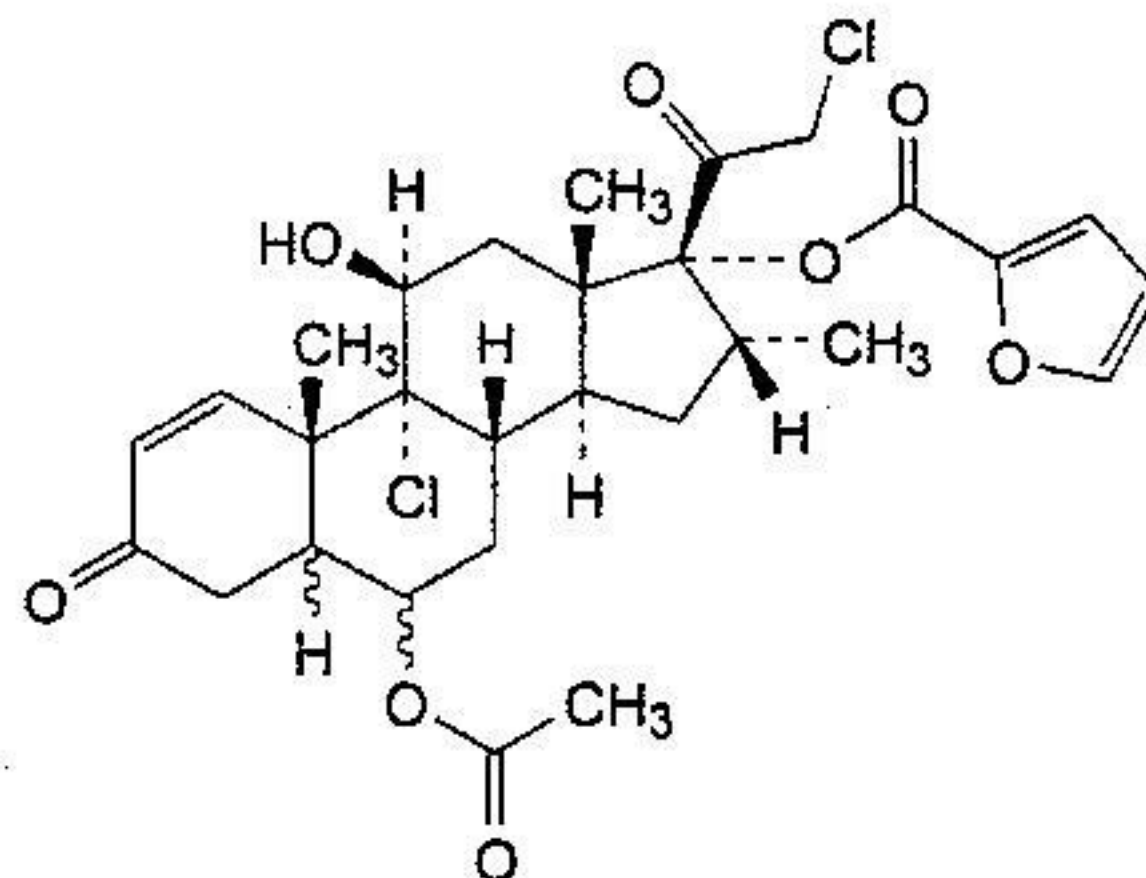
F. 9,21-dichloro-11β-hydroksy-16α-metylo-3,6,20-trioksopregna-1,4-dien-17-ylu furano-2-karboksylan,



G. 9,21-dichloro-11β,17-dihydroksy-16α-metylo-3,20-dion (mometazon),



H. 9-chloro-11β,21-dihydroksy-16α-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-17-ylu furano-2-karboksylan,



I. 9,21-dichloro-11β-hydroksy-16α-metylo-3,20-diokso-5ξ-pregna-1-eno-6ξ,17-diylu 6-octan 17-(furano-2-karboksylan),

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 3-krotność czasu retencji deksametazonu fosforanu sodu.

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

Retencja względna w porównaniu z deksametazonu fosforanem sodu (czas retencji = ok. 8 min): zanieczyszczenie A = ok. 2,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– rozdzielczość: nie mniej niż 6,0 pomiędzy pikami deksametazonu fosforanu sodu i zanieczyszczenia A.

Obliczyć procentową zawartość deksametazonu fosforanu sodu ($C_{22}H_{29}FNaO_5P$) z chromatogramu roztworu porównawczego (b) i uwzględniając podaną zawartość deksametazonu fosforanu sodu CSP.

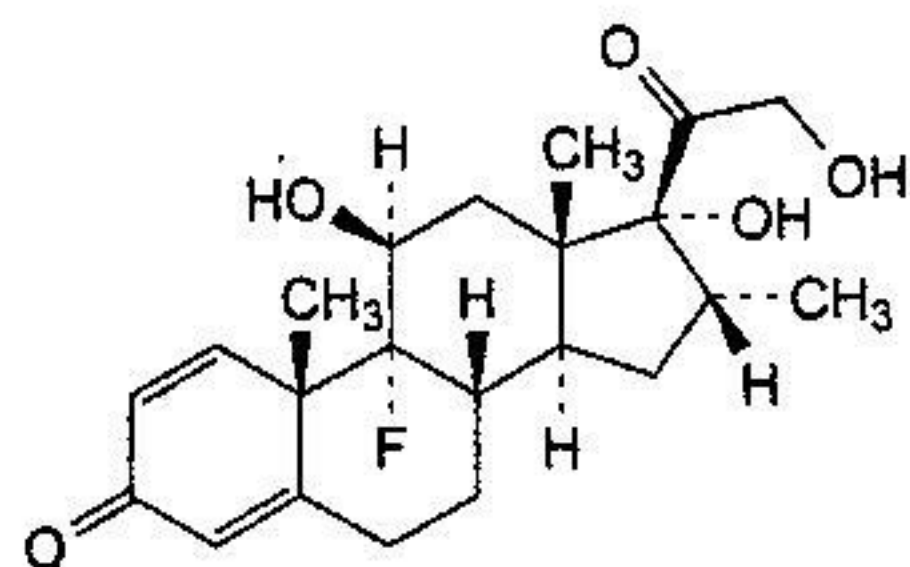
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

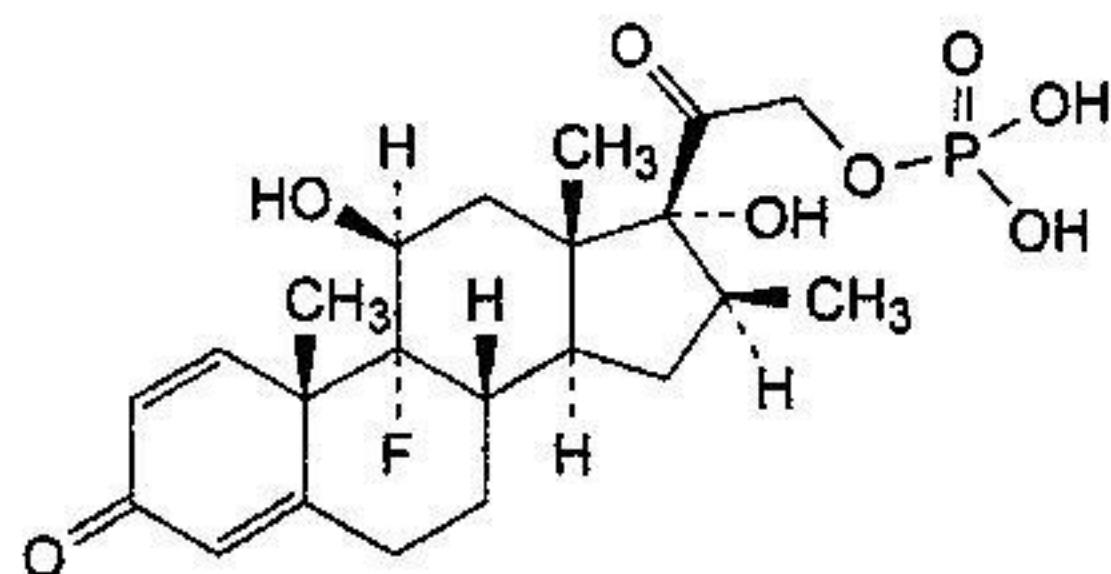
ZANIECZYSZCZENIA

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

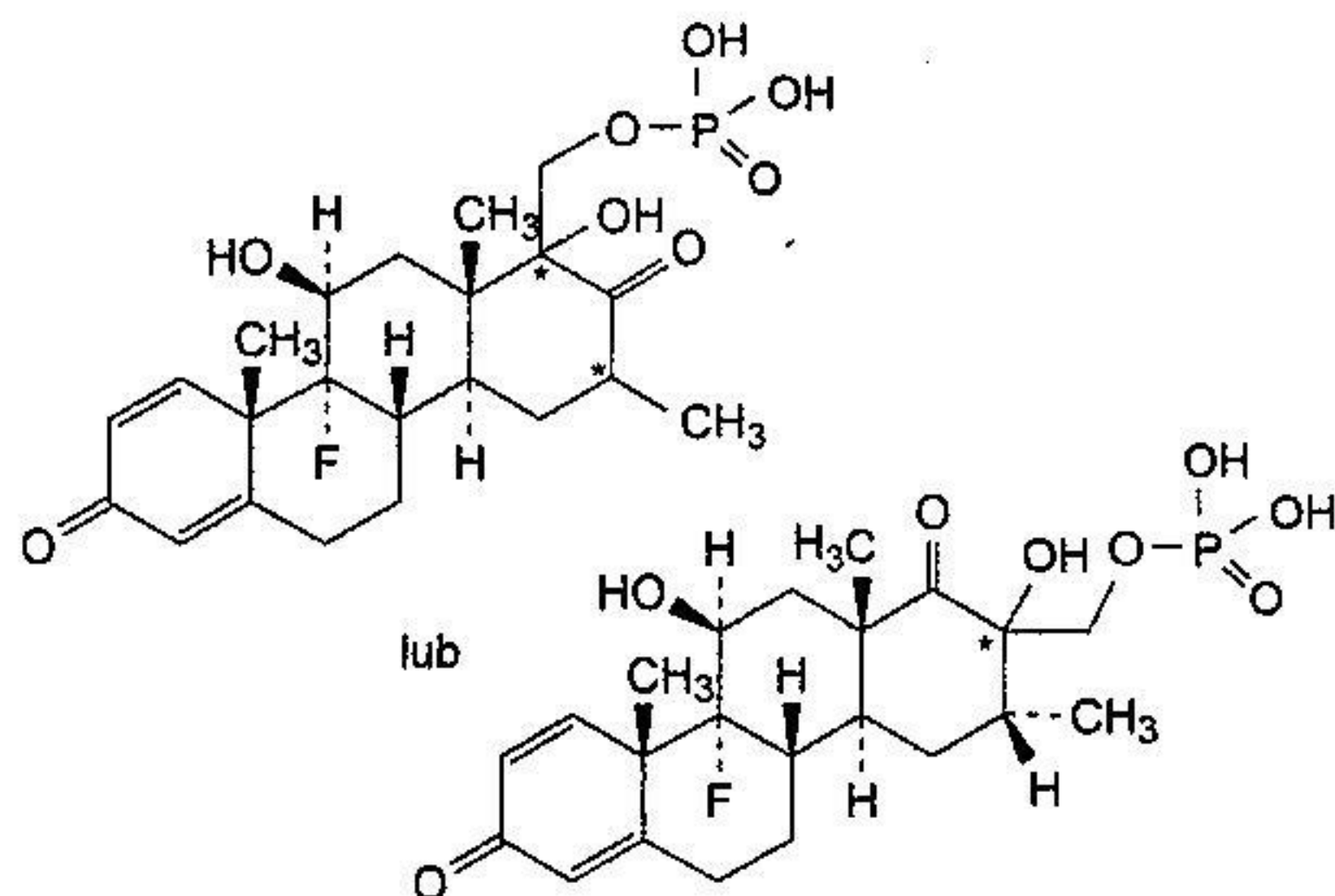
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora 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. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion (deksametazon),

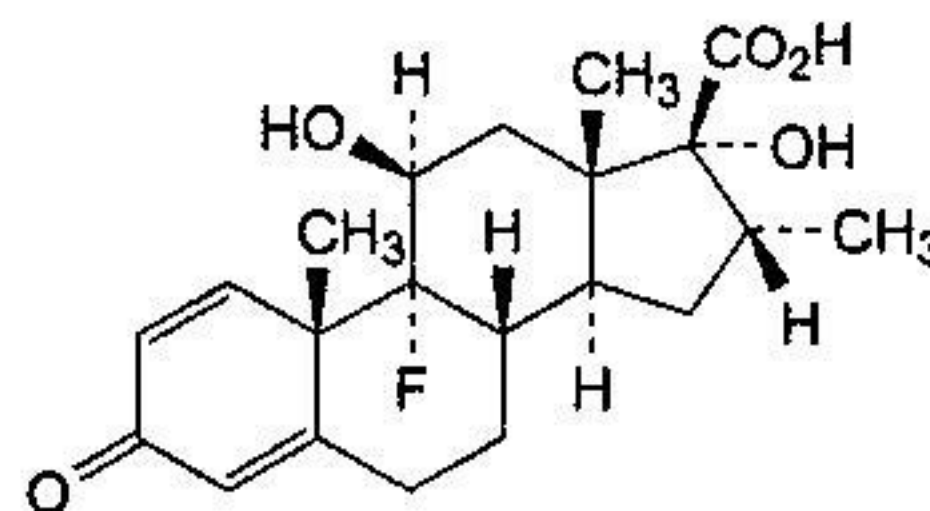


B. 9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16β-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-21-ylu diwodorofosforan (betametazonu fosforan),

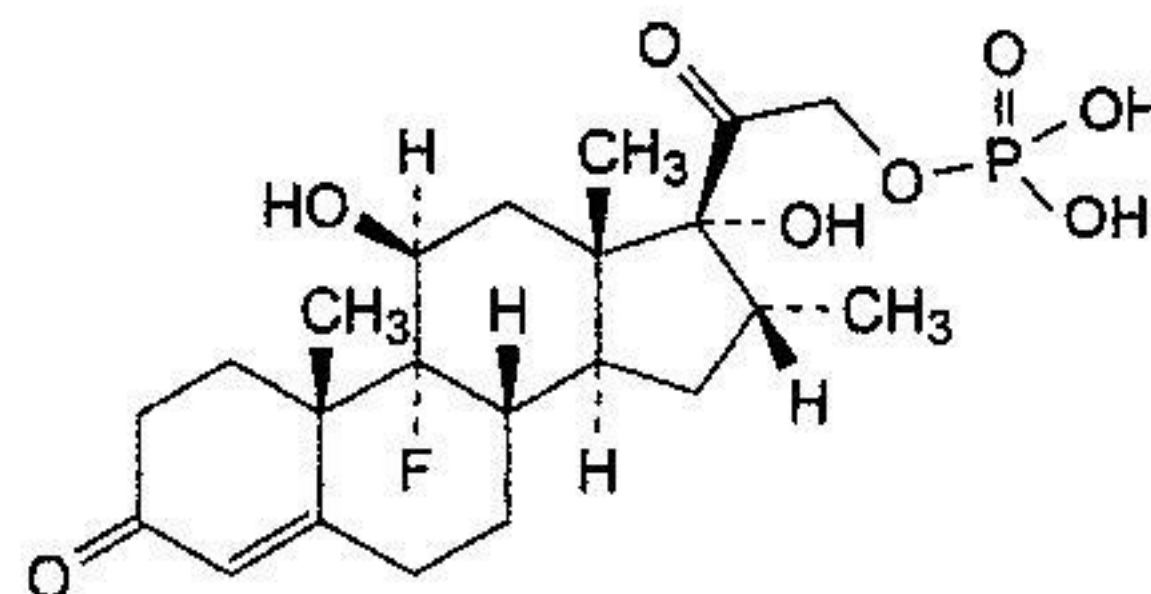


C, D, E, F. dla każdego zanieczyszczenia, jeden lub więcej diastereoizomerów (9-fluoro-11β,17a-dihydroksy-16-

-metylo-3,17-diokso-D-homo-androsta-1,4-dien-17a-ylo)-metylu diwodorofosforanu (stereochemia nieokreślona przy C-16 i C-17a) lub (9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16α-metylo-3,17a-diokso-D-homo-androsta-1,4-dien-17-ylo)metylu diwodorofosforanu (stereochemia nieokreślona przy C-17),



G. kwas 9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16α-metylo-3-oksoandrosta-1,4-dieno-17β-karboksylowy,



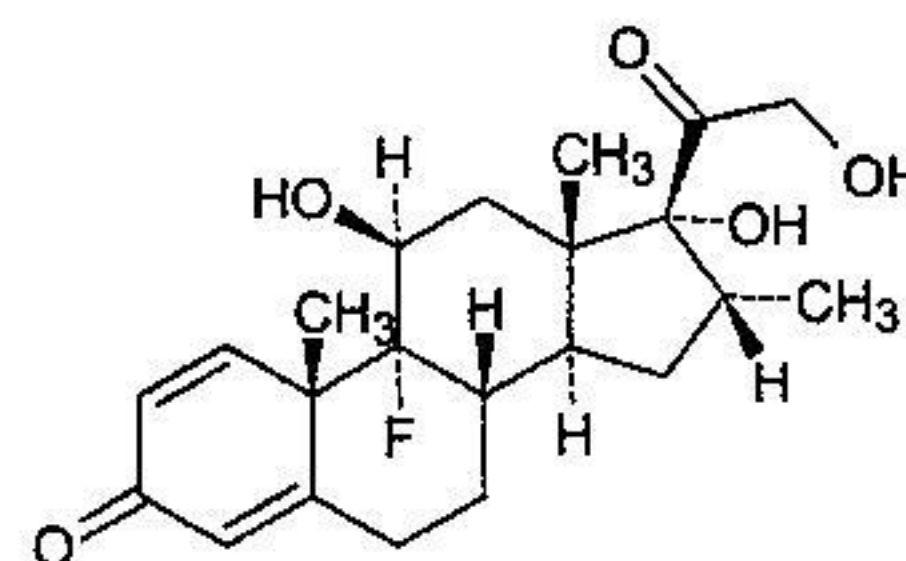
H. 9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16α-metylo-3,20-dioksopregna-4-en-21-ylu diwodorofosforan.

01/2014:0388

DEXAMETHASONUM

Deksametazon

Dexamethasone; Dexaméthasone



$C_{22}H_{29}FO_5$
[50-02-2]

m.cz. 392,5

DEFINICJA

9-Fluoro-11β,17,21-trihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, dość trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, trudno rozpuszczalna w chlorku metylenu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, C.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w bezwodnym etanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Umieścić 2,0 mL tego roztworu w probówce z doszlifowanym

- korkiem, dodać 10,0 mL roztworu fenylhydrazyny z kwasem siarkowym OD, zmieszać i ogrzewać 20 min w łaźni wodnej w temp. 60°C. Natychmiast ochłodzić. Absorbancja (2.2.25) zmierzona w maksimum absorpcji przy 419 nm jest nie mniejsza niż 0,4.
- B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: deksametazon CSP.
- C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).
Mieszanina rozpuszczalników: metanol OD, chlorek metylenu OD (1:9 V/V).
Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.
Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 20 mg deksametazonu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 20 mL.
Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg betametazonu CSP w roztworze porównawczym (a) i uzupełnić roztworem porównawczym (a) do 10 mL.
Płytki: płytka TLC z żelem krzemionkowym F_{254} OD.
Faza ruchoma: butanol OD nasycony wodą OD, toluen OD, eter etylowy OD (5:10:85 V/V/V).
Naniesienie: 5 μ L.
Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.
Suszenie: na powietrzu.
Detekcja A: obejrzeć w nadfiolecie przy 254 nm.
Wyniki A: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).
Detekcja B: spryskać etanolem roztworem kwasu siarkowego OD. Ogrzewać w temp. 120°C 10 min lub do pojawienia się plam. Pozostawić do ochłodzenia. Obejrzeć w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.
Wyniki B: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).
Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):
– chromatogram wykazuje 2 plamy, które mogą być niecałkowicie rozdzielone.
- D. Dodać ok. 2 mg substancji badanej do 2 mL kwasu siarkowego OD i wytrząsać do rozpuszczenia. W czasie 5 min powstaje jasnoczerwono-brunatne zabarwienie. Dodać ten roztwór do 10 mL wody OD i wymieszać; zabarwienie znika.
- E. Zmieszać ok. 5 mg substancji badanej z 45 mg ciężkiego tlenku magnezu OD i spalić w tyglu do otrzymania prawie białej pozostałości (zwykle krócej niż 5 min). Pozostawić do ochłodzenia, dodać 1 mL wody OD, 0,05 mL roztworu fenoloftaleiny OD1 i ok. 1 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD do odbarwienia roztworu. Przesączyć. Do świeżo przygotowanej mieszaniny 0,1 mL roztworu alizaryny S OD i 0,1 mL roztworu azotanu cyrkonu OD, dodać 1,0 mL przesączu. Zmieszać, pozostawić 5 min i porównać zabarwienie roztworu z zabarwieniem ślepej próby przygotowanej w taki sam sposób. Roztwór badany jest żółty, a ślepa próba czerwona.

BADANIA

- Skreślalność optyczna właściwa** (2.2.7): od +86 do +92 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).
Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w bezwodnym etanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.
Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Wykonać badanie chroniące od światła.
Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 1,5 mL acetonitrylu OD i dodać 5 mL fazy ruchomej A. Poddawać ultradźwiękom do całkowitego rozpuszczenia, i uzupełnić fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg deksametazonu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia B, F i G) w 0,5 mL acetonitrylu OD i dodać 1 mL fazy ruchomej A. Poddawać ultradźwiękom do całkowitego rozpuszczenia i uzupełnić fazą ruchomą A do 2,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5 mg deksametazonu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenia J i K) w 0,5 mL acetonitrylu OD i dodać 1 mL fazy ruchomej A. Poddawać ultradźwiękom do całkowitego rozpuszczenia i uzupełnić fazą ruchomą A do 2,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: zmieszać 250 mL acetonitrylu OD z 700 mL wody OD i pozostawić do zrównoważenia; uzupełnić wodą OD do 1000,0 mL i zmieszać ponownie;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 15	100	0
15 – 40	100 → 0	0 → 100

Szybkość przepływu: 1,2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 20 μ L; wprowadzić fazę ruchomą A jako ślepa próbę.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń B, F i G użyć chromatogramu dostarczonego z deksametazonem do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczeń J i K użyć chromatogramu dostarczonego z deksametazonem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Retencja względna w porównaniu z deksametazonem (czas retencji = ok. 15 min): zanieczyszczenie J = ok. 0,90; zanieczyszczenie B = ok. 0,94; zanieczyszczenie K = ok. 1,3; zanieczyszczenie F = ok. 1,5; zanieczyszczenie G = ok. 1,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 2,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia B i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików deksametazonu. Wartości graniczne:
- zanieczyszczenie G: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- zanieczyszczenia B, F, J, K: 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 0,5%; po suszeniu 0,500 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w *etanolu* (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu *etanolem* (96%) OD do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 238,5 nm.

Obliczyć zawartość deksametazonu ($C_{22}H_{29}FO_5$) przyjmując absorbancję właściwą równą 394.

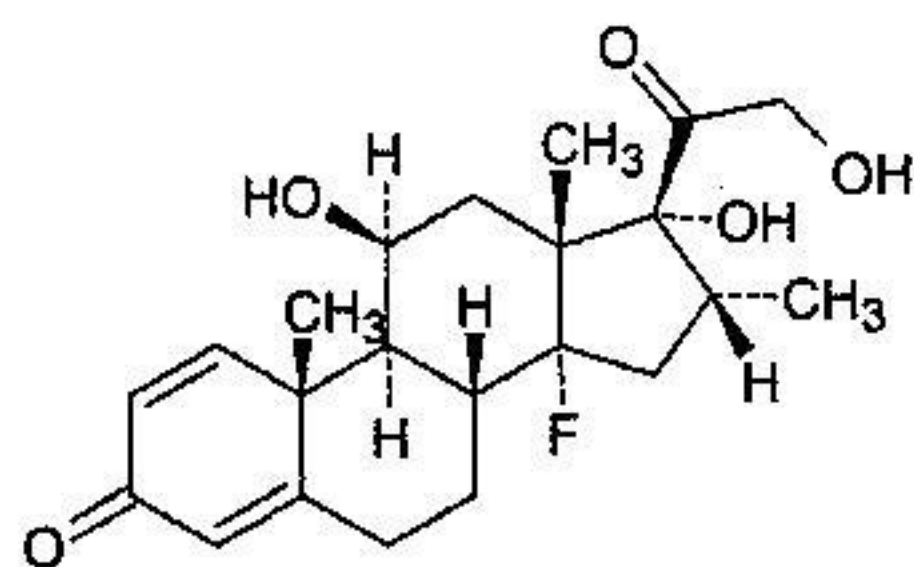
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

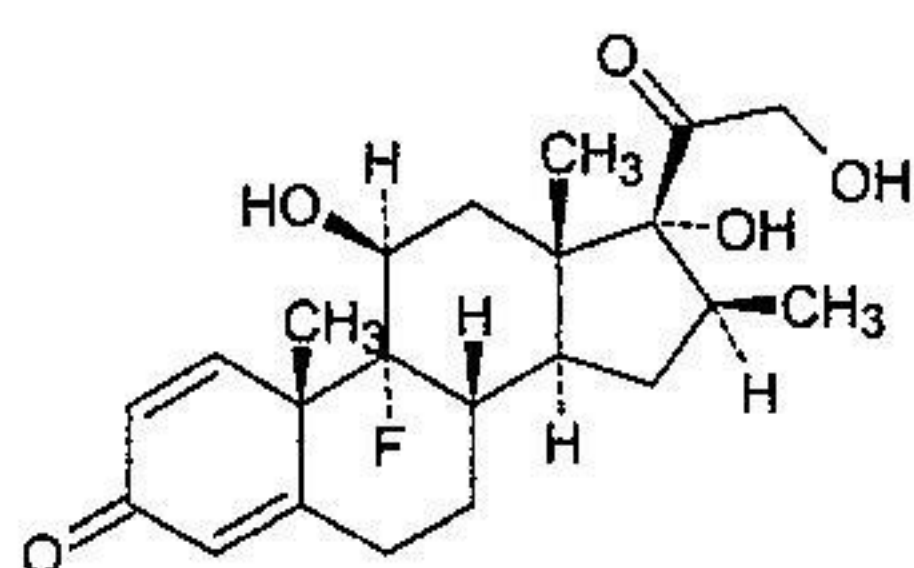
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: B, F, G, J, K.

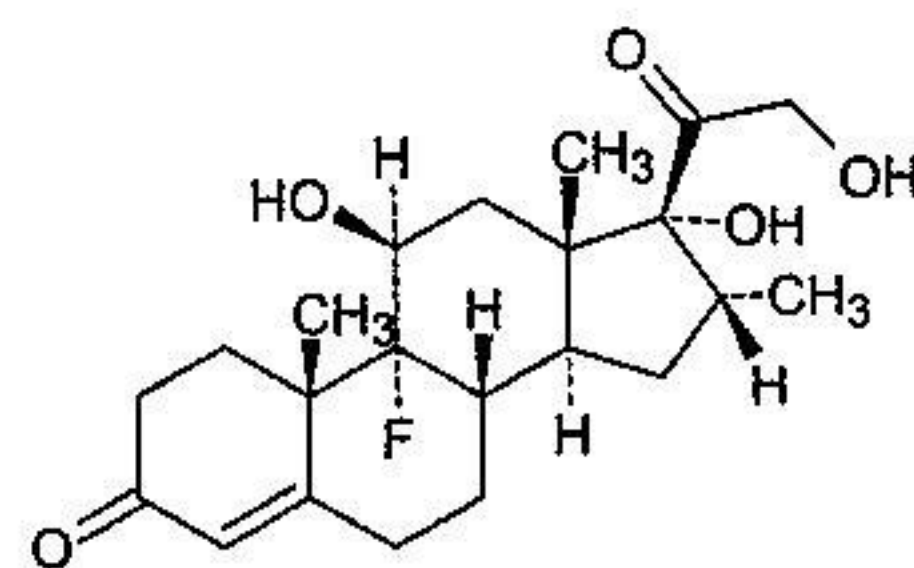
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



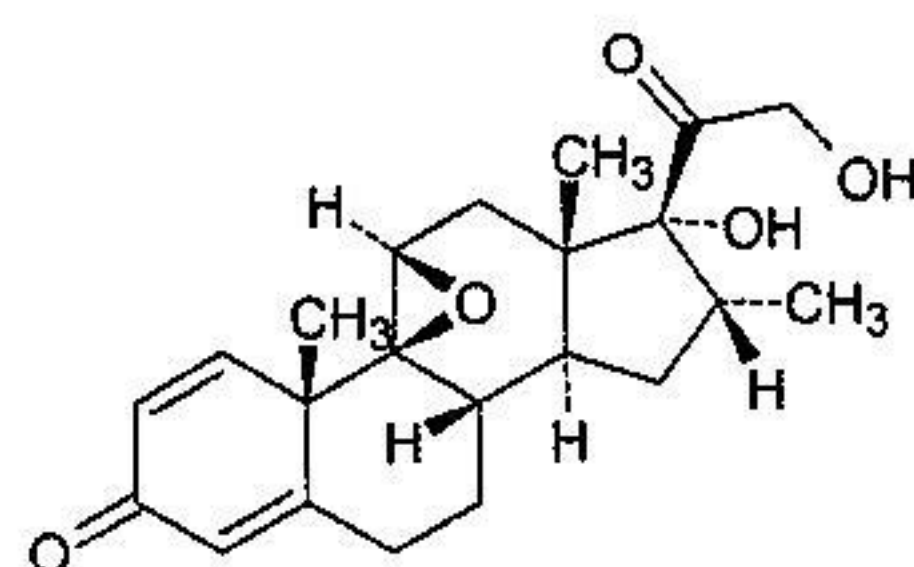
A. 1,4-fluoro-11β,17,21-trihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion,



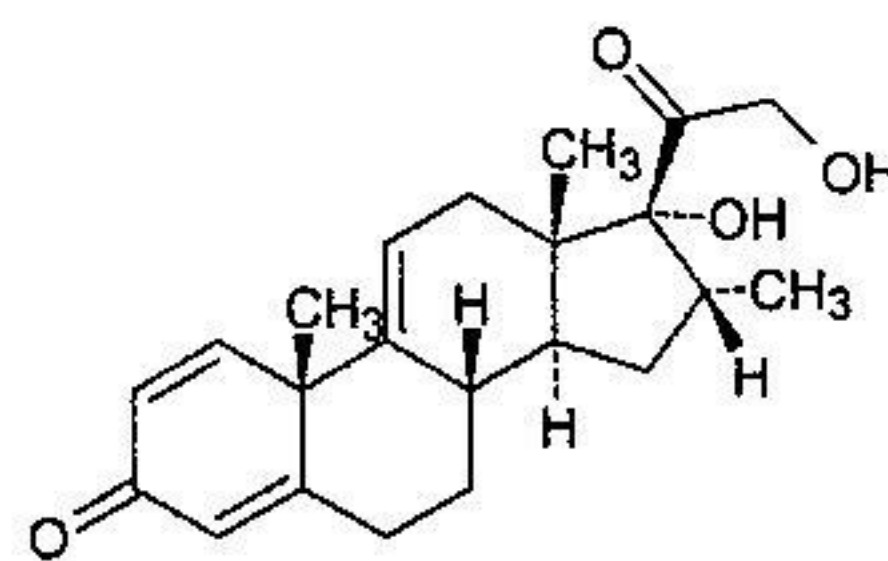
B. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroksy-16β-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion (betametazon),



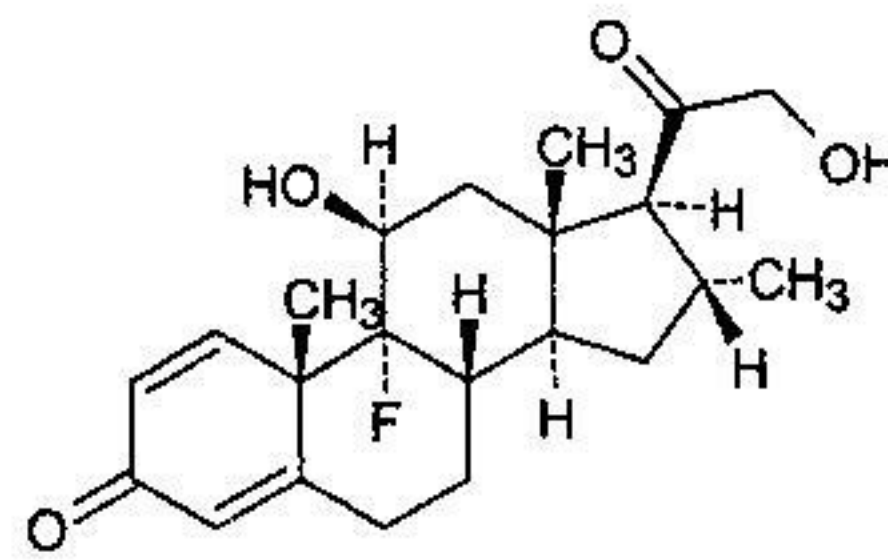
C. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroksy-16α-metylopregn-4-eno-3,20-dion,



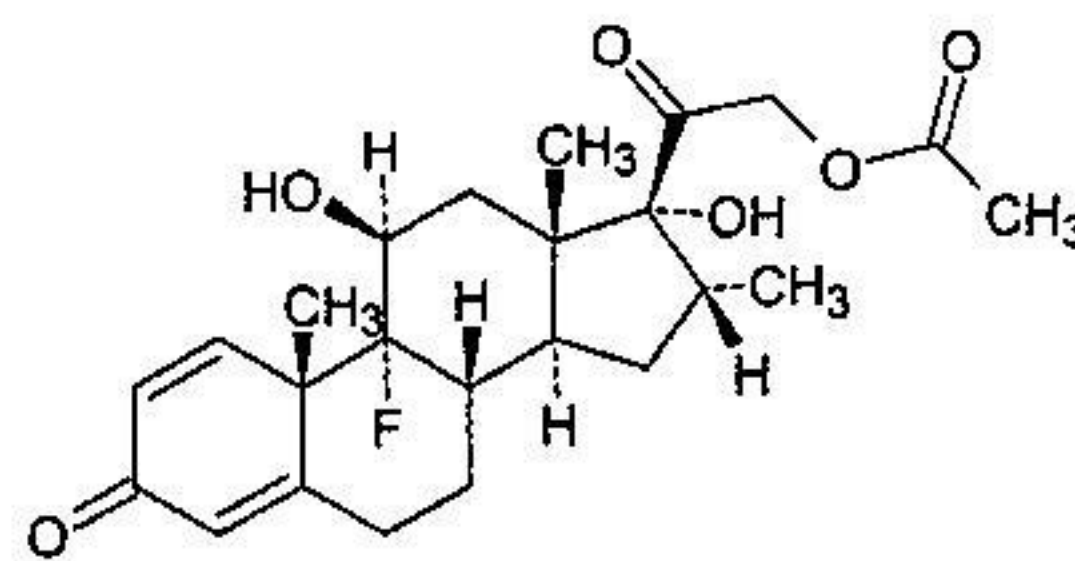
D. 9β,11β-epoksy-17,21-dihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion,



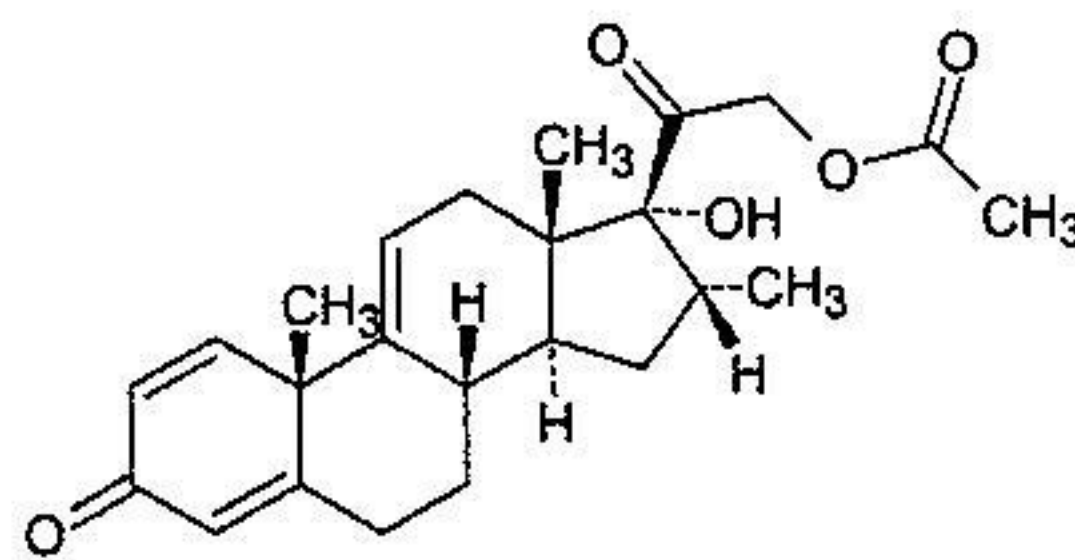
E. 17,21-dihydroksy-16α-metylopregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-dion,



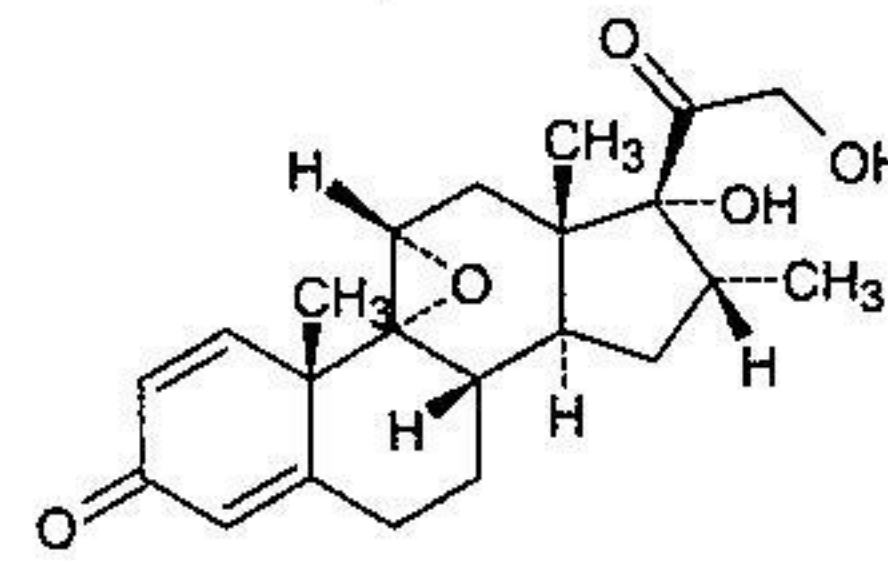
F. 9-fluoro-11β,21-dihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion,



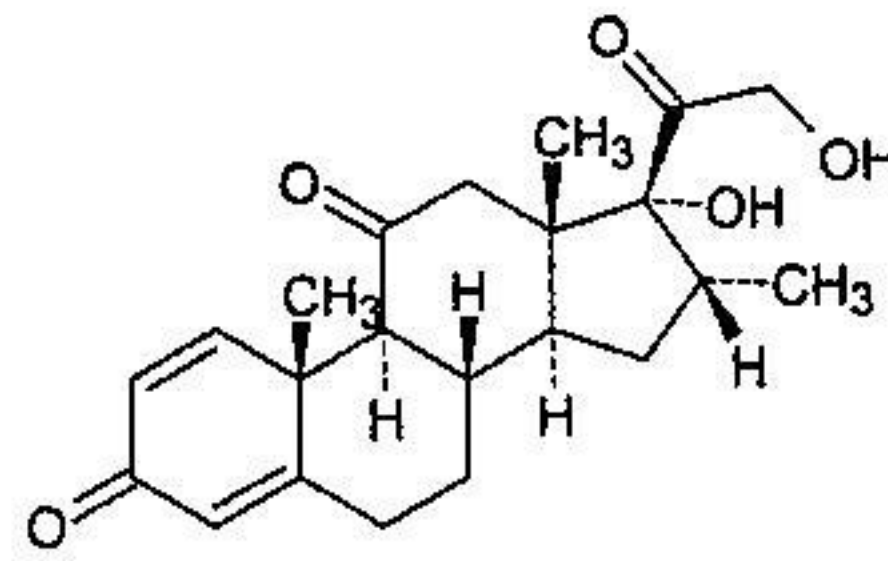
G. 9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16α-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-21-ylu octan (octan deksametazonu),



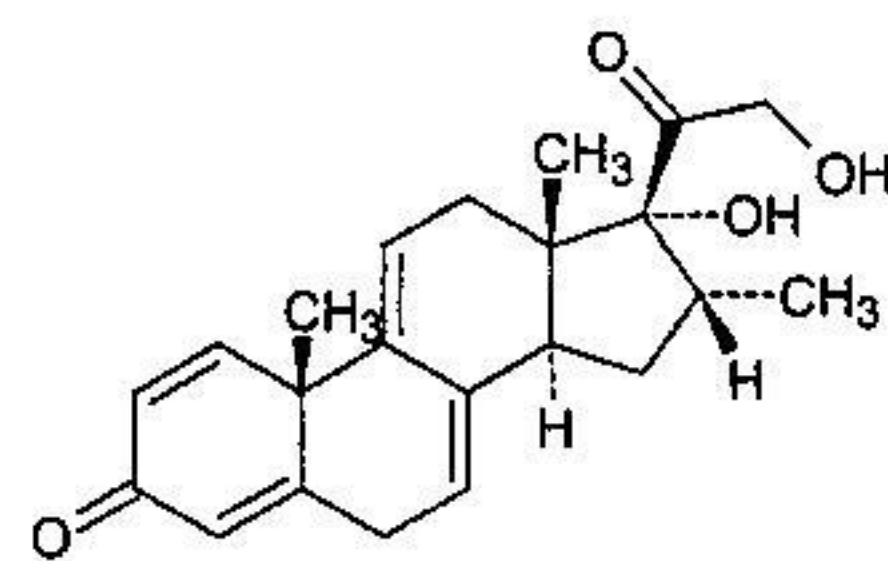
H. 17-hydroksy-16α-metylo-3,20-dioksopregna-1,4,9(11)-trien-21-ylu octan,



I. 9α,11α-epoksy-17,21-dihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion,



J. 17,21-dihydroksy-16α-metylopregna-1,4-dieno-3,11,20-trion,



K. 17,21-dihydroksy-16α-metylopregna-1,4,7,9(11)-tetraeno-3,20-dion.

- *suma zanieczyszczeń*: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (3%);
- *wartość graniczna pominięcia*: 0,025-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

Fosforany nieorganiczne: nie więcej niż 1%.

Rozpuścić 50 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL. Do 10 mL tego roztworu dodać 5 mL odczynnika molibdenowanadowego OD, zmieszać i pozostawić 5 min. Żółte zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie wzorca przygotowanego w tym samym czasie i w taki sam sposób używając 10 mL roztworu wzorcowego fosforanów (5 µg PO₄/mL) OD.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 8,0%; do wykonania badania użyć 0,200 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL tego roztworu wodą OD do 250,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum przy 241 nm.

Obliczyć zawartość betametazonu fosforanu sodu (C₂₂H₂₈FN₂O₈P) przyjmując absorbancję właściwą równą 297.

PRZECHOWYWANIE

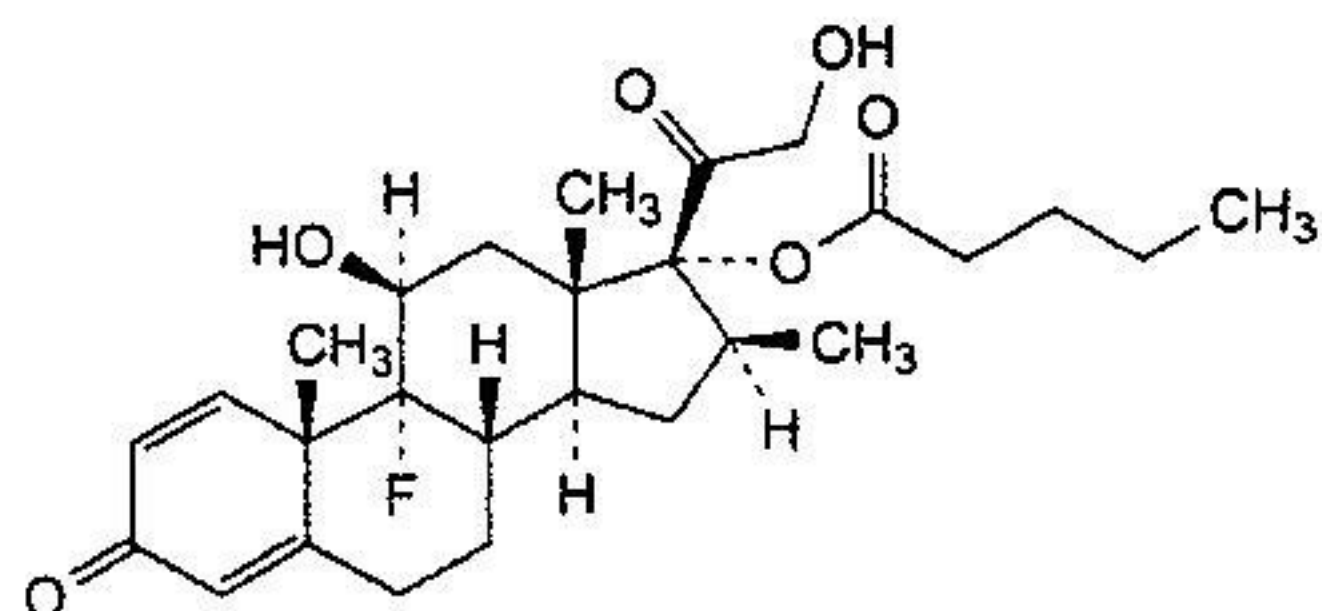
W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

01/2009:0811

BETAMETHASONI VALERAS

Betametazonu walerianian

Betamethasone valerate; Bétaméthasone (valérate de)



C₂₇H₃₇FO₆
[2152-44-5]

m.cz. 476,6

DEFINICJA

9-Fluoro-11β,21-dihydroksy-16β-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-17-ylu pentanian.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 192°C z rozkładem.

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: 17-walerianian betametazonu CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w najmniejszej objętości chlorku metylenu OD, odpa-

rować do sucha na łaźni wodnej i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

B. Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu substancji pokrewnych.

Wyniki: pik główny na chromatogramie roztworu badanego wykazuje czas retencji i wielkość zgodną z pikiem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (b).

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od + 77 do + 83 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Wykonać badanie chroniąc od światła. Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

Mieszanina rozpuszczalników: lodowaty kwas octowy OD, faza ruchoma (1:1000 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 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 12,5 mg walerianianu betametazonu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia D i G) w 5,0 mL mieszaniny rozpuszczalników. Użyć 1,0 mL tego roztworu do rozpuszczenia zawartości fiołki z walerianianu betametazonu mieszaniną zanieczyszczeń CSP (zawierającą zanieczyszczenia C, H i I).

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 6 mg betametazonu CSP (zanieczyszczenie A) i 3 mg 21-walerianianu betametazonu CSP (zanieczyszczenie E) w 30,0 mL mieszaniny rozpuszczalników. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary**: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- **faza nieruchoma**: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- **temperatura**: 20°C.

Faza ruchoma: acetonitryl OD, woda OD (50:50 V/V).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 239 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2,5-krotność czasu retencji walerianianu betametazonu.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń C, D, G, H i I użyć chromatogramu dostarczonego z walerianianem betametazonu do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b); do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i E użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c).

Retencja względna w porównaniu z walerianianem betametazonu (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,3; zanieczyszczenie I = ok. 0,6; zanieczyszczenie C = ok. 0,8; zanieczyszczenie H = ok. 1,3; zanieczyszczenie D = ok. 1,4; zanieczyszczenie E = ok. 1,6; zanieczyszczenie G = ok. 2,0.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- **rozdzielczość**: nie mniej niż 1,7 pomiędzy pikami zanieczyszczeń H i D.

Wartości graniczne:

- **zanieczyszczenie A**: nie więcej niż 7-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,7%);
- **zanieczyszczenia E, G**: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 3-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);

- zanieczyszczenia C, H, I: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 15-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (1,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w etanolu (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu etanolem (96%) OD do 50,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 240 nm.

Obliczyć zawartość walerianianu betametazonu ($C_{27}H_{37}FO_6$) przyjmując absorbancję właściwą równą 325.

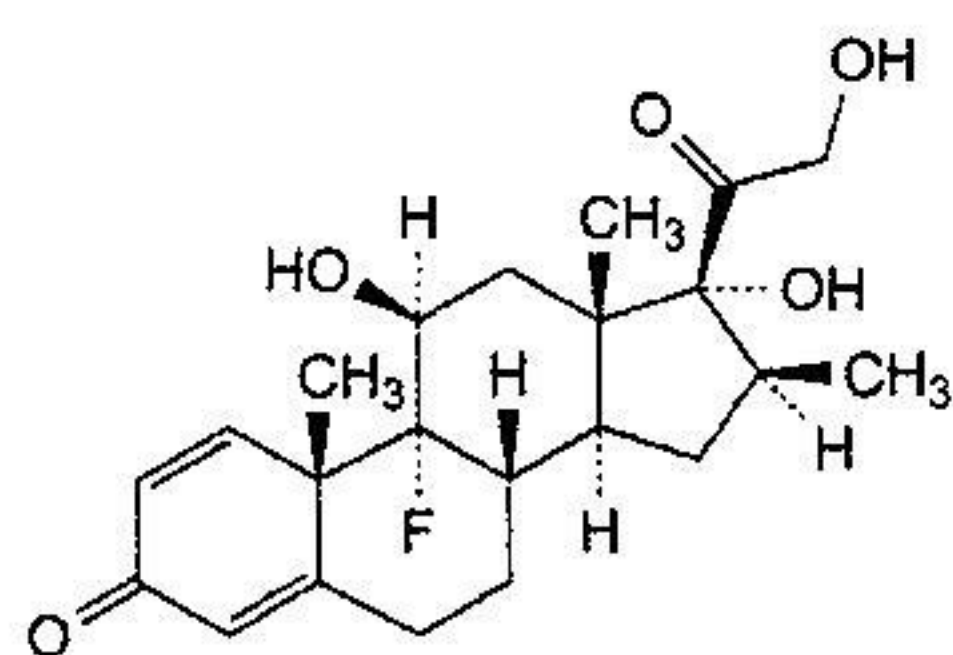
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

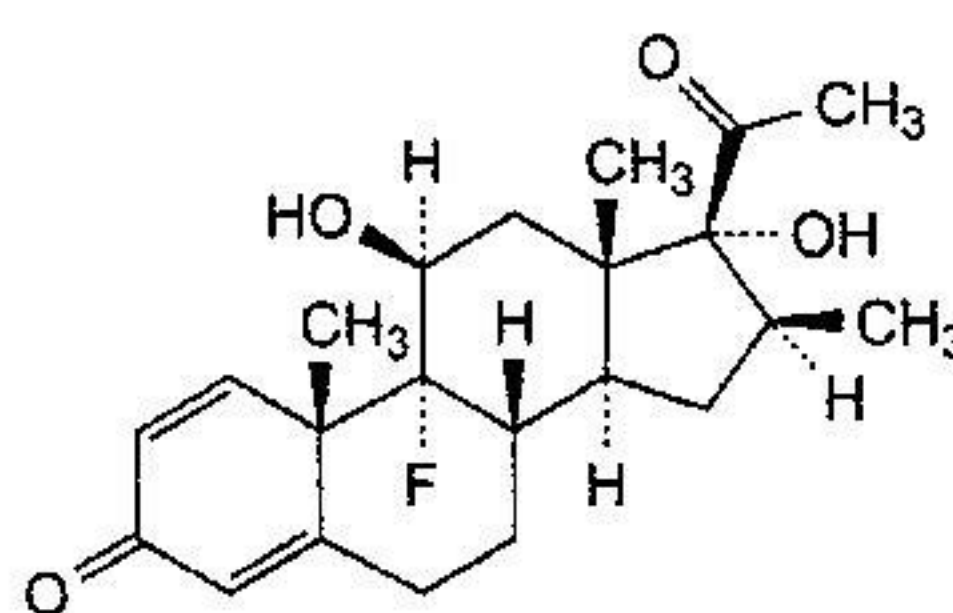
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, C, E, G, H, I.

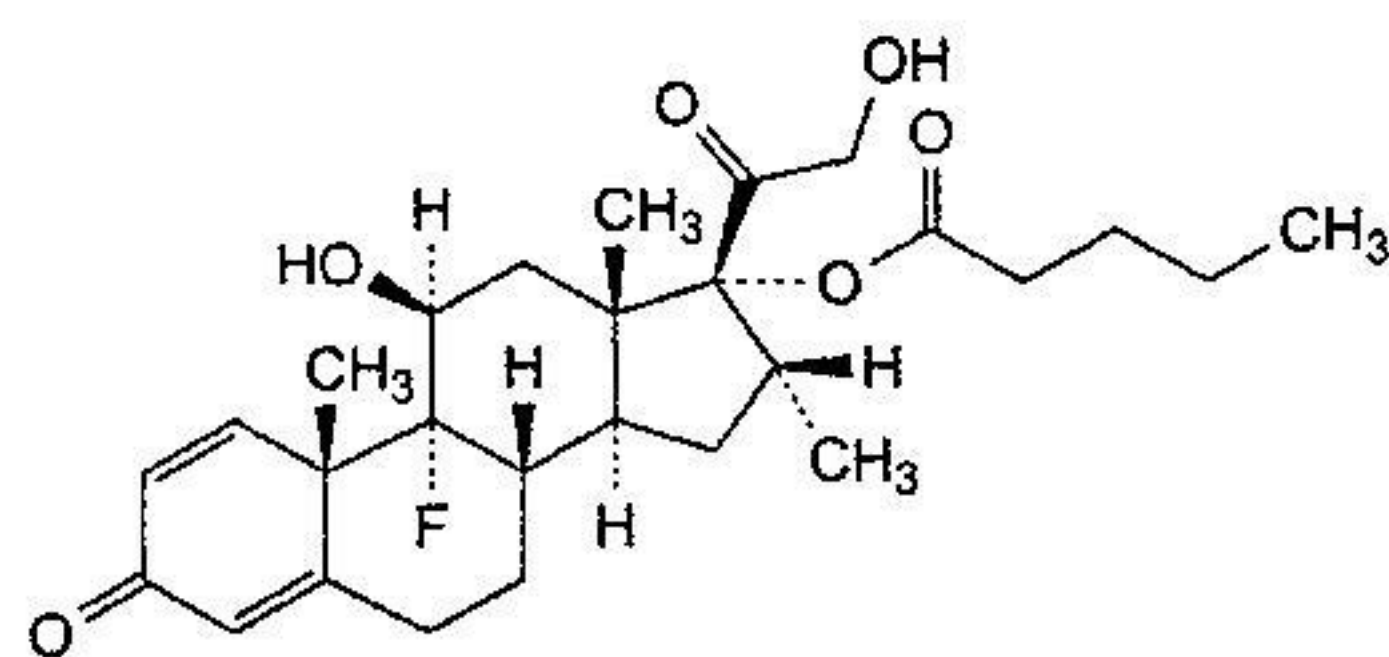
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



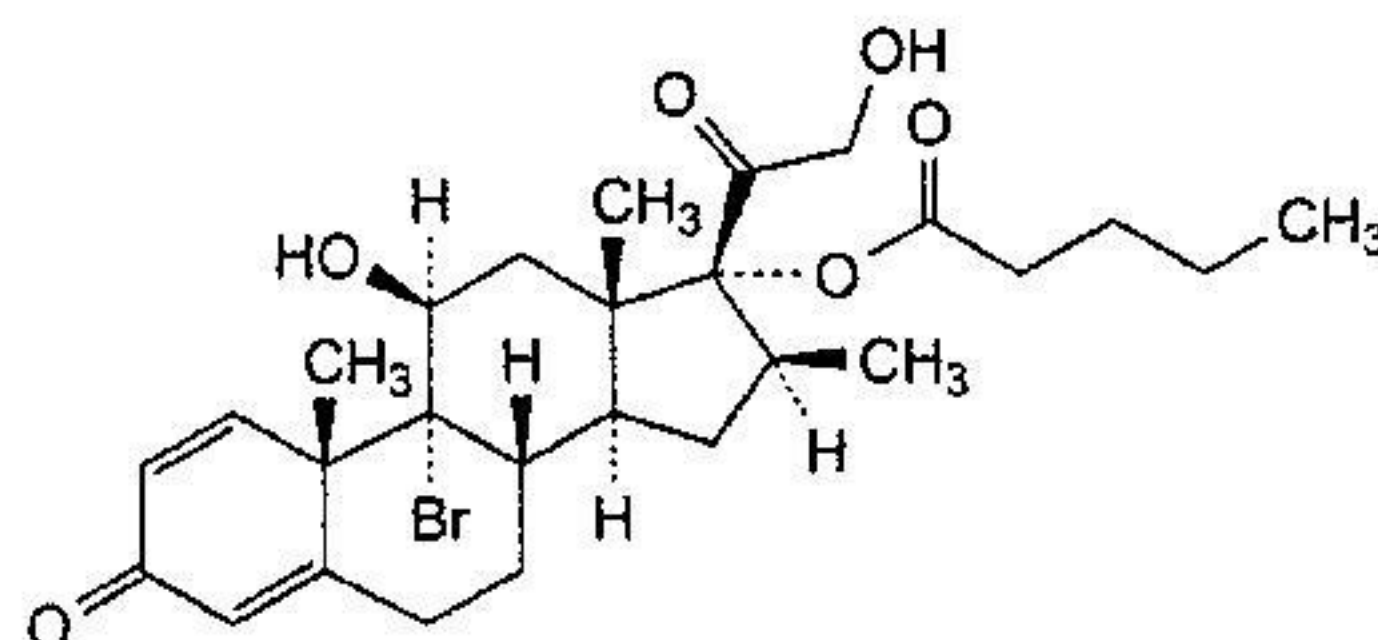
A. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroksy-16β-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion (betametazon),



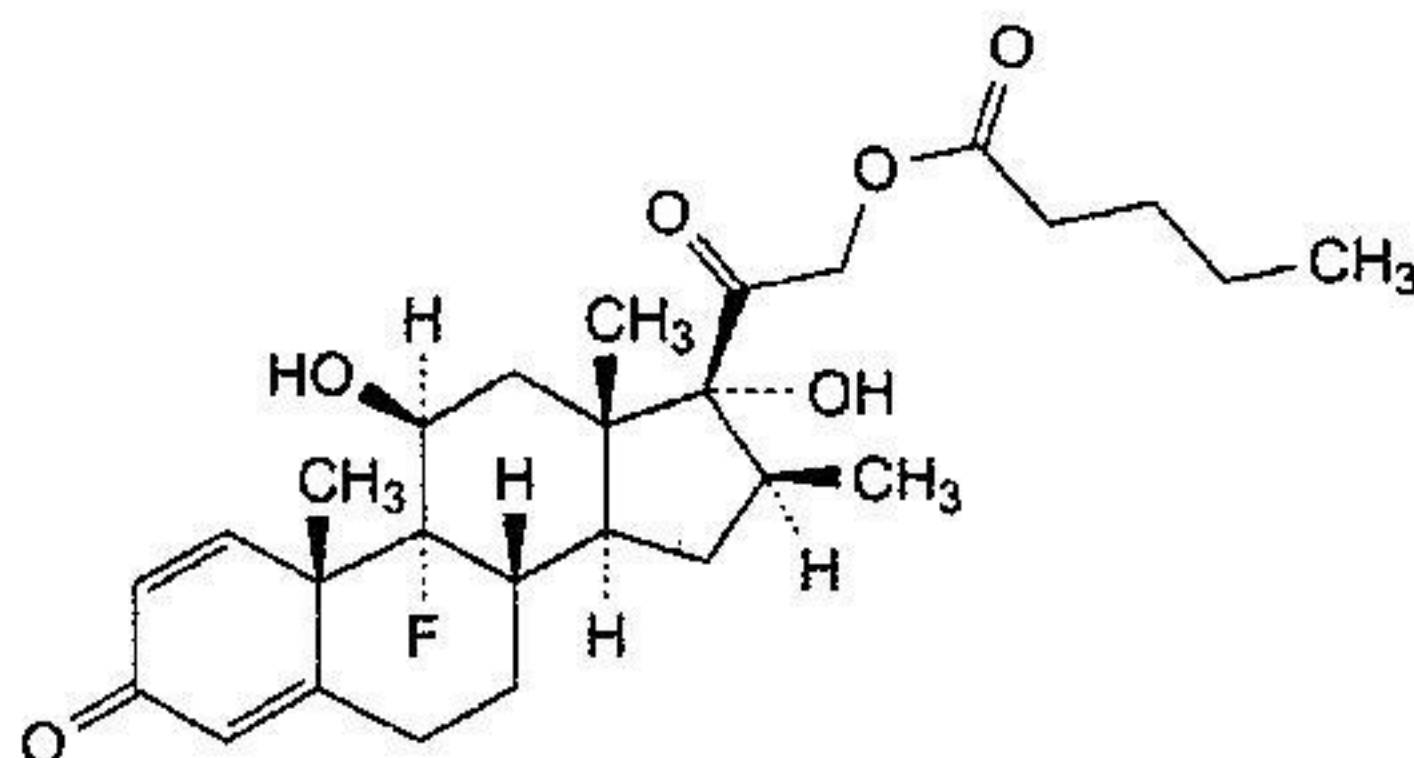
B. 9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16β-metylopregna-1,4-dieno-3,20-dion (21-deksybetametazon),



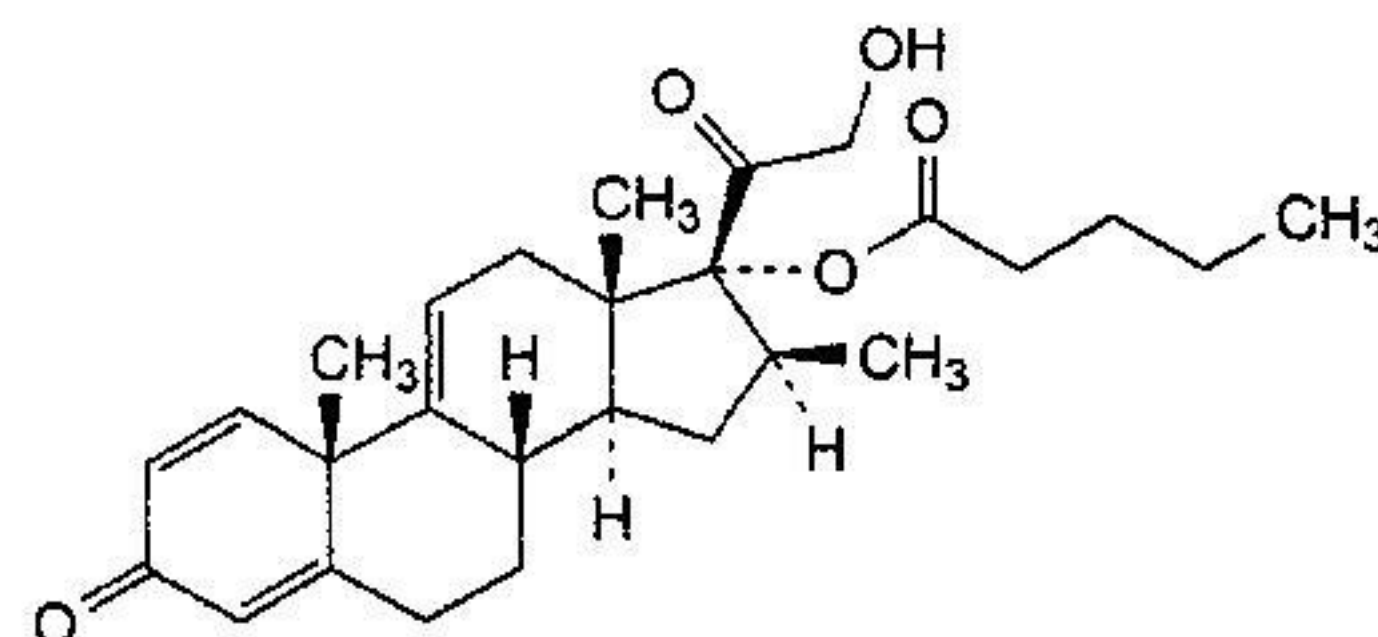
C. 9-fluoro-11β,21-dihydroksy-16α-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-17-ylu pentanian (deksametazonu 17-walerianian),



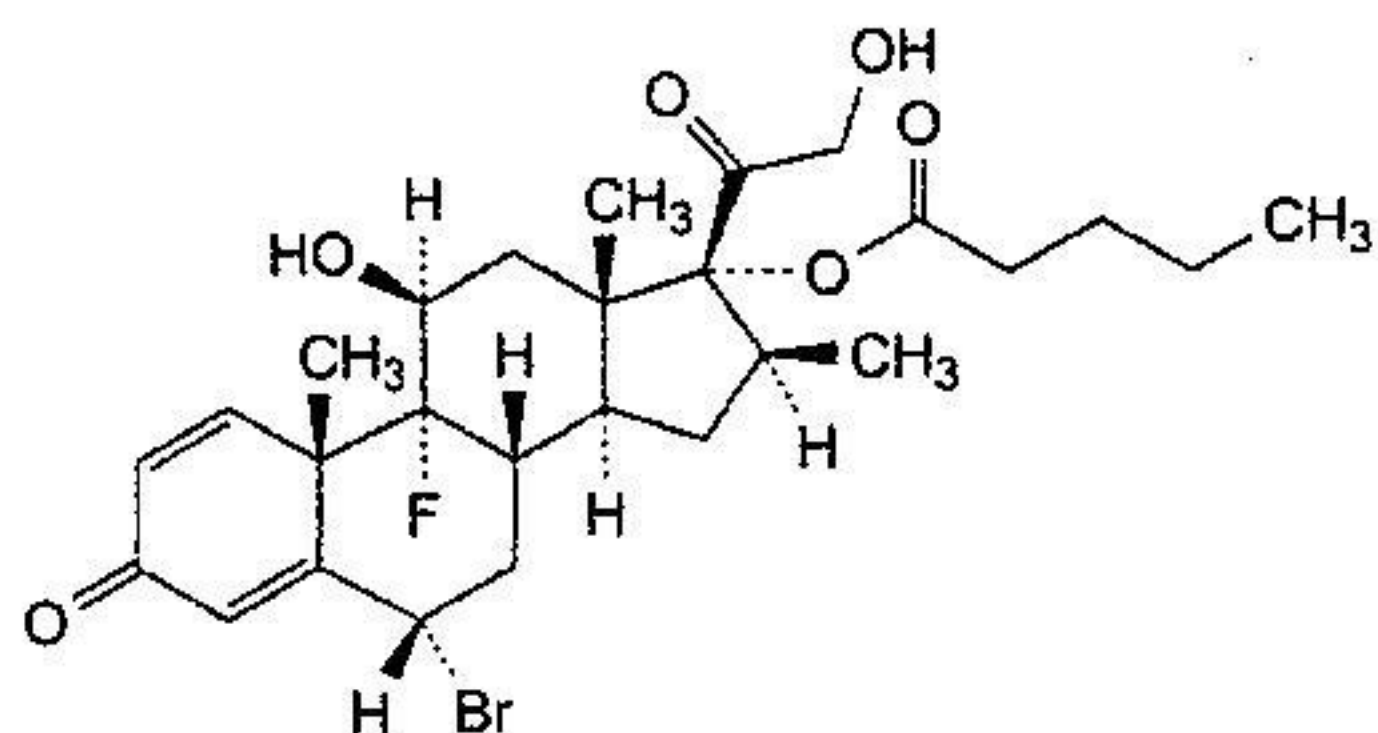
D. 9-bromo-11β,21-dihydroksy-16β-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-17-ylu pentanian (9-bromobetametazonu walerianian),



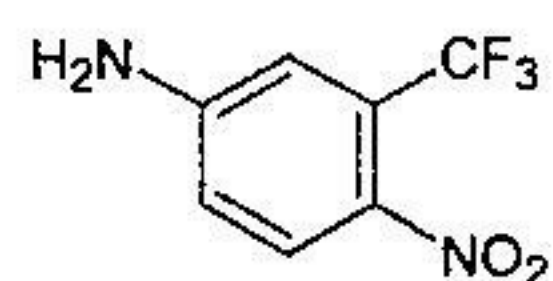
E. 9-fluoro-11β,17-dihydroksy-16β-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dieno-21-ylu pentanian (betametazonu 21-walerianian),



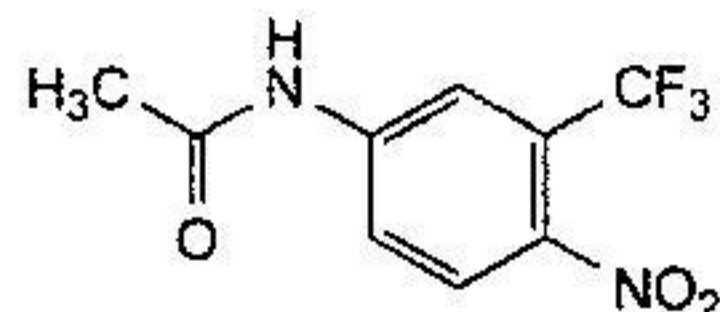
F. 21-hydroksy-16β-metylo-3,20-dioksopregna-1,4,9(11)-trien-17-ylu pentanian (betametazonu walerianian δ-9(11)),



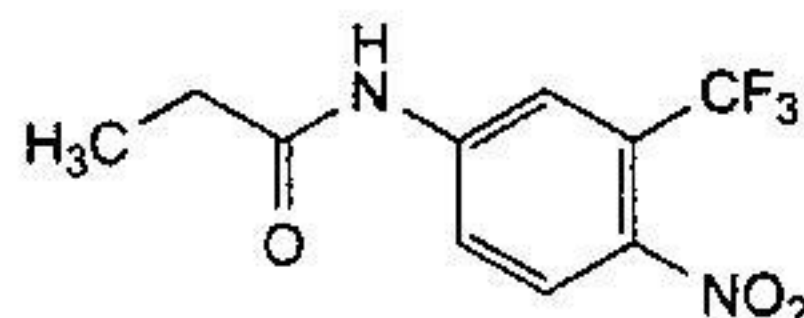
G. 6α-bromo-9-fluoro-11β,21-dihydroksy-16β-metylo-3,20-dioksopregna-1,4-dien-17-ylu pentanian (6α-bromobetametazonu walerianian),



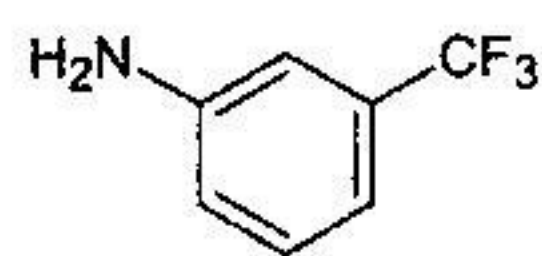
A. 4-nitro-3-(trifluorometylo)anilina,



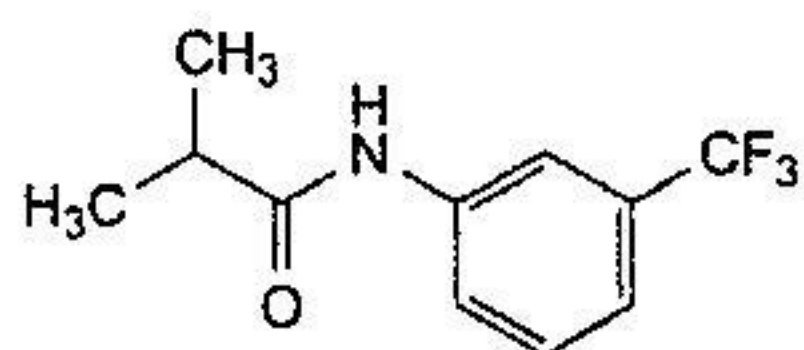
B. N-[4-nitro-3-(trifluorometylo)fenylo]acetamid,



C. N-[4-nitro-3-(trifluorometylo)fenylo]propanamid,



D. 3-(trifluorometylo)anilina,



E. 2-metylo-N-[3-(trifluorometylo)fenylo]propanamid,



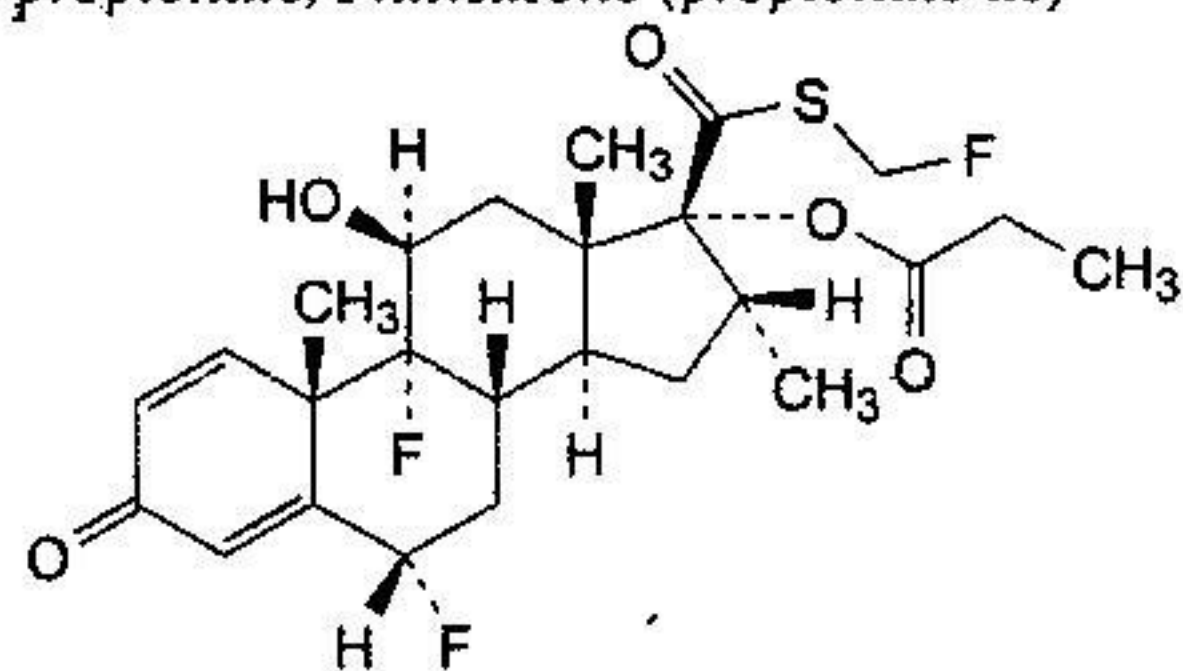
F. 2-metylo-N-[2-nitro-5-(trifluorometylo)fenylo]propanamid.

01/2016:1750

FLUTICASONI PROPIONAS

Flutykazonu propionian

Fluticasone propionate; Fluticasone (propionate de)

C₂₅H₃₁F₃O₅S
[80474-14-2]

m.cz. 500,6

DEFINICJA

6α,9-Difluoro-17-[[[(fluorometylo)sulfanylo]karbonylo]-11β-hydroksy-16α-metylo-3-oksoandosta-1,4-dien-17α-ylu]propanian.

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

WŁAŚCIWŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: propionian flutykazonu CSP.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +32 do +36 (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29): zastosować procedurę normalizacji.

Mieszanina rozpuszczalników: faza ruchoma A, faza ruchoma B (50:50 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 1 mg flutykazonu zanieczyszczenia D CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu roztworem badanym do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2 mg propionianu flutykazonu do identyfikacji zanieczyszczenia G CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 2 mg propionianu flutykazonu do identyfikacji zanieczyszczenia C CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: roztwór zawierający 0,05% (V/V) kwasu fosforowego OD i 3,0% (V/V) metanolu OD w wodzie OD;
- faza ruchoma B: roztwór zawierający 0,05% (V/V) kwasu fosforowego OD i 3,0% (V/V) metanolu OD w acetonitrylu OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 2	57	43
2 - 42	57 → 45	43 → 55
42 - 62	45 → 10	55 → 90
62 - 72	10	90

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 239 nm.

Wprowadzenie: 50 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczenia G użyć chromatogramu dostarczonego z propionianem flutykazonu do identyfikacji zanieczyszczenia G CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia C użyć chromatogramu dostarczonego z propionianem flutykazonu do identyfikacji zanieczyszczenia C CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (d).

Retencja względna w porównaniu z propionianem flutykazonu (czas retencji = ok. 32 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,8; zanieczyszczenie D = ok. 0,95; zanieczyszczenie G = ok. 1,3.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

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

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia D, G: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,3%;
- zanieczyszczenie C: nie więcej niż 0,2%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,8%;
- próg wykazywania: 0,05% (roztwór porównawczy (b)).

Aceton. Chromatografia gazowa (2.2.28).

Roztwór wzorca wewnętrznego. Uzupełnić 0,5 mL tetrahydrofuranu OD dimetyloformamidem OD do 1000 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,50 g substancji badanej w roztworze wzorca wewnętrznego i uzupełnić roztworem wzorca wewnętrznego do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy. Uzupełnić 0,40 g acetonu OD roztworem wzorca wewnętrznego do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu roztworem wzorca wewnętrznego do 10,0 mL.

Kolumna:

- materiał: stopiona krzemionka;
- wymiary: długość 25 m, średnica wewnętrzna 0,53 mm;
- faza nieruchoma: usieciowany makrogol 20 000 OD (grubość warstwy 2 μm).

Gaz nośny: azot do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 5,5 mL/min.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
Kolumna	0 – 3,5	60
	3,5 – 7,5	60 $\rightarrow$ 180
	7,5 – 10,5	180
Dozownik próbki		150
Detektor		250

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 0,1 μL .

Wartość graniczna:

- aceton: nie więcej niż 1,0% (m/m).

Woda (2.5.32): nie więcej niż 0,5%; do wykonania badania użyć 0,100 g substancji badanej, używając techniki odparowania:

- temperatura: 160 $^{\circ}\text{C}$;
- czas ogrzewania: 3 min.

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić, używając ultradźwięków, 20,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 200,0 mL. Uzupełnić 4,0 mL roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić, używając ultradźwięków, 20,0 mg propionianu flutykazonu CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 200,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 4,0 mL roztworu porównawczego (a) fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 1 mg flutykazonu zanieczyszczenia D CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL. Do 1,0 mL roztworu dodać 2,0 mL roztworu porównawczego (a) i uzupełnić fazą ruchomą do 5,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 μm);
- temperatura: 40 $^{\circ}\text{C}$.

Faza ruchoma: zmieszać 15 objętości acetonitrylu OD, 35 objętości roztworu diwodorofosforanu amonowego OD (1,15 g/L) doprowadzonego do pH 3,5 i 50 objętości metanolu OD.

Szybkość przepływu: 1,5 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 239 nm.

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

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji propionianu flutykazonu.

Retencja względna w porównaniu z propionianem flutykazonu (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie D = ok. 1,1.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami propionianu flutykazonu i zanieczyszczenia D; jeżeli to konieczne, dostosować stosunek acetonitrylu do metanolu w fazie ruchomej.

Obliczyć procentową zawartość propionianu flutykazonu ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{O}_5$) używając chromatogramu roztworu porównawczego (b) i uwzględniając podaną zawartość propionianu flutykazonu CSP.

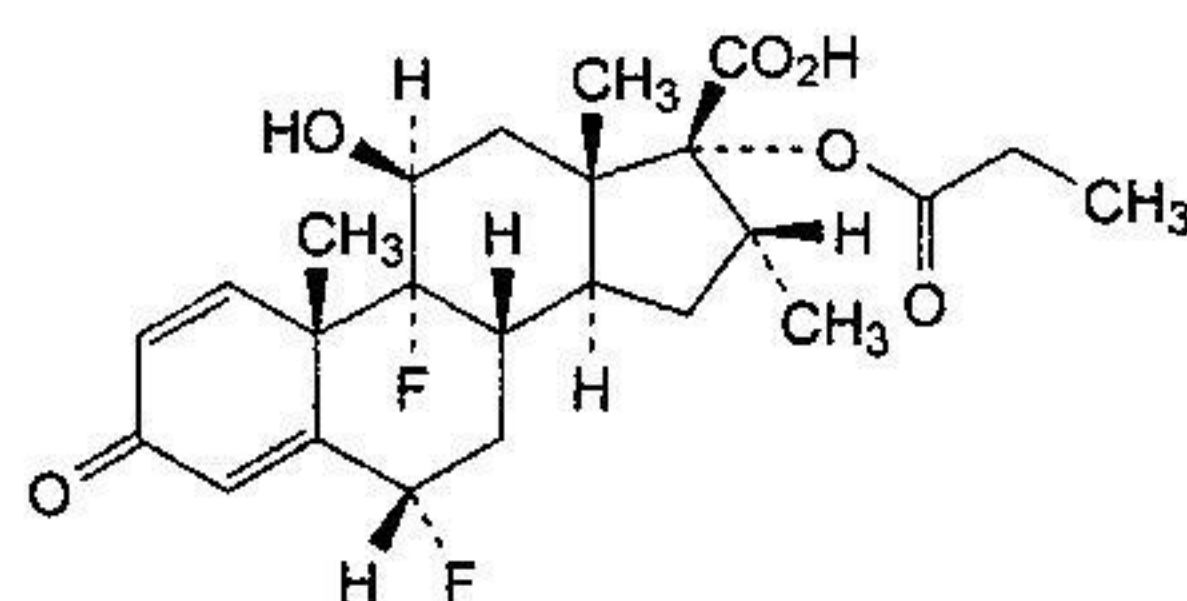
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

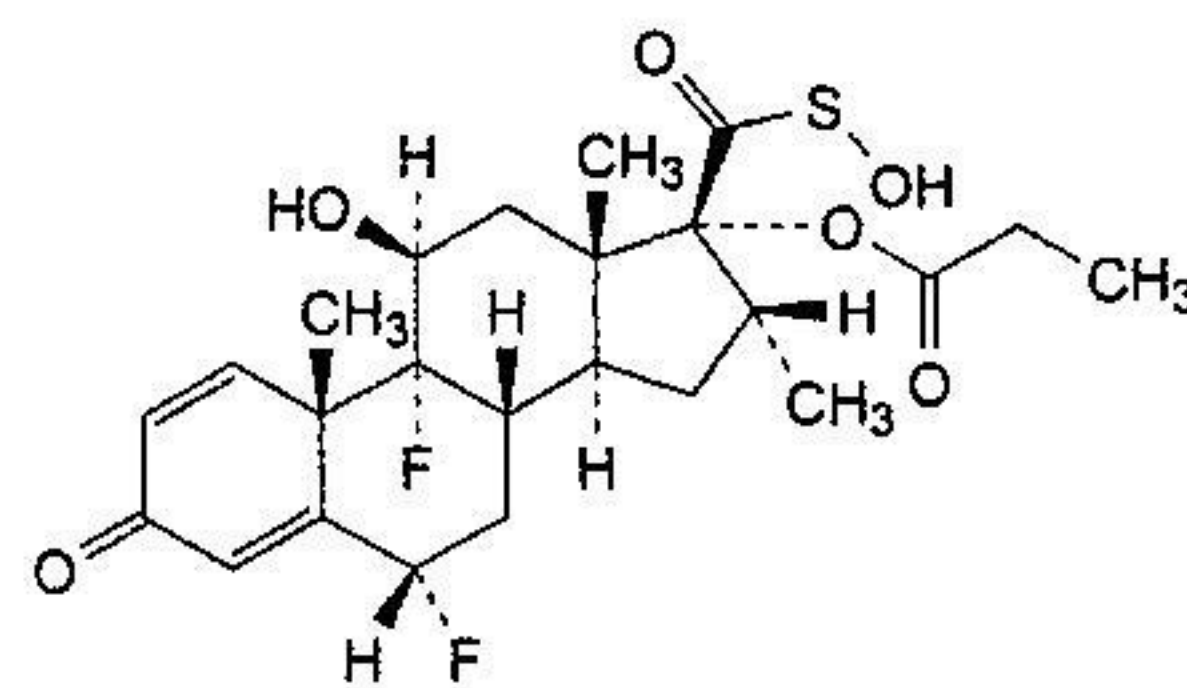
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: C, D, G.

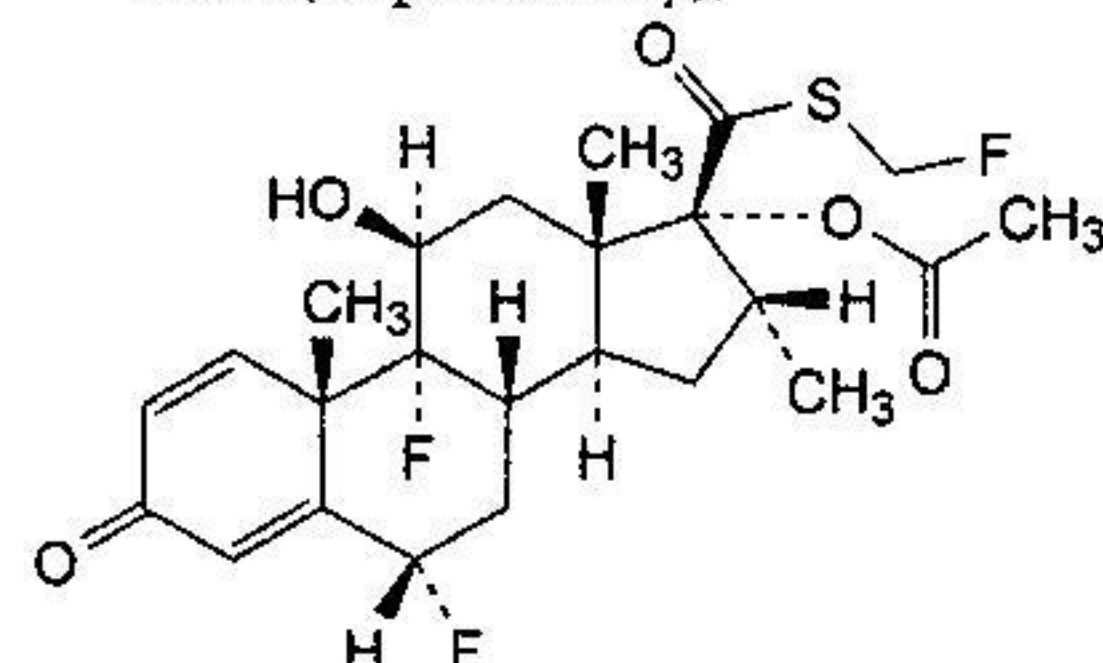
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



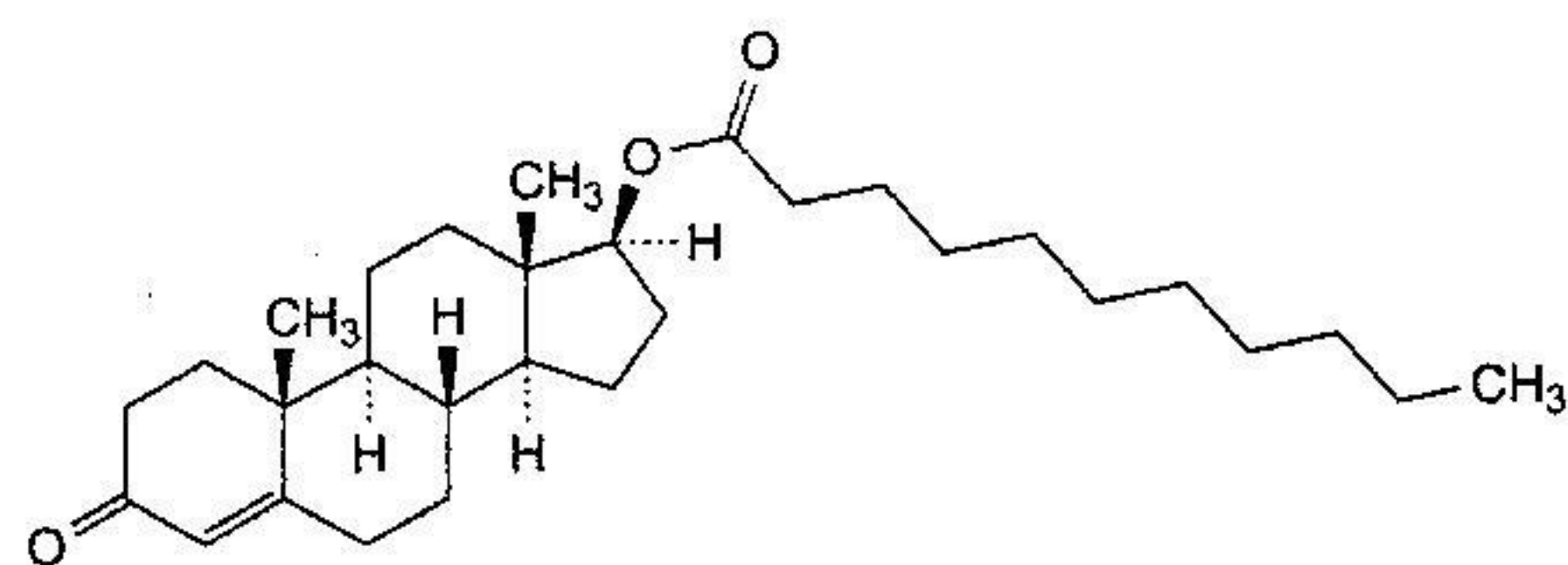
A. kwas 6 α ,9-difluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-okso-17-(propanoiloksy)androsta-1,4-dieno-17 β -karboksylowy,



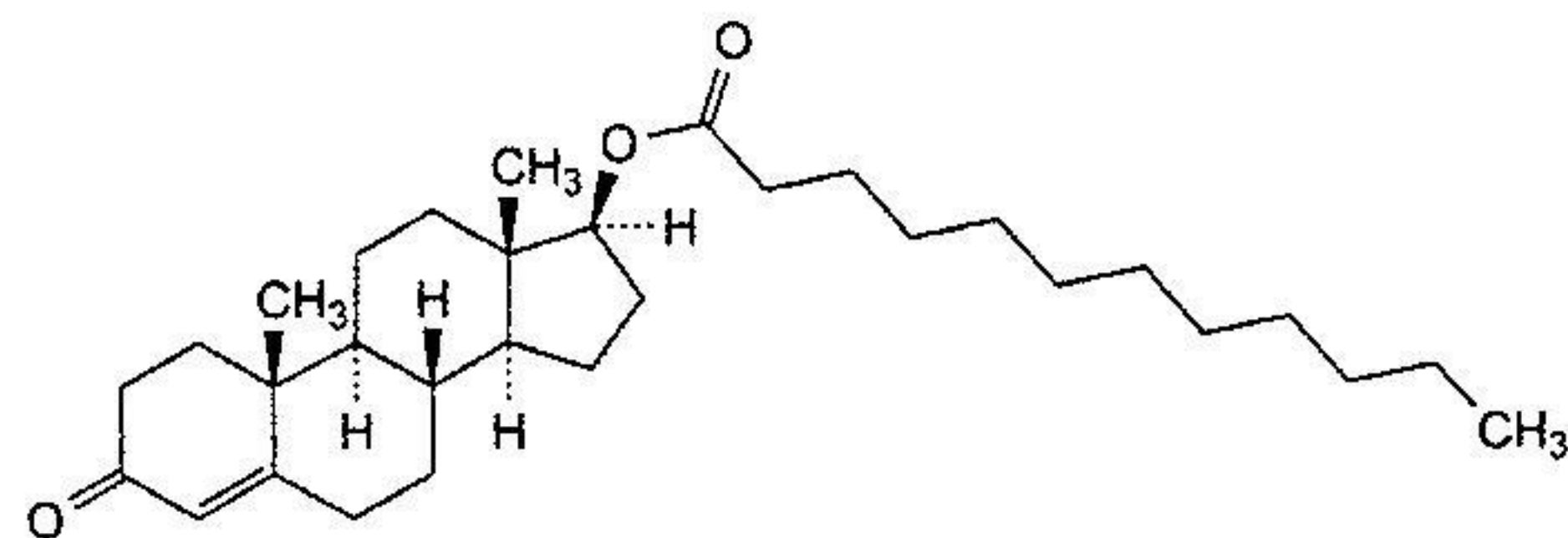
B. SO-kwas 6 α ,9-difluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-okso-17-(propanoiloksy)androsta-1,4-dieno-17 β -karbo(tio)peroksoowy,



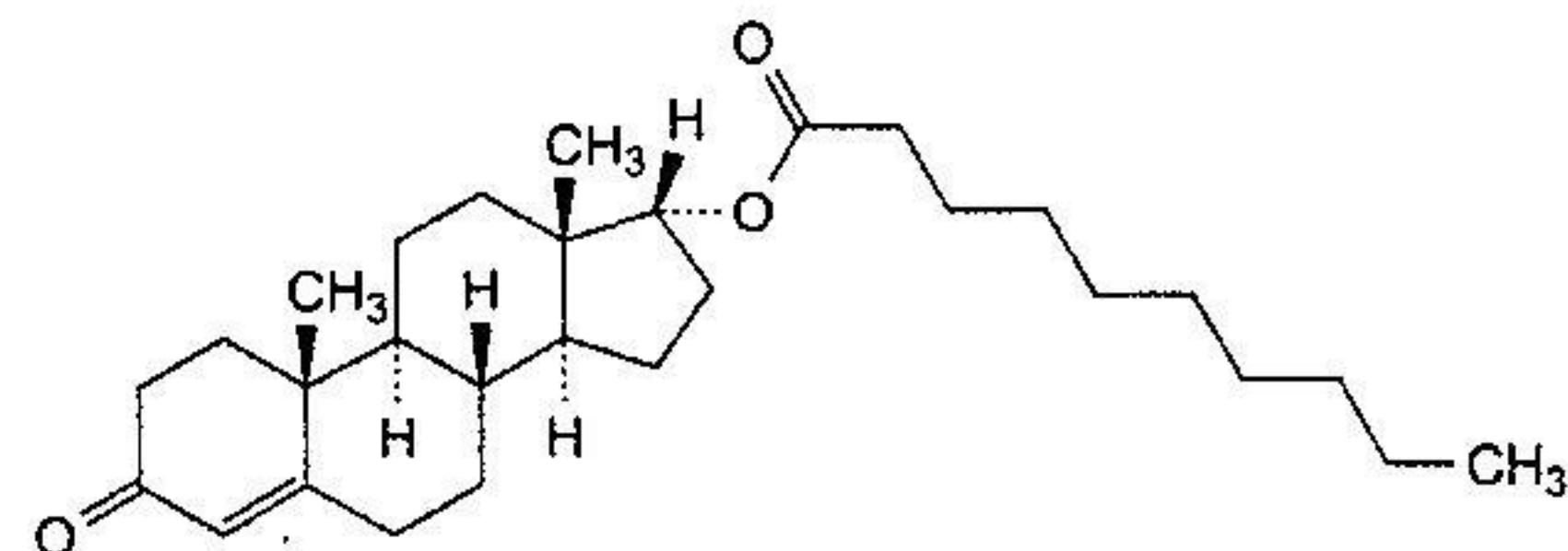
C. 6 α ,9-difluoro-17-[(fluorometylo)sulfanylo]karbonylo]-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 α -ylu octan,



E. 3-oksoandrost-4-en-17β-ylu undekanian (testosteronu undekanian),



F. 3-oksoandrost-4-en-17β-ylu dodekanian (testosteronu laurylan),



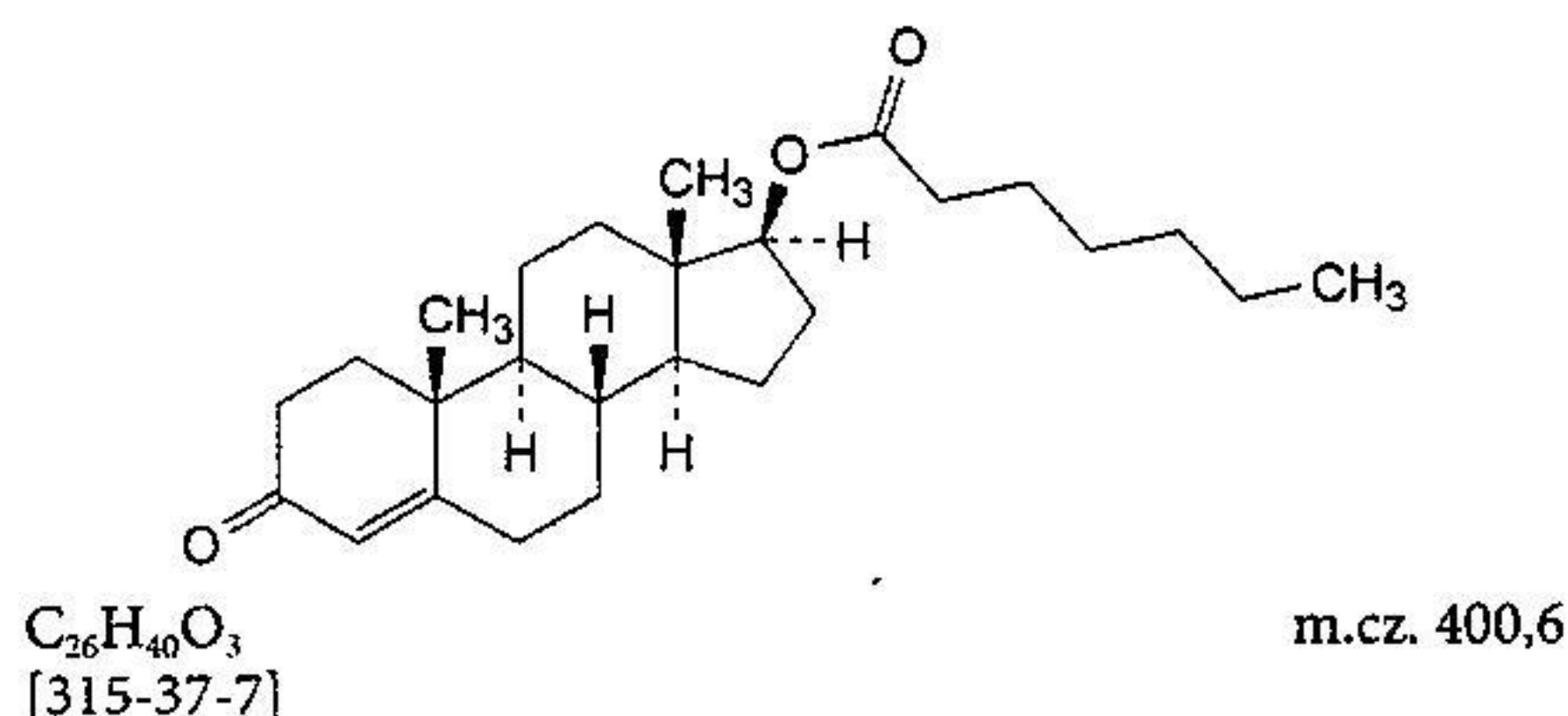
G. 3-oksoandrost-4-en-17α-ylu dekanian (epitestosteronu dekanian).

04/2011:1048
zmieniona (7.2)

TESTOSTERONI ENANTAS

Testosteronu enantan

Testosterone enantate; Testostérone (énantate de)



DEFINICJA

3-Oksoandrost-4-en-17β-ylu heptanian.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawobiały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, bardzo łatwo rozpuszczalna w bezwodnym etanolu, łatwo rozpuszczalna w olejach tłustych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 34°C do 39°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: enantan testosteronu CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

Roztwór badany. Rozpuścić 5 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg enantanu testosteronu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg enantanu testosteronu CSP, 5 mg dekanianu testosteronu CSP i 5 mg izokaproanenu testosteronu CSP w mieszaninie rozpuszczalników, i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10 mL.

Płytki: płytka TLC z żelem krzemionkowym F_{254} z grupami oktadecylsililowymi OD.

Faza ruchoma: woda OD, acetonitryl OD, 2-propanol OD (20:40:60 V/V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 3/4 płytki.

Suszenie: na powietrzu, następnie 10 min w temp. 100°C; pozostawić do ochłodzenia.

Detekcja A: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

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

Detekcja B: spryskać etanolem kwasu siarkowego OD; ogrzewać 10 min w temp. 120°C; pozostawić do ochłodzenia i obejrzyć w świetle dziennym.

Wyniki B: plama główna na chromatogramie roztworu badanego jest zielona, a jej położenie i wielkość są zgodne z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– chromatogram wykazuje 3 wyraźnie rozdzielone plamy główne w każdej z metod wizualizacji.

D. Do ok. 25 mg substancji badanej dodać 2 mL roztworu (10 g/L) wodorotlenku potasu OD w metanolu OD i ogrzewać 1 h pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzić. Dodać 10 mL wody OD. Doprowadzić do odczynu kwasowego rozcieńczonym kwasem solnym OD do czerwonego zabarwienia niebieskiego papierka lakmusowego OD. Przesączyć i przemyć osad niewielką ilością wody OD. Pozostałość, po suszeniu 3 h w temp. 60°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa, topi się (2.2.14) w temperaturze od 150°C do 153°C.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +81 do +86 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w bezwodnym etanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

Zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,16%.

Rozpuścić 0,50 g substancji badanej w 10 mL etanolu (96%) OD uprzednio zubożonego wobec roztworu błękitu bromotymolowego OD3. Miareczkować natychmiast roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM używając 0,1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD3 jako wskaźnika. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na niebieskie zużywa się nie więcej niż 0,6 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM.

Zanieczyszczenie H. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w 1,0 mL etanolu (96%) OD.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 3,0 mg enantanu testosteronu zanieczyszczenia H CSP w 20,0 mL etanolu (96%) OD.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: octan etylu OD, cykloheksan OD1 (40:60 V/V).

Naniesienie: 1 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: spryskać roztworem (200 g/L) kwasu toluenosulfonowego OD w etanolu (96%) OD i ogrzewać 10 min w temp. 120°C; obejrzyć w nadfiolecie przy 366 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:

- chromatogram wykazuje wyraźnie widoczną plamę zanieczyszczenia H.

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenia H: plama zanieczyszczenia H nie jest intensywniejsza niż plama główna na chromatogramie roztworu porównawczego (0,15%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić, poddając ultradźwiękom, zawartość fiołki z enantanem testosteronu do przydatności układu CSP (zawierającym zanieczyszczenia F i G) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 1,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2 mg enantanu testosteronu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenie E) w 1,0 mL fazy ruchomej.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 2 mg kapronianu testosteronu CSP (zanieczyszczenie B) i 2 mg testosteronu CSP (zanieczyszczenie D) w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 5,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: woda OD, acetonitryl OD (30:70 V/V).

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 242 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 1,5-krotność czasu retencji enantanu testosteronu.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń F i G użyć chromatogramu dostarczonego z enantanem testosteronu do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczenia E użyć chromatogramu dostarczonego z enantanem testosteronu do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczeń B i D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d).

Retencja względna w porównaniu z enantanem testosteronu (czas retencji = ok. 22 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,1; zanieczyszczenie B = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 0,8; zanieczyszczenie F = ok. 0,85; zanieczyszczenie G = ok. 0,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,3 pomiędzy pikami zanieczyszczeń F i G.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia F pomnożyć przez 6,3;
- zanieczyszczenie D: nie więcej niż 4-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,4%);
- zanieczyszczenia E, F: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);

- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenie G: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 7-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,7%);
- 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 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w eksykatorze nad pentatlenkiem difosforu OD pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w bezwodnym etanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu bezwodnym etanolem OD do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w maksimum absorpcji przy 241 nm.

Obliczyć zawartość enantanu testosteronu ($C_{26}H_{40}O_3$) przyjmując absorbancję właściwą równą 422.

PRZECHOWYWANIE

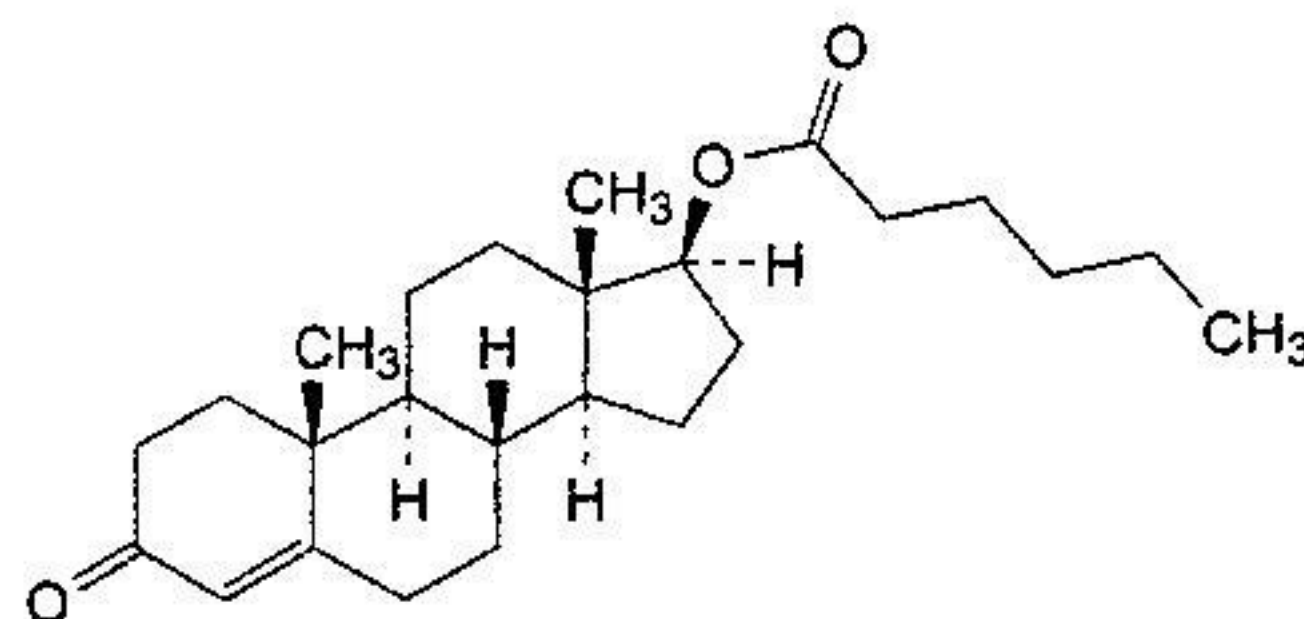
Chronić od światła, w temperaturze od 2°C do 8°C.

ZANIECZYSZCZENIA

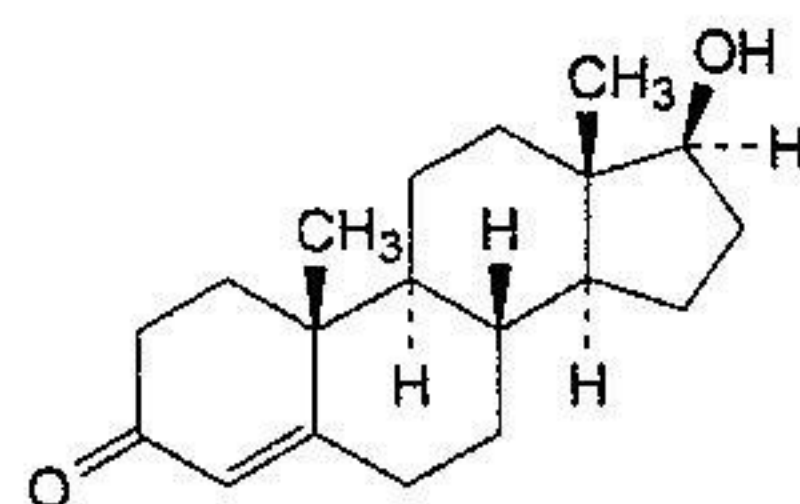
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, D, E, F, G, H.



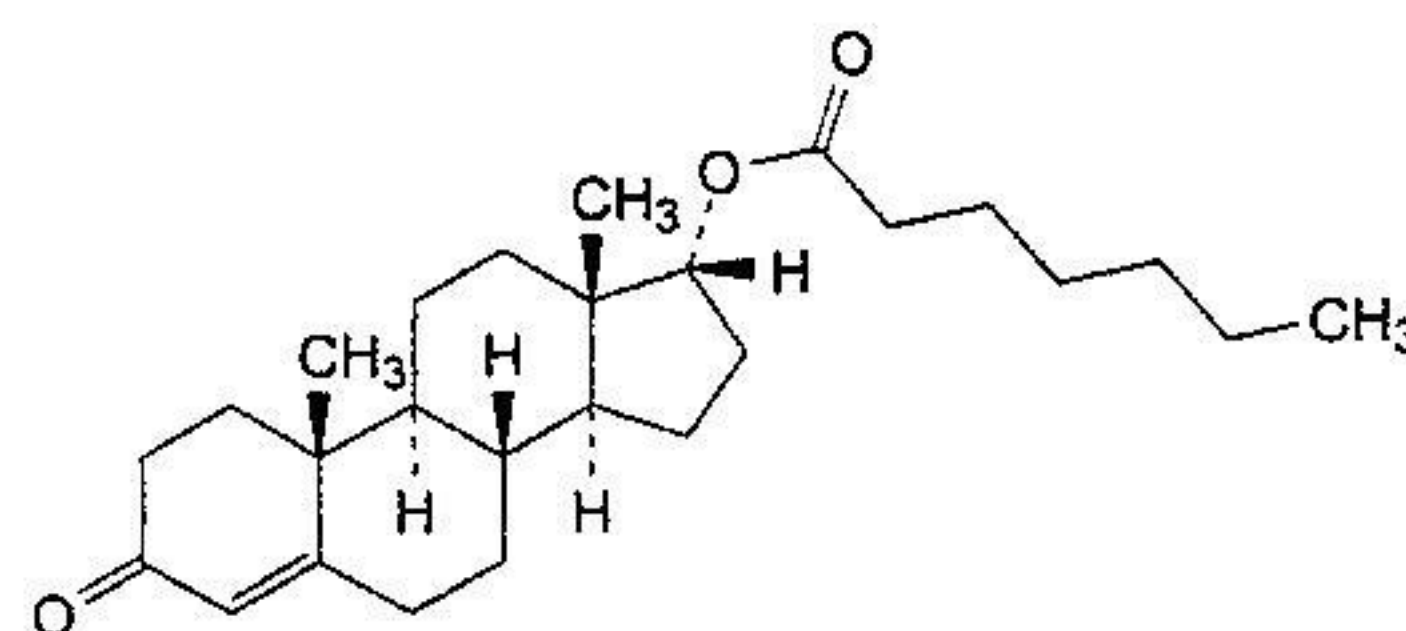
A. kwas heptanowy,



B. 3-oksoandrost-4-en-17β-ylu heksanian (testosteronu kapronian),



D. 17β-hidroksyandrost-4-en-3-on (testosteron),

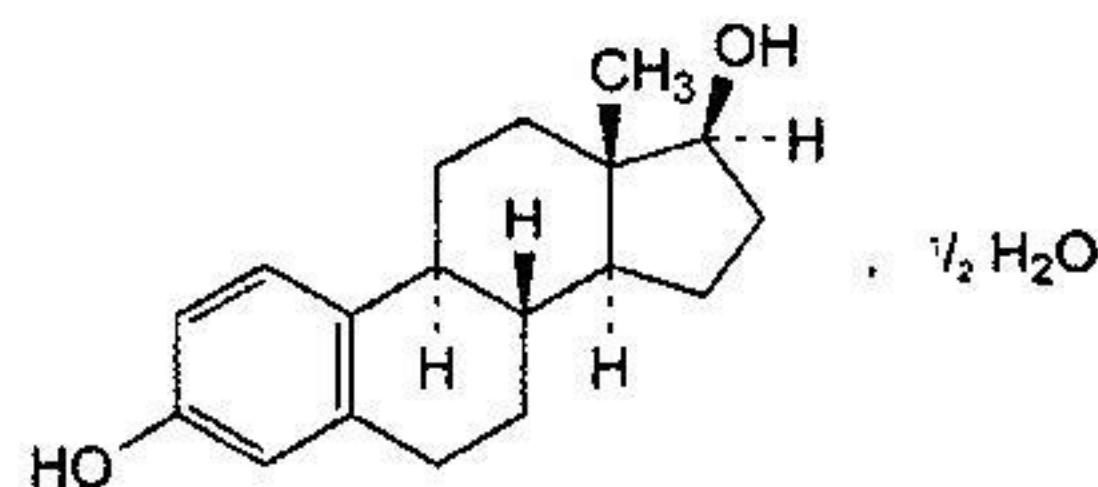


E. 3-oksoandrost-4-en-17α-ylu heptanian (17α-testosteronu enantan),

04/2017:0821

ESTRADIOLUM HEMIHYDRICUM

Estradiol półwodny

Estradiol hemihydrate; Estradiol hémihydraté $C_{18}H_{24}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

m.cz. 281,4

DEFINICJA

Estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diolu półwodzian.

Zawartość: od 97,0% do 103,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Temperatura topnienia: (2.2.14): od 175°C do 180°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: półwodny estradiol CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 50 mg półwodnego estradiolu CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 25 mg etynyloestradiolu CSP w roztworze porównawczym (a) i uzupełnić roztworem porównawczym (a) do 25 mL.

Płytki: płytka TLC z żelazem krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: etanol (96%) OD, toluen OD (20:80 V/V).

Naniesienie: 5 μ L.

Rozwijanie: na odległość 3/4 płytki.

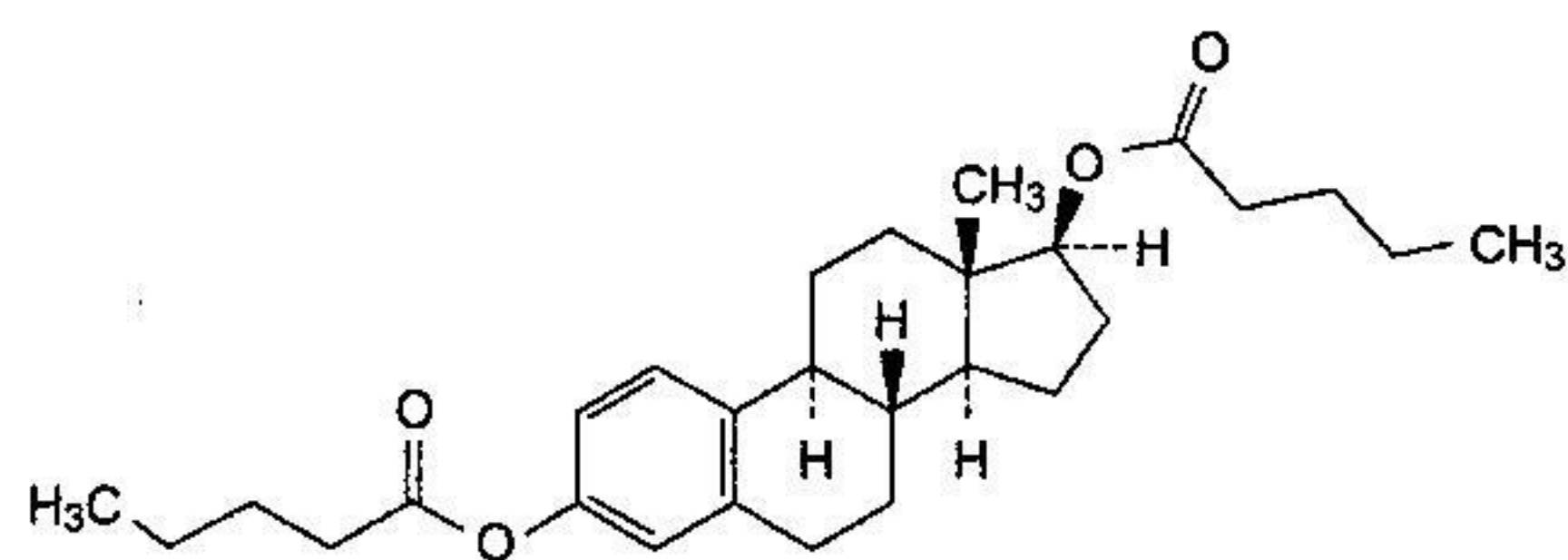
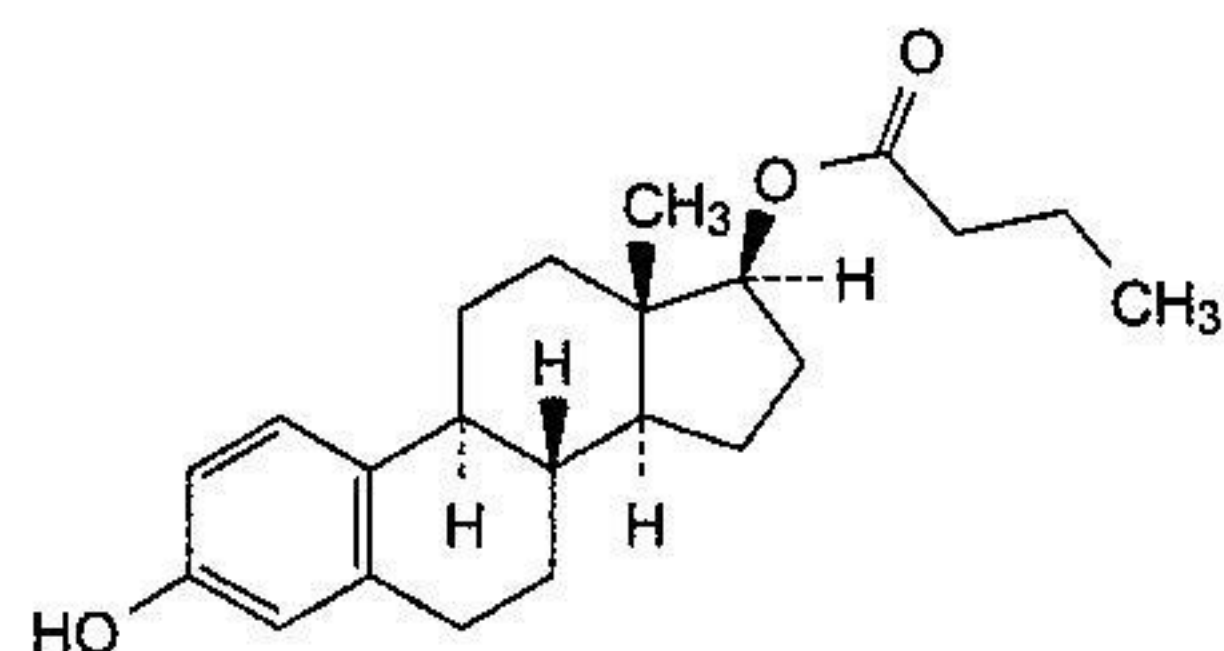
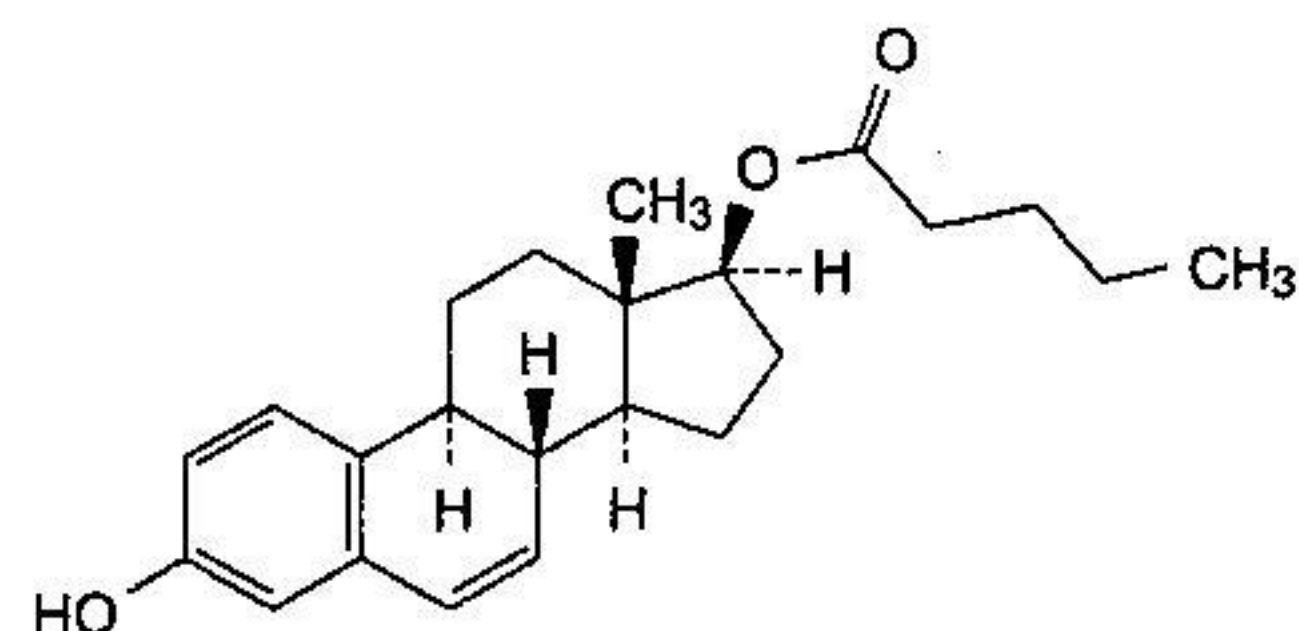
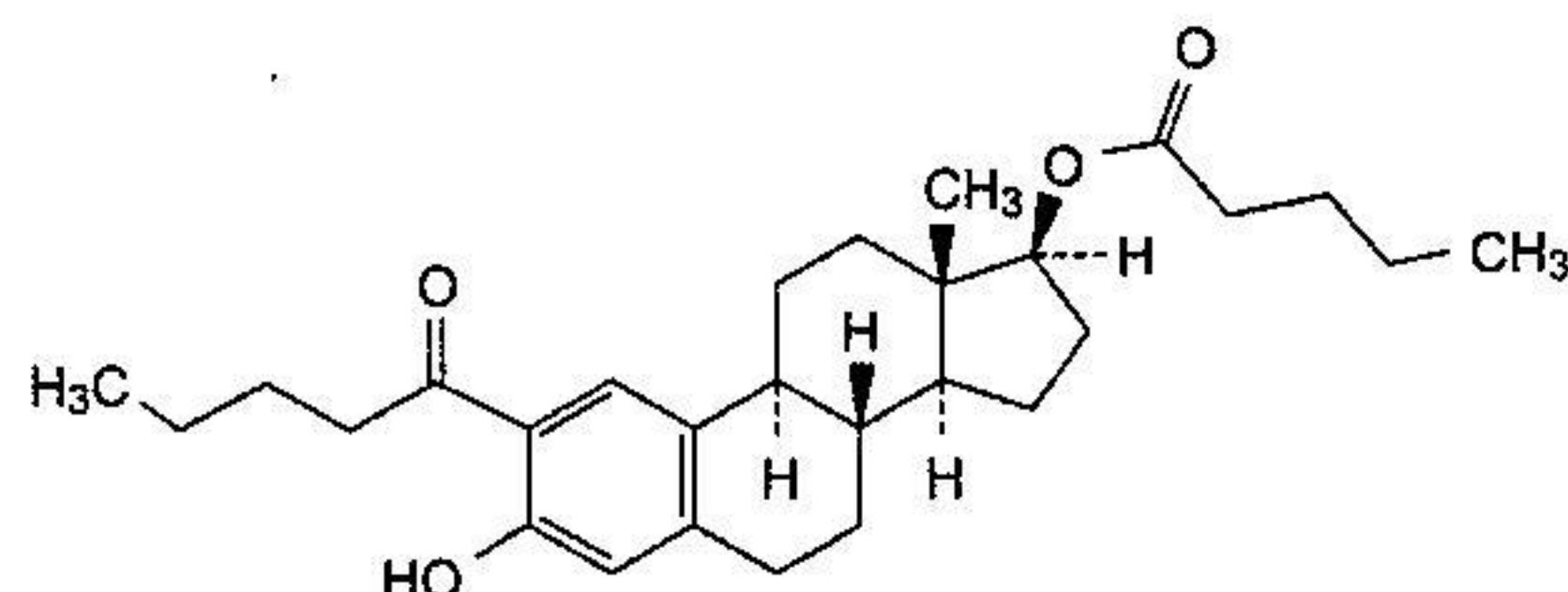
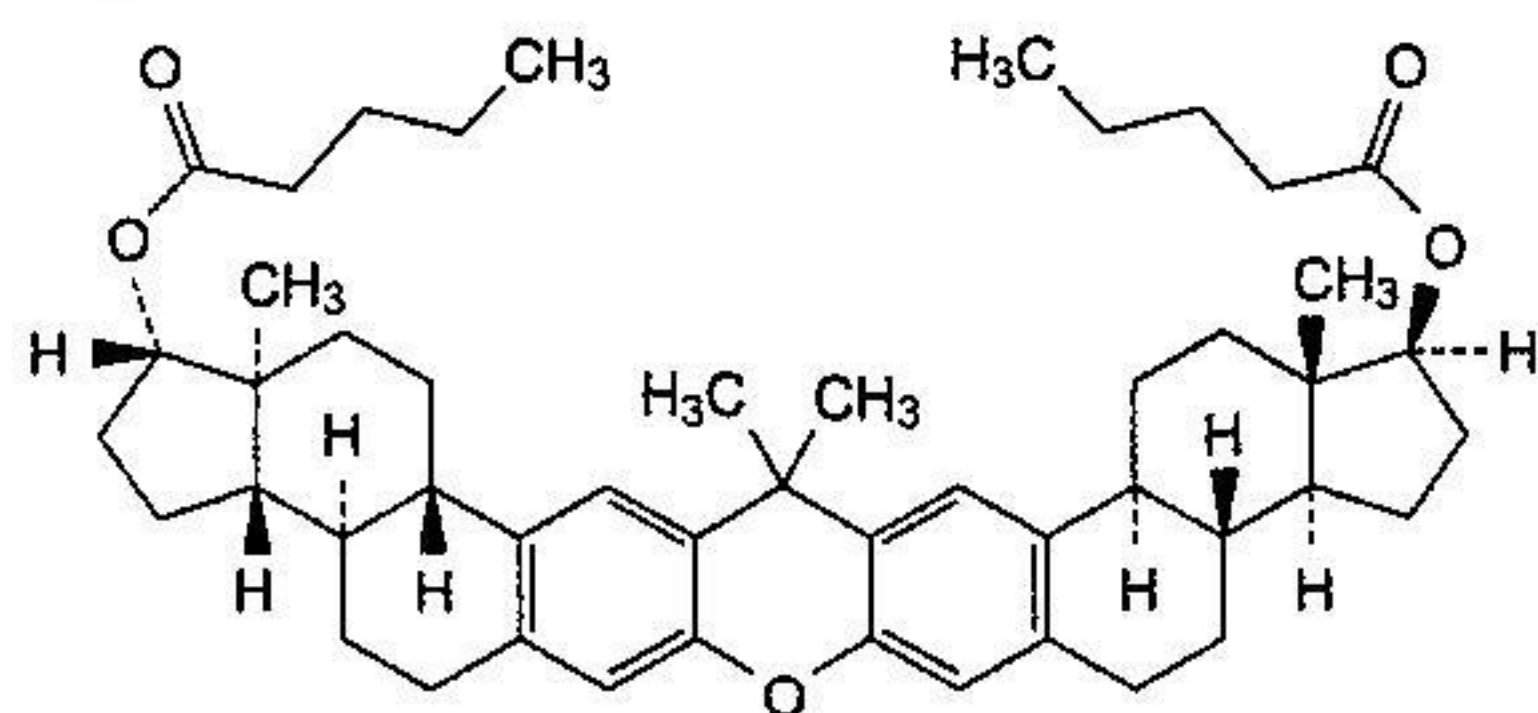
Suszenie: na powietrzu do odparowania rozpuszczalnika.

Detekcja: ogrzewać 10 min w temp. 110°C. Spryskać gorącą płytkę etanolem z roztworem kwasu siarkowego OD. Ogrzewać ponownie 10 min w temp. 110°C. Pozostawić do ochłodzenia. Obejrzeć w świetle dziennym i w nadfiolecie przy 365 nm.

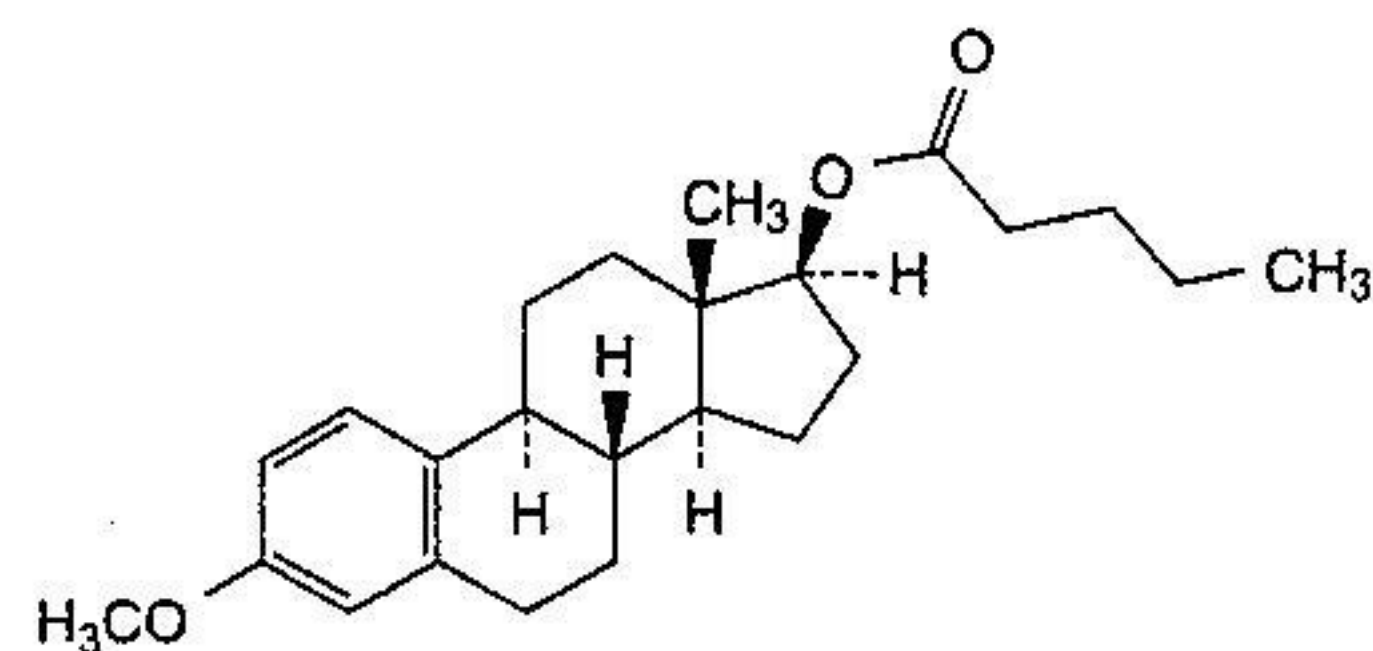
Przydatność układu: chromatogram roztworu porównawczego (b) wykazuje 2 plamy, które mogą nie być całkowicie rozdzielone.

Wyniki: plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie, zabarwienie w świetle dziennym, fluorescencję w nadfiolecie przy 365 nm i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

D. Do ok. 1 mg substancji badanej dodać 0,5 mL świeżo przygotowanego odczynnika sulfomolibdenowego OD2. Powstaje niebieskie zabarwienie, które w nadfiolecie przy 365 nm wykazuje intensywnie zieloną fluorescencję. Dodać 1 mL kwasu siarkowego OD i 9 mL wody OD. Zabarwienie staje się różowe z żółtawą fluorescencją.

E. estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diylu dipentanian,F. 3-hydroksyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylu butanian,G. 3-hydroksyestra-1,3,5(10),6-tetraen-17 β -ylu pentanian,H. 3-hydroksy-2-pentanoiloestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylu pentanian,

I. (1S,3aS,3bR,10aR,10bS,13S,13aS,15aS,18bS,20aS)-13a,17,17,20a-tetrametylo-2,3,3a,3b,4,5,9,10,10a,10b,11,12,13,13a,14,15,15a,17,18b,19,20,20a-dokozaahydro-1H-bis(cyklopenta[5,6]nafto)[1,2-b:2',1'-i]ksanteno-1,13-diylu dipentanian,

J. 3-metoksyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylu pentanian.

E. Woda (patrz „Badania”).

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +76,0 do +83,0 (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w *etanolu* (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 10 mL *acetonitrylu* OD i uzupełnić *metanolem* OD2 do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Zmieszać równe objętości roztworu (1 mg/mL) substancji badanej w *metanolu* OD2 i roztworu (1 mg/mL) 2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinonu OD w *metanolu* OD2. Pozostawić 30 min przed wprowadzeniem.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5 mg *estradiolu* do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, B i C) w 2 mL *acetonitrylu* OD i uzupełnić *metanolem* OD2 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: do 400 mL *acetonitrylu* OD dodać 50 mL *metanolu* OD2 i 400 mL *wody* do chromatografii OD; pozostawić 10 min, uzupełnić *wodą* do chromatografii OD do 1000 mL i ponownie wymieszać.

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 280 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji *estradiolu*.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B i C użyć chromatogramu dostarczonego z *estadiolem* do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z *estradiolem* (czas retencji = ok. 13 min): zanieczyszczenie D = ok. 0,9; zanieczyszczenie B = ok. 1,1; zanieczyszczenie A = ok. 1,4; zanieczyszczenie C = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 2,5 pomiędzy pikami *estradiolu* i zanieczyszczenia B.

Wartości graniczne:

- **współczynnik korekcyjny:** dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia D pomnożyć przez 0,4;
- **zanieczyszczenia A, B, C, D:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,25-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Woda (2.5.12): od 2,9% do 3,5%; do wykonania badania użyć 0,500 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

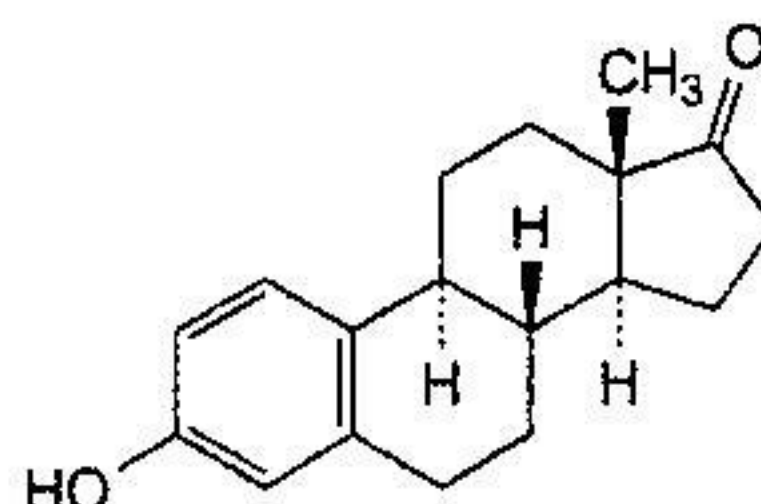
Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w *etanolu* (96%) OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu *roztworem wodorotlenku sodu* (0,1 mol/L) RM do 50,0 mL. Pozostawić do ochłodzenia do tem-

peratury pokojowej. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) roztworu w maksimum przy 238 nm.

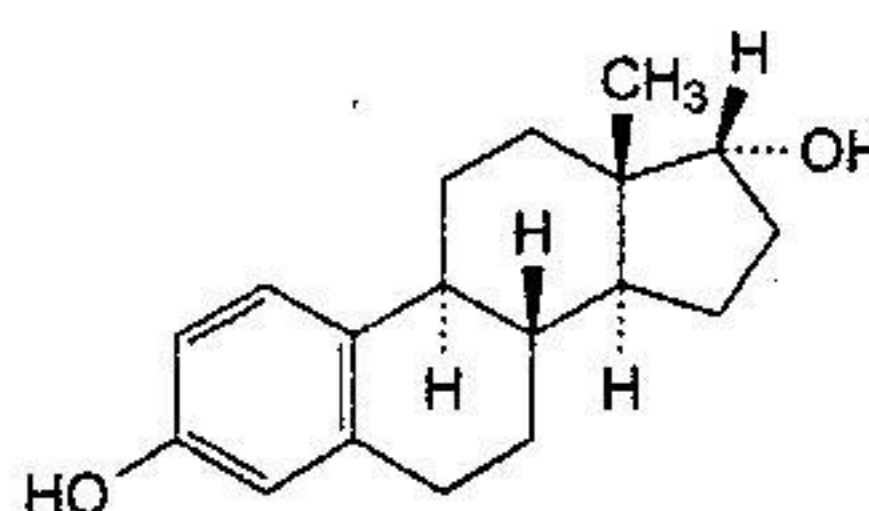
Obliczyć zawartość bezwodnego *estradiolu* (C₁₈H₂₄O₂) przyjmując absorbancję właściwą równą 335.

ZANIECZYSZCZENIA

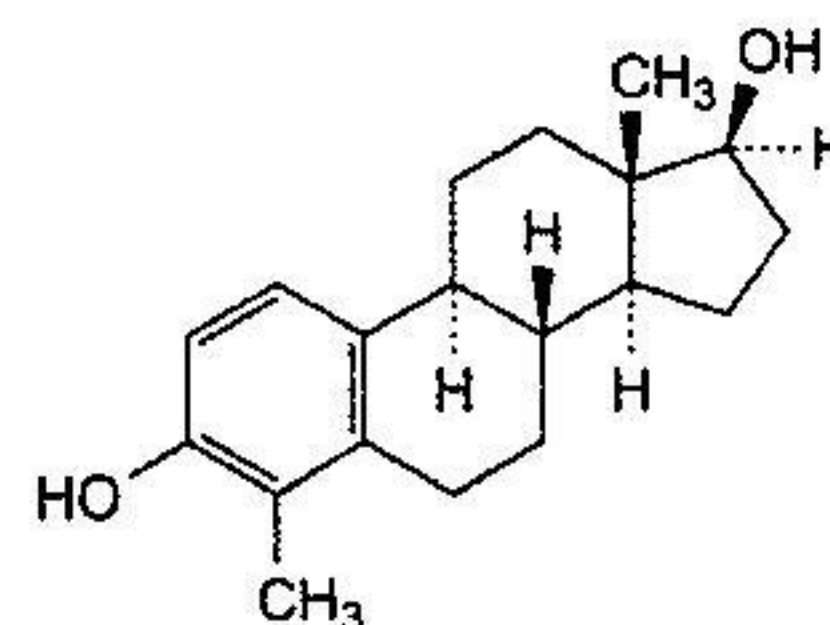
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D.



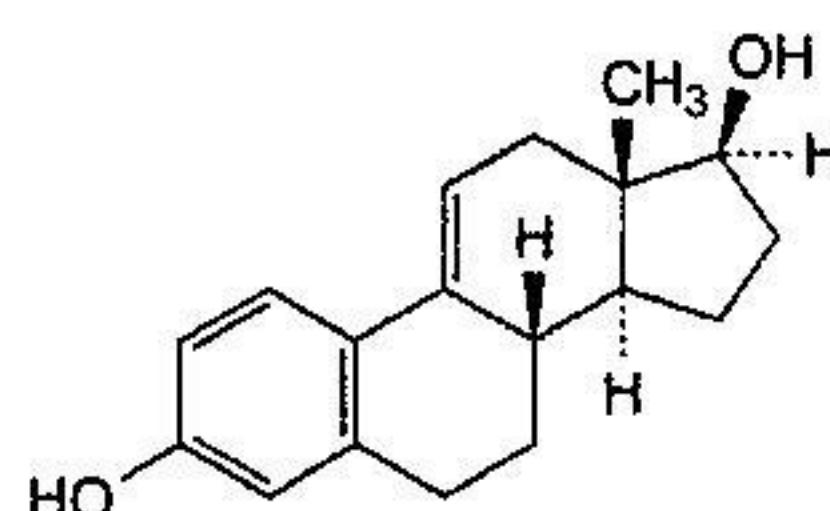
A. 3-hidroksyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (*estron*),



B. estra-1,3,5(10)-trieno-3,17α-diol (17α-*estradiol*),



C. 4-metyloestra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol,



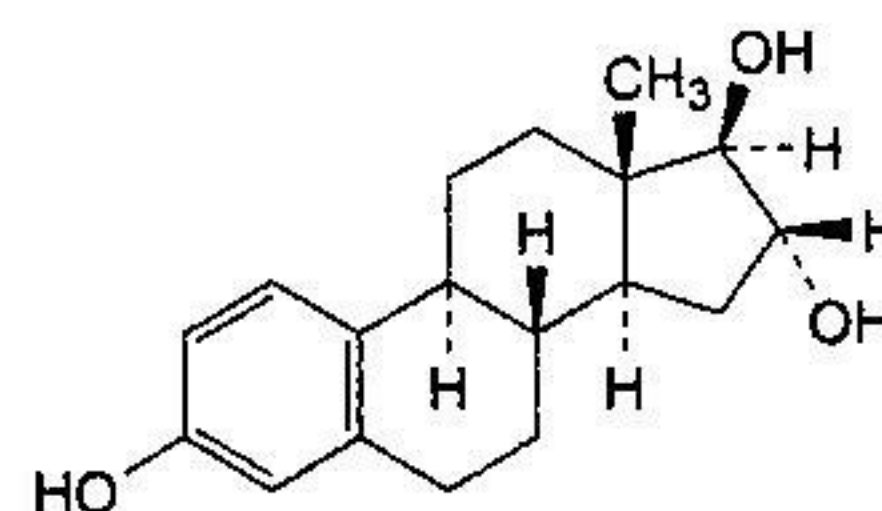
D. estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-3,17β-diol.

07/2011:1203

ESTRIOLUM

Estriol

*Estriol**



C₁₈H₂₄O₃
[50-27-1]

m.cz. 288,4

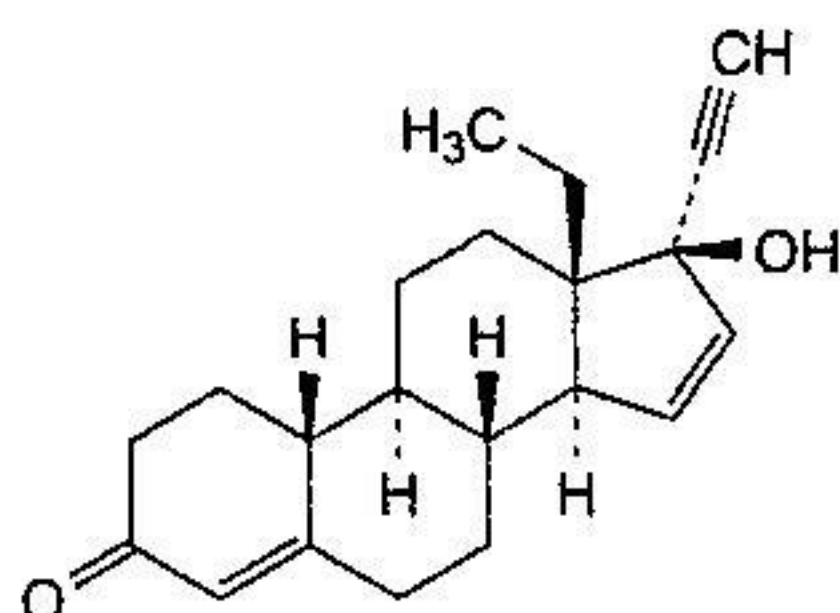
* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

07/2009:1726
zmieniona (6.8)

GESTODENUM

Gestoden

Gestodene; Gestodène



$C_{21}H_{26}O_2$
[60282-87-3]

m.cz. 310,4

DEFINICJA

13-Etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17 α -pregna-4,15-dien-20-yn-3-on.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub żółtawy, krystaliczny proszek.

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

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

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

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: gestoden CSP.

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

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -188 do -198 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: acetonitryl OD1, woda OD (50:50 V/V).

Roztwór badany (a). Rozpuścić 30,0 mg substancji badanej w 5 mL acetonitrylu OD1 i uzupełnić wodą OD do 10,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 3 mg gestodenu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, B, C i L) w 0,5 mL acetonitrylu OD1 i uzupełnić wodą OD do 1,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 30,0 mg gestodenu CSP w 5 mL acetonitrylu OD1 i uzupełnić wodą OD do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić zawartość fiołki z gestodenu zanieczyszczeniem I CSP w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
 - faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi, związany na końcu OD (3,5 μ m).
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: woda OD;
 - faza ruchoma B: acetonitryl OD1;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 2	62	38
2 – 20	62 $\rightarrow$ 58	38 $\rightarrow$ 42
20 – 24	58 $\rightarrow$ 30	42 $\rightarrow$ 70
24 – 32	30	70

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 205 nm i przy 254 nm.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, B, C i L użyć chromatogramu dostarczonego z gestodenum do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczenia I użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d).

Retencja względna w porównaniu z gestodenum (czas retencji = ok. 12,5 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,9; zanieczyszczenie C = ok. 1,1; zanieczyszczenie I = ok. 1,2; zanieczyszczenie L = ok. 1,46; zanieczyszczenie B = ok. 1,53.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i gestodenu.

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 2,2; zanieczyszczenie I = 1,3;
- zanieczyszczenie A przy 254 nm: nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- zanieczyszczenie B przy 205 nm: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenie C przy 254 nm: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,2%);
- zanieczyszczenia I, L przy 205 nm: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone przy 254 nm: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń przy 254 nm: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia przy 254 nm: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%).

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

ZAWARTOŚĆ

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

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

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

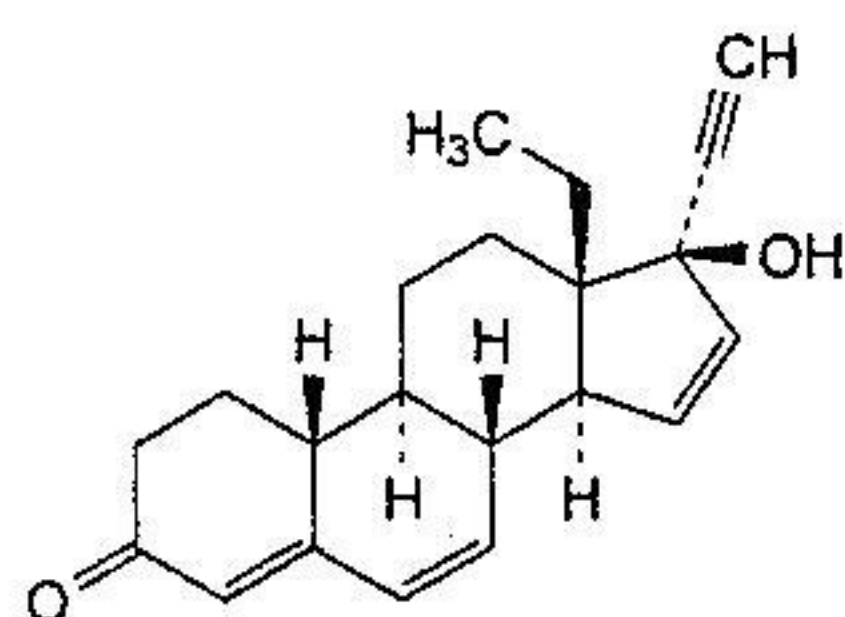
Obliczyć procentową zawartość gestodenu ($C_{21}H_{26}O_2$) z deklarowanej zawartości gestodenu CSP.

ZANIECZYSZCZENIA

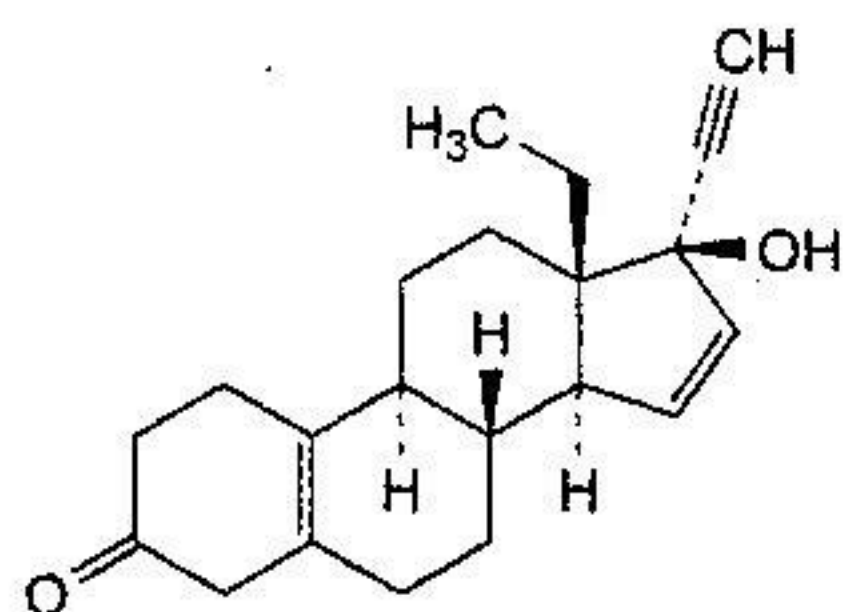
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, I, L.

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):

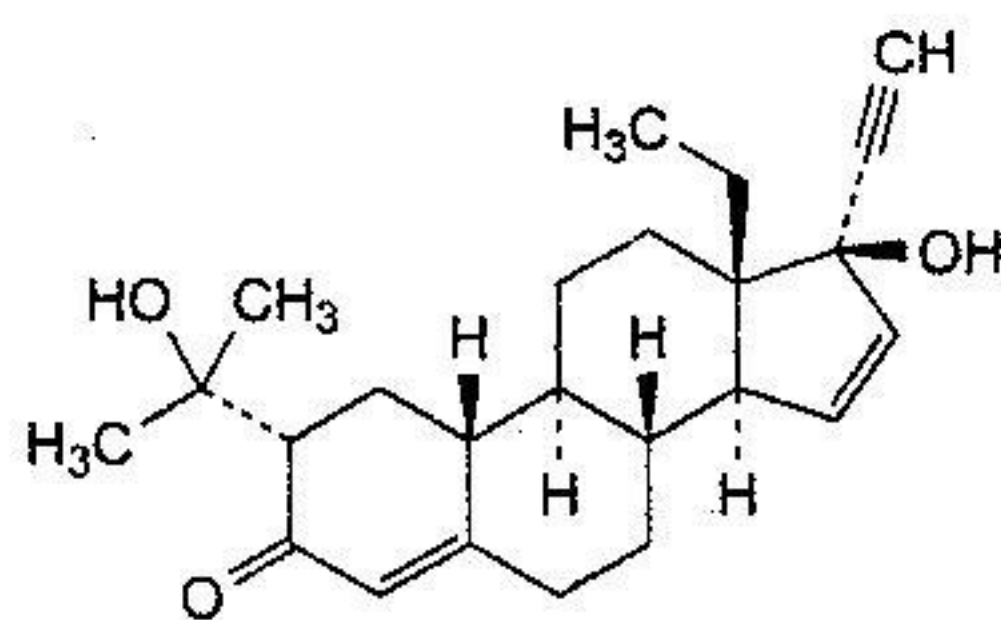
- przy 205 nm: G, J, K;
- przy 254 nm: D, E, F, H.



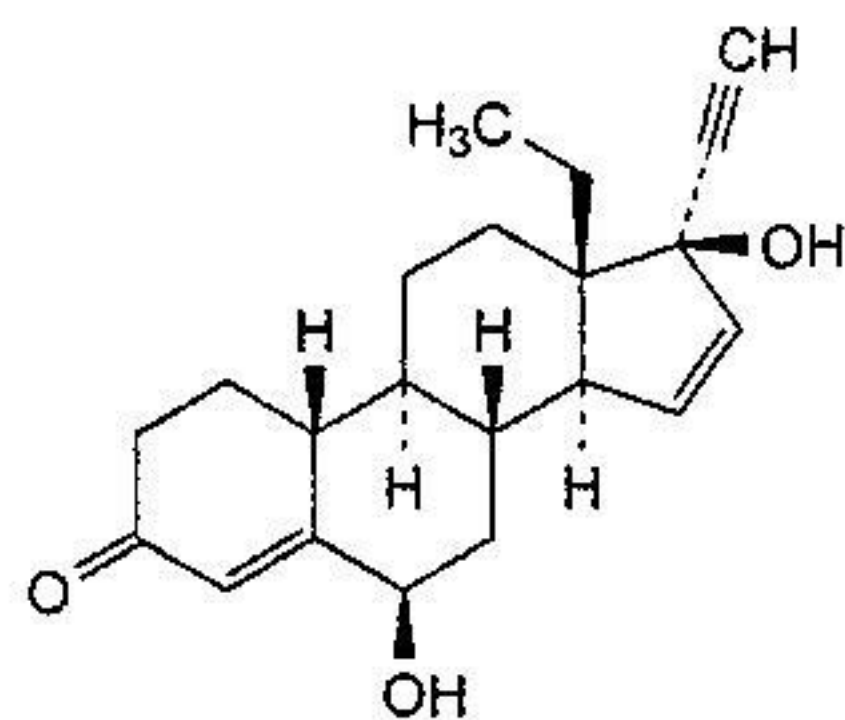
A. 13-etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17α-pregna-4,6,15-trien-20-yn-3-on (Δ6-gestoden),



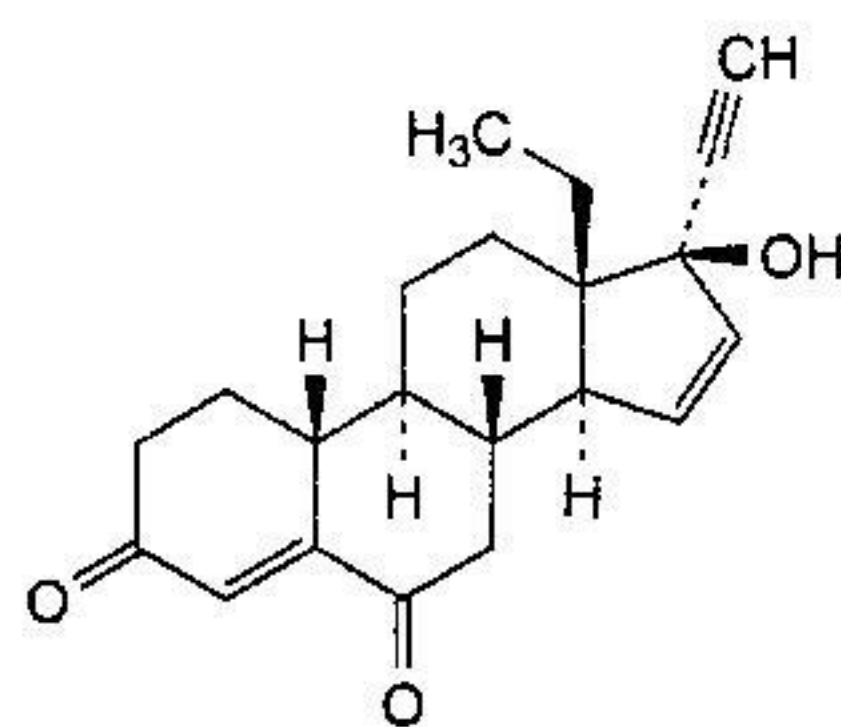
B. 13-etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17α-pregna-5(10),15-dien-20-yn-3-on (Δ5(10)-gestoden),



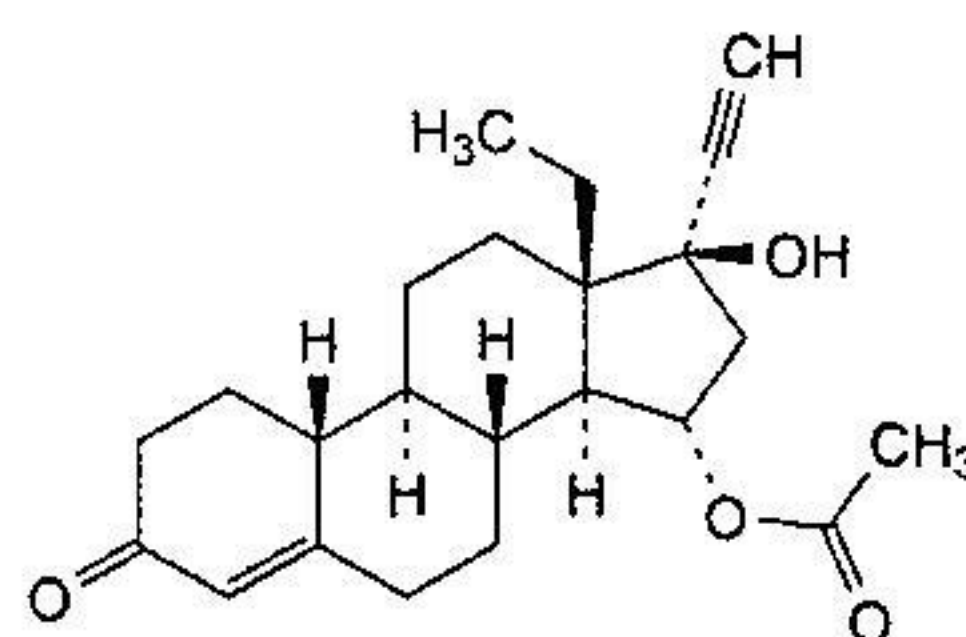
C. 13-etylo-17-hydroksy-2α-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-18,19-dinor-17α-pregna-4,15-dien-20-yn-3-on (2-izopropanologestoden),



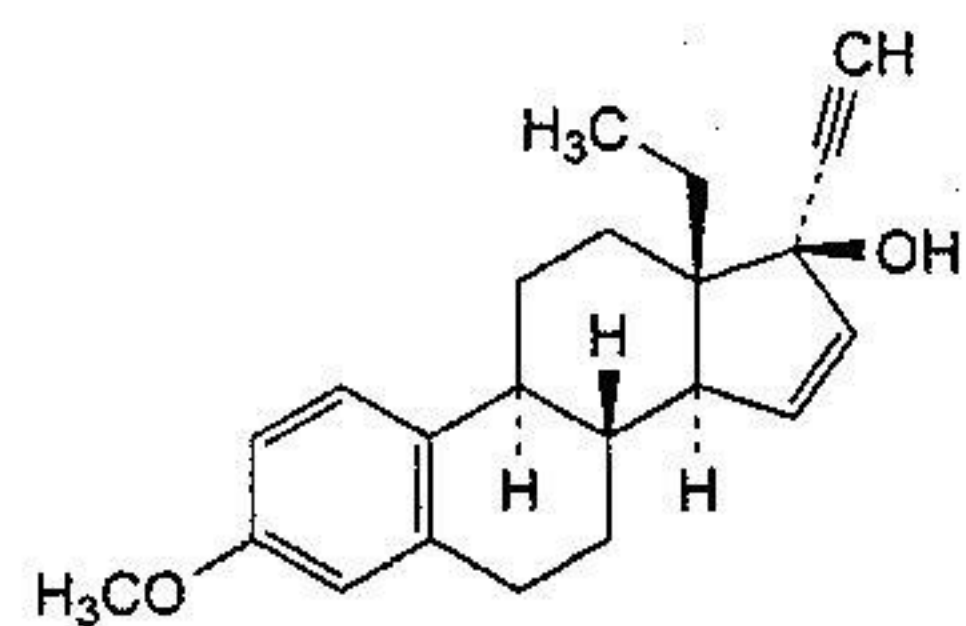
D. 13-etylo-6β,17-dihydroksy-18,19-dinor-17α-pregna-4,15-dien-20-yn-3-on (6β-hydroksygestoden),



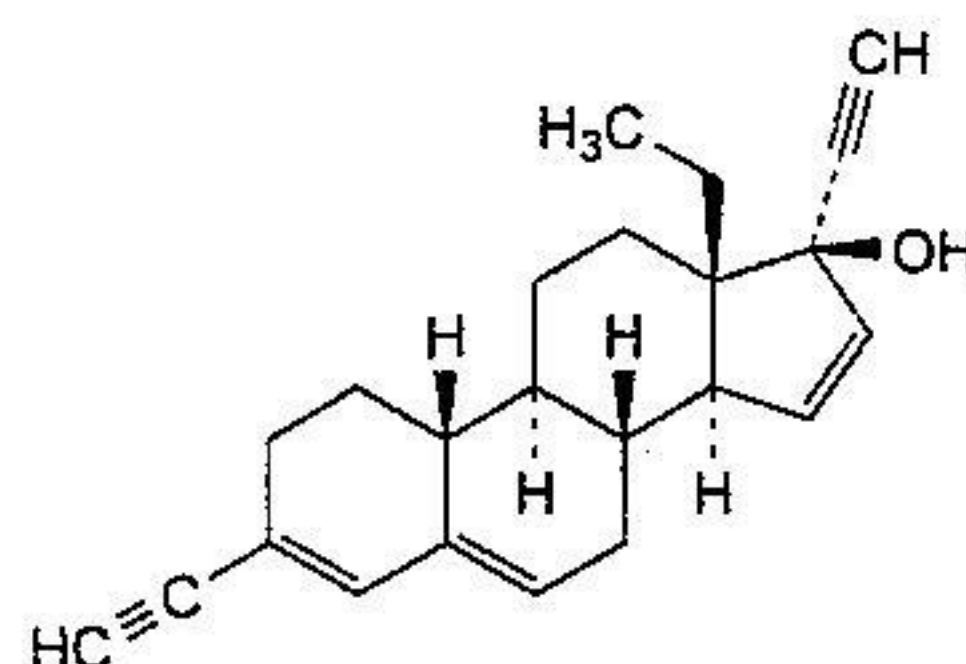
E. 13-etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17α-pregna-4,15-dien-20-yno-3,6-dion (6-ketogestoden),



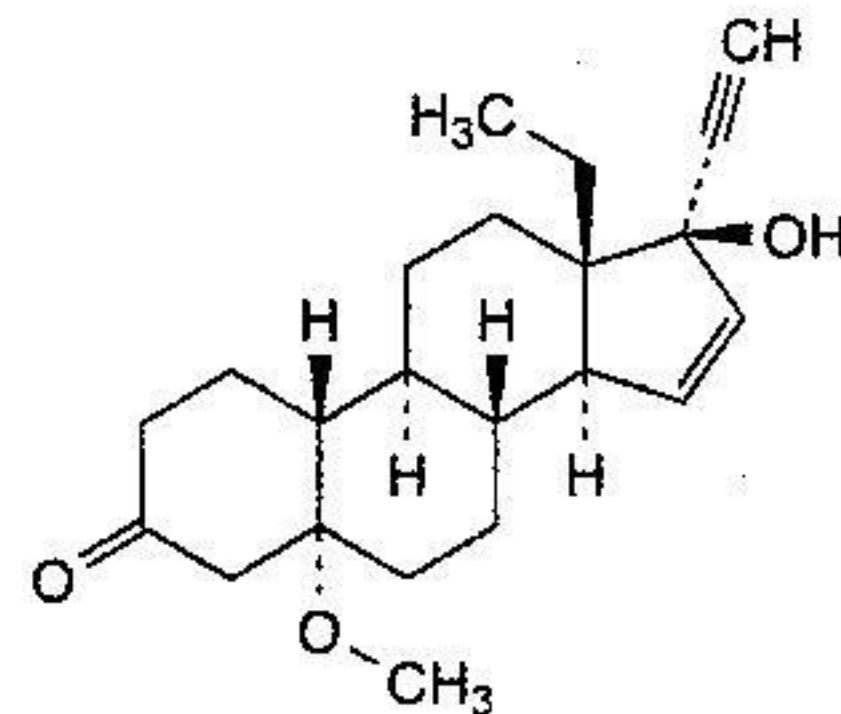
F. 13-etylo-17-hydroksy-3-okso-18,19-dinor-17α-pregna-4-en-20-yn-15α-ylu octan (15α-acetoksygestoden),



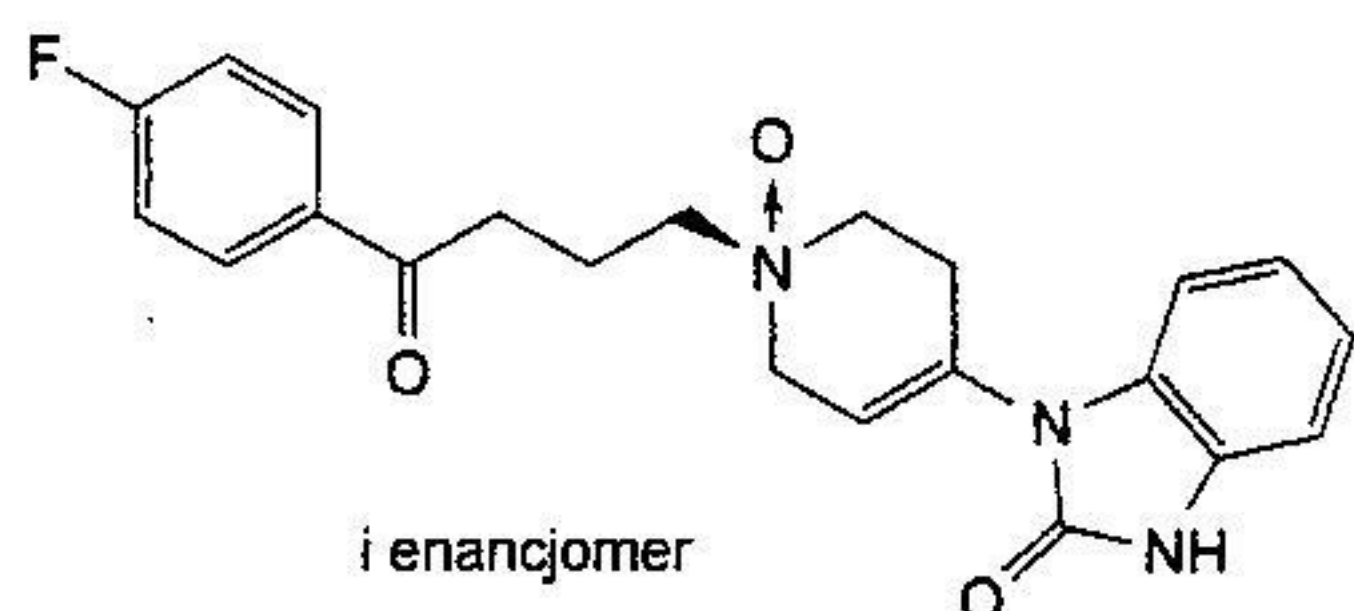
G. 13-etylo-3-metoksy-18,19-dinor-17α-pregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-yn-17-ol (A-aromatyczny gestoden),



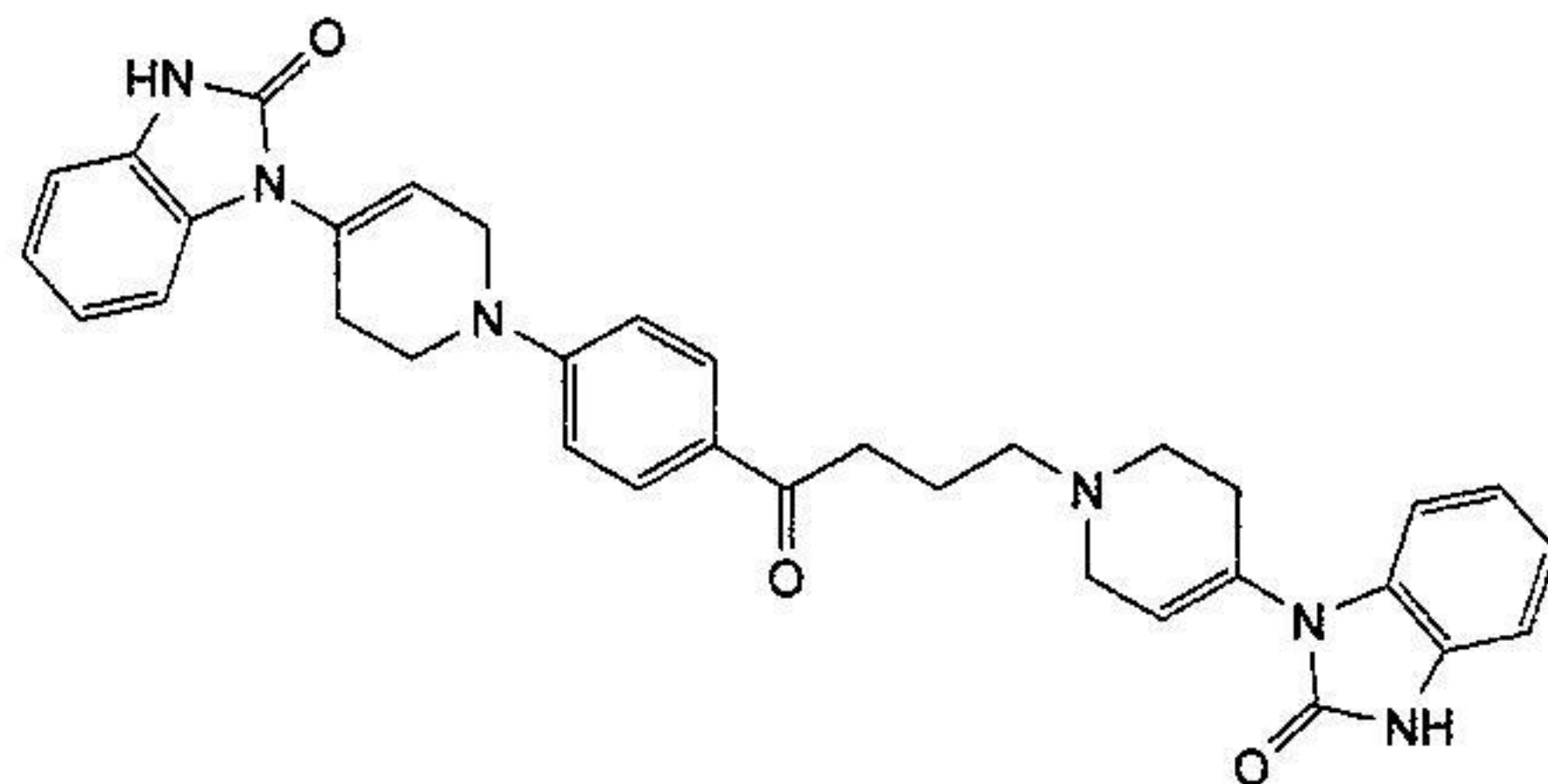
H. 13-etylo-3-etynylo-18,19-dinor-17α-pregna-3,5,15-trien-20-yn-17-ol (dietynylogestoden),



I. 13-etylo-17-hydroksy-5-metoksy-18,19-dinor-5α,17α-pregna-15-en-20-yn-3-on (5-metoksygestoden),



D. (1R)-1-[4-(4-fluorofenyl)-4-oksobutyl]-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-ilo)-1,2,3,6-tetrahydropirydyny 1-tlenek,



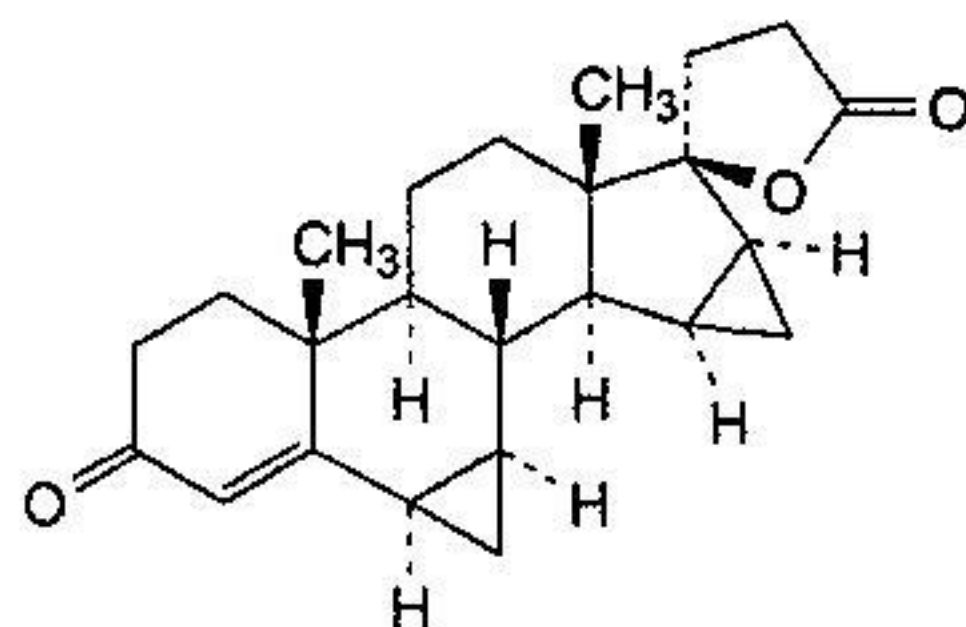
E. 1-[1-[4-[4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-ilo)-3,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo]-1-oksobutyl]fenyl]-1,2,3,6-tetrahydropirydyn-4-ylo]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on.

04/2015:2404

DROSPIRENONUM

Drospirenon

Drospirenone; Drospirénone



$C_{24}H_{36}O_3$
[67392-87-4]

m.cz. 366,5

DEFINICJA

3-Okso-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -tetrahydro-3'-H,3''-H-dicyklopropa-[6,7:15,16]-17 α -pregn-4-eno-21,17-karbolakton.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

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

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: drospirenon CSP.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -193 do -187 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

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

Roztwór badany. Rozpuścić 30,0 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 10,0 mL. Użyć 1,0 mL tego roztworu do rozpuszczenia zawartości fiołki z drospirenonu zanieczyszczeniem E CSP.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 30,0 mg drospirenonu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 3 mg drospirenonu do identyfikacji piku CSP (zawierającego zanieczyszczenie A) w mieszaninie rozpuszczalników 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 (3 μ m);
- temperatura: 35°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: woda OD;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 2	63	37
2 - 16	63 $\rightarrow$ 52	37 $\rightarrow$ 48
16 - 23	52	48
23 - 31	52 $\rightarrow$ 20	48 $\rightarrow$ 80
31 - 39	20	80

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 245 nm.

Wprowadzanie: 10 μ L roztworu badanego i roztworów porównawczych (a), (b) i (d).

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji piku zanieczyszczenia A użyć chromatogramu dostarczonego z drospirenonem do identyfikacji piku CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (d); do identyfikacji piku zanieczyszczenia E użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z drospirenonem (czas retencji = ok. 22 min): zanieczyszczenie E = ok. 1,1; zanieczyszczenie A = ok. 1,2.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami drospirenonu i zanieczyszczenia E.

Wartości graniczne:

- współczynnik korekcyjny: dla obliczenia zawartości, powierzchnię piku zanieczyszczenia A pomnożyć przez 0,5;
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,15%);

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 3-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,3%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni piku 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 3 h w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

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

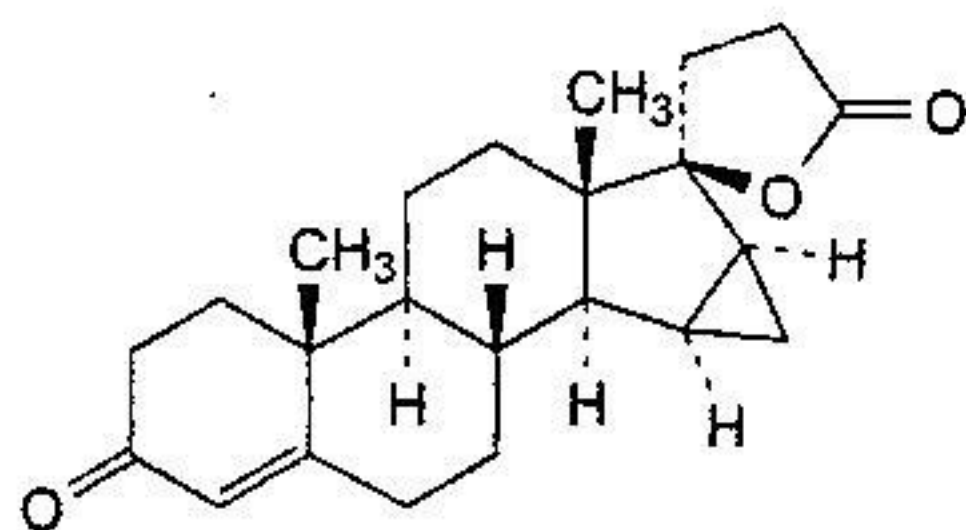
Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (c).

Obliczyć procentową zawartość drospirenonu ($C_{24}H_{30}O_3$) uwzględniając podaną zawartość drospirenonu CSP.

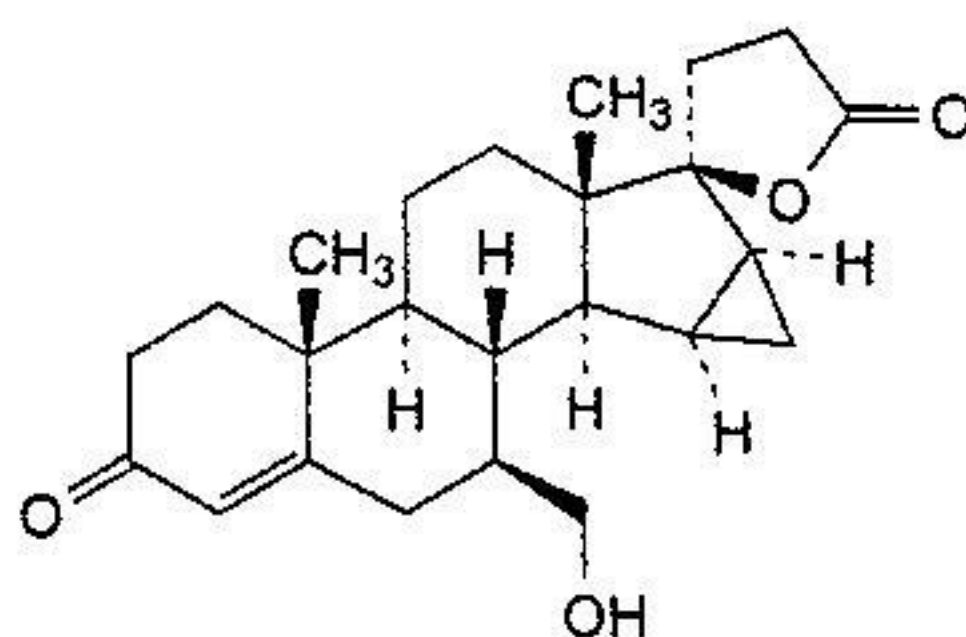
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A.

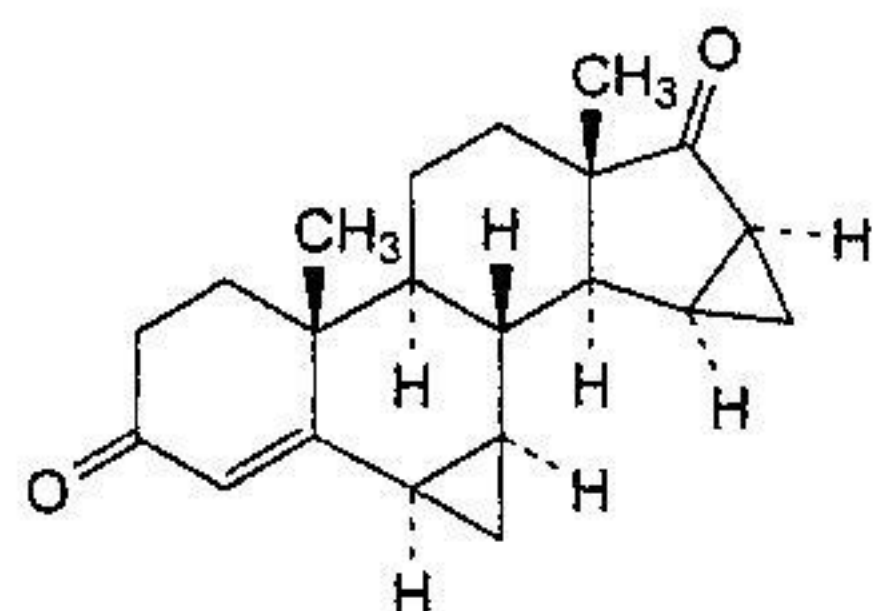
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



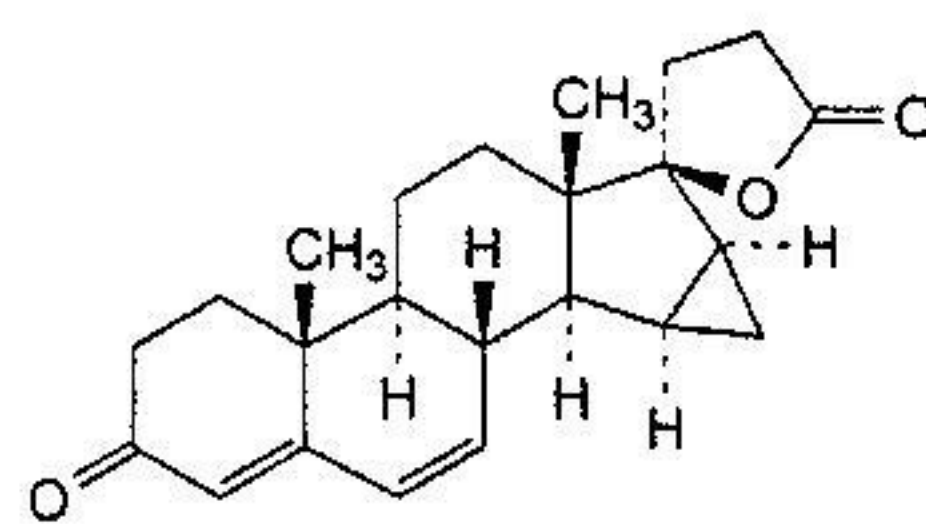
A. 3-okso-15α,16α-dihydro-3'H-cyklopropa[15,16]-17α-pregn-4-eno-21,17-karbolakton (6,7-demetylenodrospirenon),



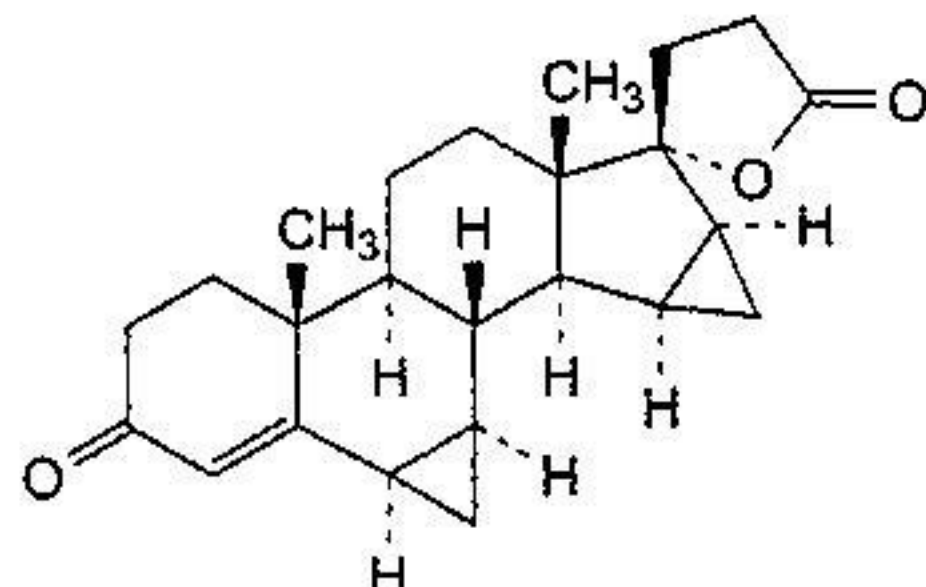
B. 7β-(hydroksymetylo)-3-okso-15α,16α-dihydro-3'H-cyklopropa[15,16]-17α-pregn-4-eno-21,17-karbolakton (7β-hydroksymetylowa pochodna),



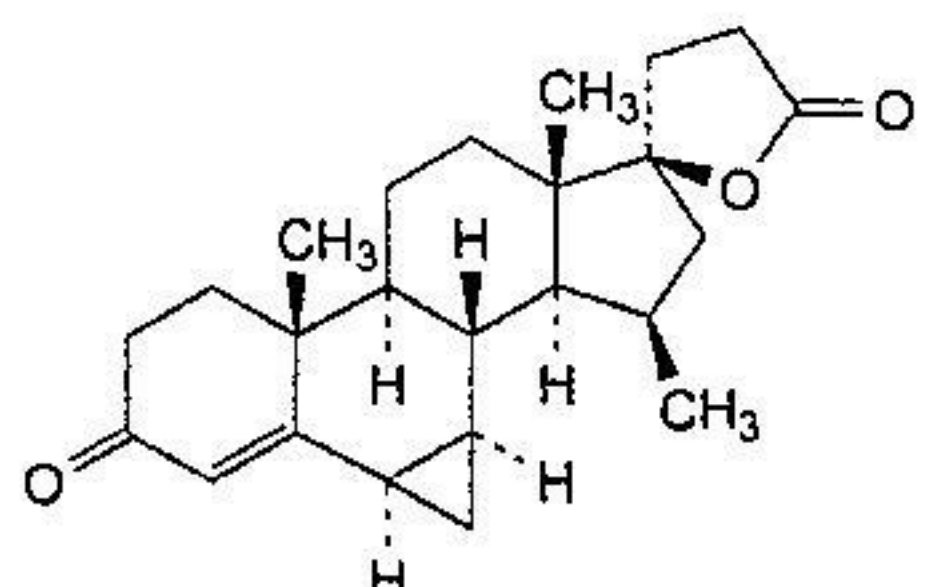
C. 6α,7α,15α,16α-tetrahydro-3'H,3''H-dicyklopropa[6,7:15,16]-androst-4-eno-3,17-dion (17-ketonowa pochodna),



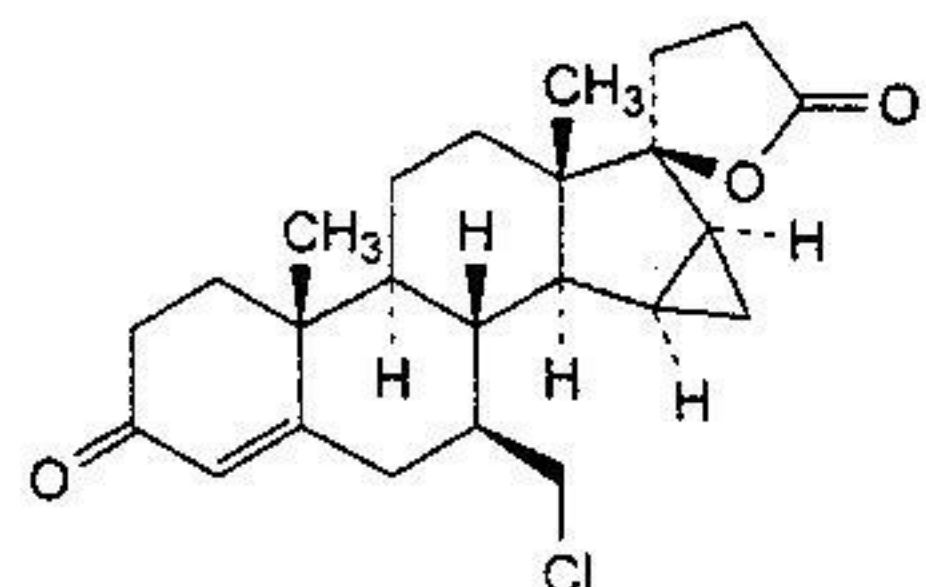
D. 3-okso-15α,16α-dihydro-3'H-cyklopropa[15,16]-17α-pregna-4,6-dieno-21,17-karbolakton (Δ6-drospirenon),



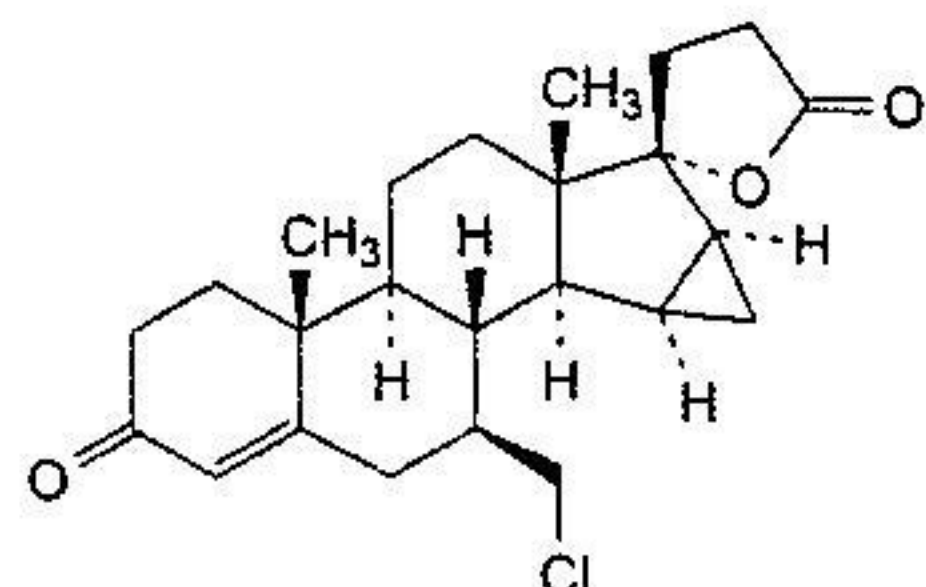
E. 3-okso-6α,7α,15α,16α-tetrahydro-3'H,3''H-dicyklopropa[6,7:15,16]pregn-4-eno-21,17-karbolakton (17-epidrospirenon),



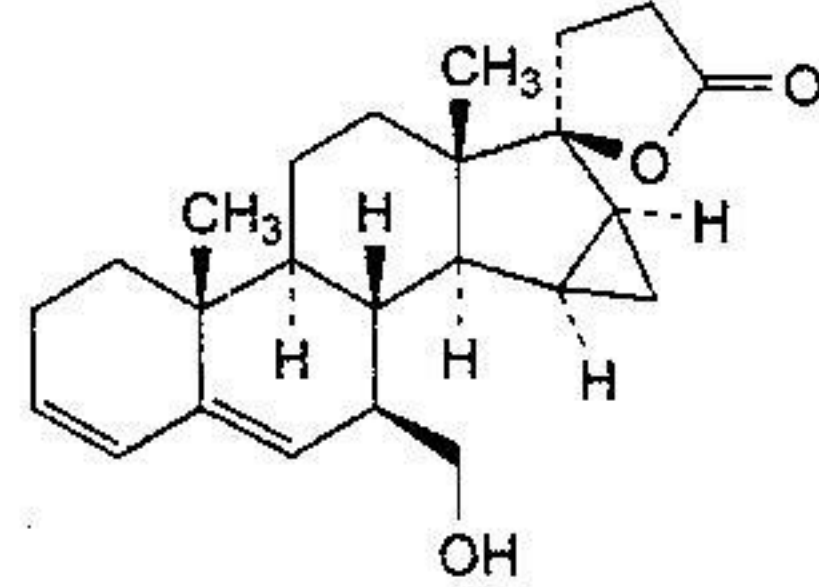
F. 15β-metylo-3-okso-6α,7α-dihydro-3'H-cyklopropa[6,7]-17α-pregn-4-eno-21,17-karbolakton (3''-16-sekodrospirenon),



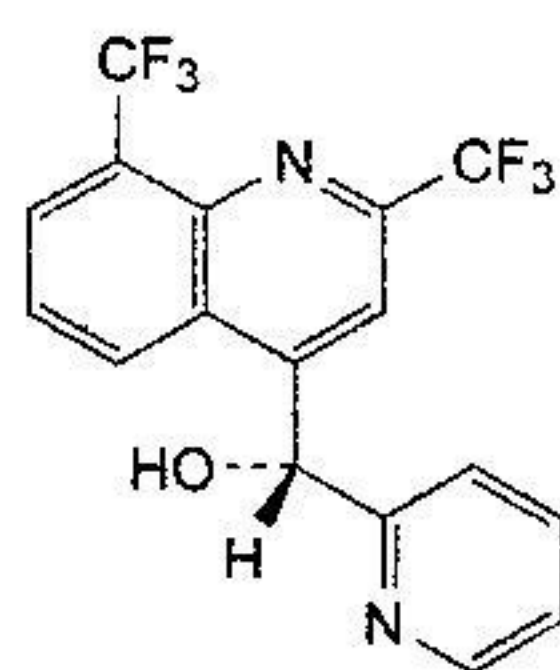
G. 7β-(chlorometylo)-3-okso-15α,16α-dihydro-3'H-cyklopropa[15,16]-17α-pregn-4-eno-21,17-karbolakton (3'-chloro-3',6-sekodrospirenon),



H. 7β-(chlorometylo)-3-okso-15α,16α-dihydro-3'H-cyklopropa[15,16]pregn-4-eno-21,17-karbolakton (3'-chloro-3',6-seko-17-epidrospirenon),

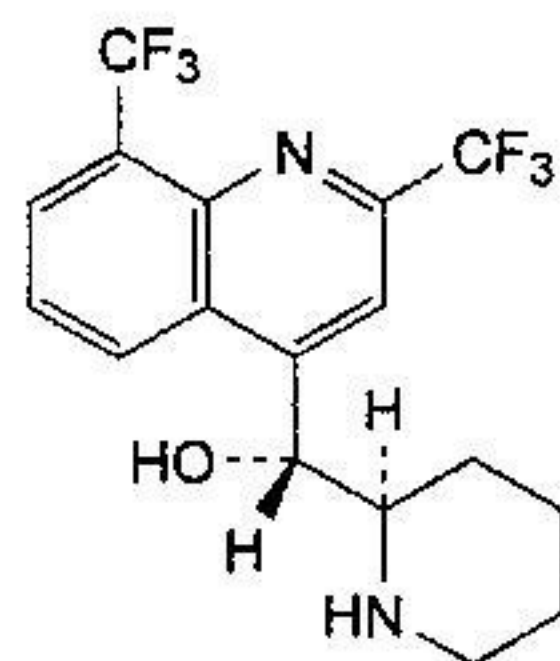


I. 7β-(hydroksymetylo)-15α,16α-dihydro-3'H-cyklopropa[15,16]-17α-pregna-3,5-dieno-21,17-karbolakton (7β-hydroksymetylodienowa pochodna),



i enancjomer

B. (RS)-[2,8-bis(trifluorometylo)chinolin-4-ylo](pirydyn-2-ylo)metanol,



i enancjomer

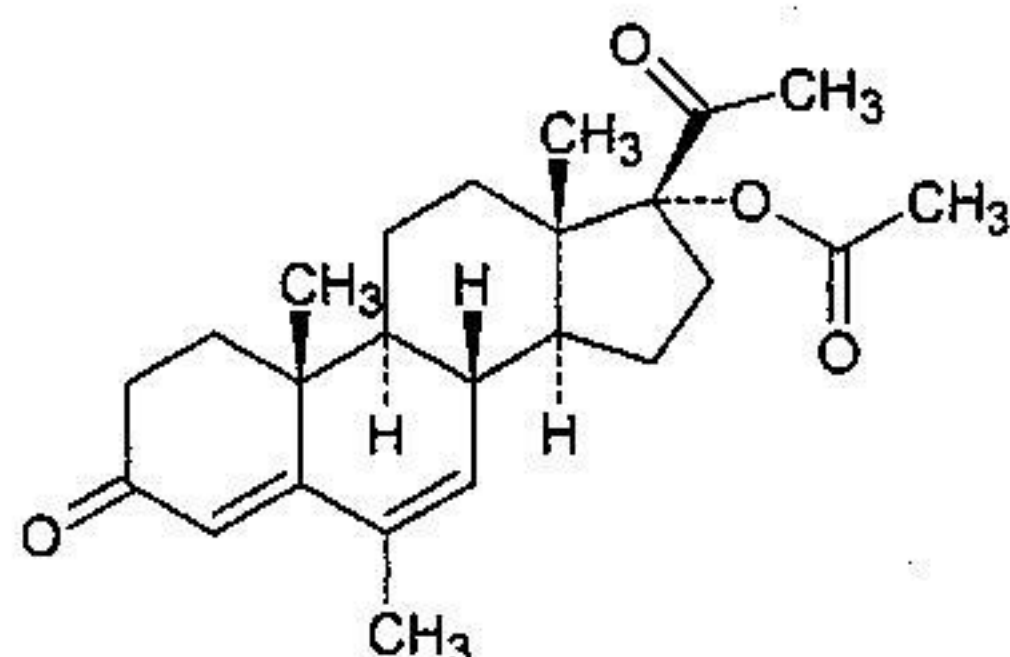
C. (RS)-[2,8-bis(trifluorometylo)chinolin-4-ylo]((2RS)-piperidyn-2-ylo)metanol.

01/2014:1593

MEGESTROLI ACETAS

Megestrolu octan

Megestrol acetate; Mégestrol (acétate de)



$C_{24}H_{32}O_4$
[595-33-5]

m.cz. 384,5

DEFINICJA

6-Metylo-3,20-dioksopregna-4,6-dien-17-ylu octan.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 217°C.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: octan megestrolu CSP.

BADANIA

Skreślalność optyczna właściwa (2.2.7): od +14,0 do +17,0 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić 2,50 g substancji badanej w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: kwas octowy OD, woda OD, acetonitryl OD1 (0,1:20:80 V/V/V).

Roztwór badany (a). Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

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

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg octanu megestrolu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, D, G, H, I, J i L) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 10 mg octanu megestrolu do identyfikacji pików CSP (zawierającego zanieczyszczenia B, C i E) w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 50,0 mg octanu megestrolu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Rozpuścić zawartość fiolki z octanem megestrolu do identyfikacji zanieczyszczenia K CSP w 1,0 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, deaktywowany dla zasad, związany na końcu OD (3 µm);
- temperatura: 40°C.
- Faza ruchoma:
- faza ruchoma A: tetrahydrofuran OD, acetonitryl OD1, woda OD (7,5:12,5:80 V/V/V);
- faza ruchoma B: woda OD, tetrahydrofuran OD, acetonitryl OD1 (20:30:50 V/V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 16	70	30
16 – 42	70 → 30	30 → 70
42 – 49	30	70

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 245 nm i, dla zanieczyszczenia J, przy 210 nm.

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

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, D, G, H, I, J i L użyć chromatogramu dostarczonego z octanem megestrolu do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b); do identyfikacji pików zanieczyszczeń B, C i E użyć chromatogramu dostarczonego z octanem megestrolu do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia K użyć chromatogramu roztworu porównawczego (e).

Retencja względna w porównaniu z octanem megestrolu (czas retencji = ok. 22 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,75; zanieczyszczenie E = ok. 0,80; zanieczyszczenie K = ok. 0,83; zanieczyszczenie C = ok. 0,9; zanieczyszczenie D = ok. 1,11; zanieczyszczenie A = ok. 1,14; zanieczyszczenie I = ok. 1,2; zanieczyszczenie G = ok. 1,3; zanieczyszczenie J = ok. 1,4; zanieczyszczenie H = ok. 1,5; zanieczyszczenie L = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

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

Wartości graniczne:

- **współczynniki korekcyjne:** dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 0,2; zanieczyszczenie D = 0,4; zanieczyszczenie E = 0,4; zanieczyszczenie I = 0,5; zanieczyszczenie K = 0,2; zanieczyszczenie L = 0,6;
- **zanieczyszczenie A:** nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- **zanieczyszczenia D, H:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- **zanieczyszczenie J przy 210 nm:** nie więcej niż 3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) przy 210 nm (0,3%);
- **zanieczyszczenie G:** nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- **zanieczyszczenia B, C, E, I, K, L:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,15%);
- **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- **suma zanieczyszczeń innych niż J:** 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 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

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

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

Obliczyć procentową zawartość octanu megestrolu ($C_{24}H_{32}O_4$) uwzględniając podaną zawartość octanu megestrolu CSP.

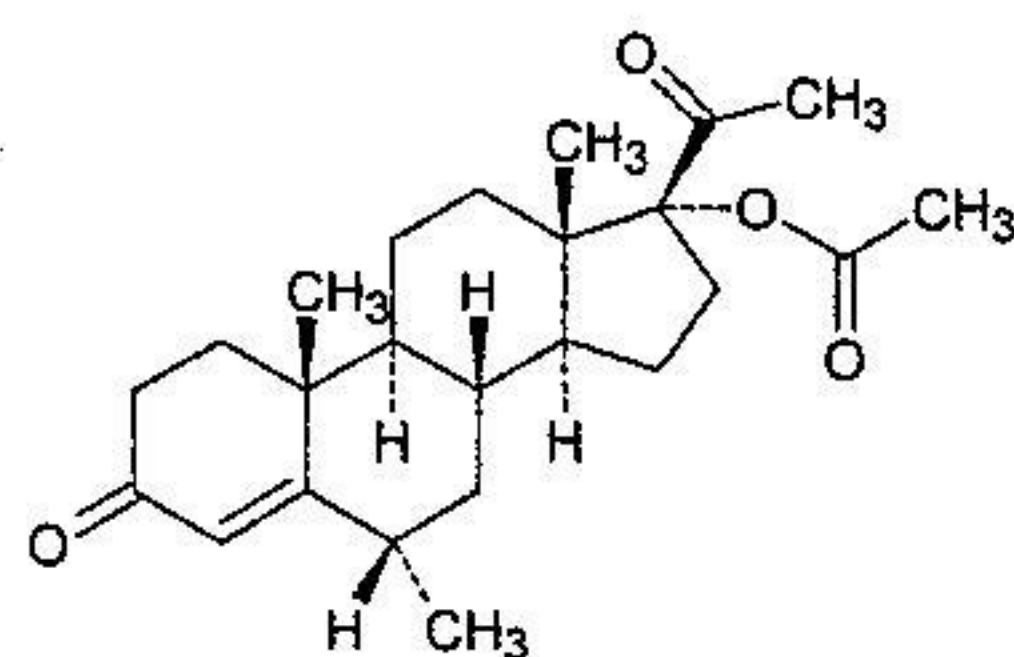
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

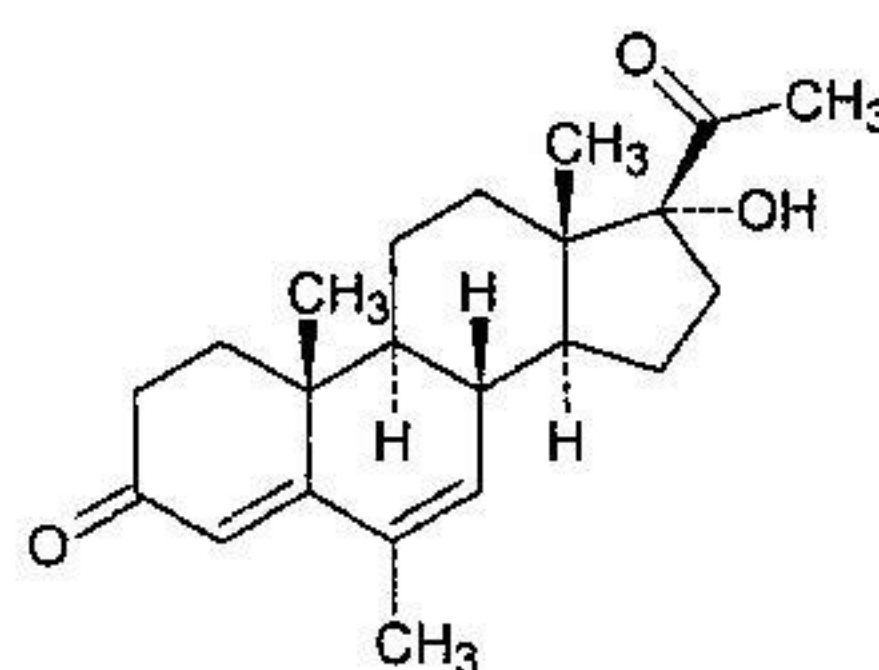
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, G, H, I, J, K, L.

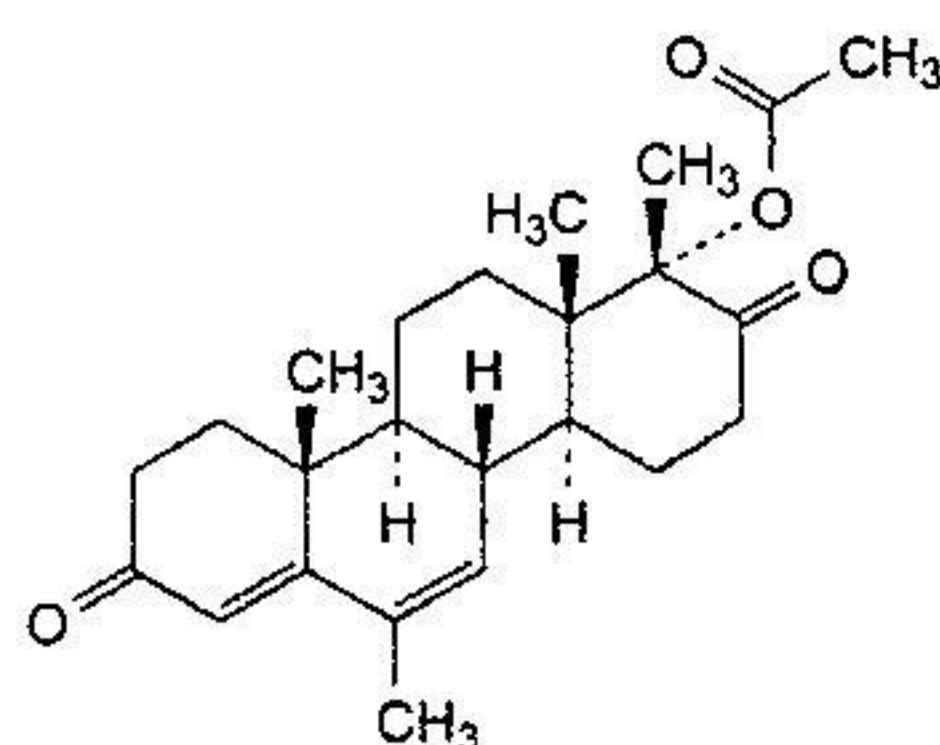
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



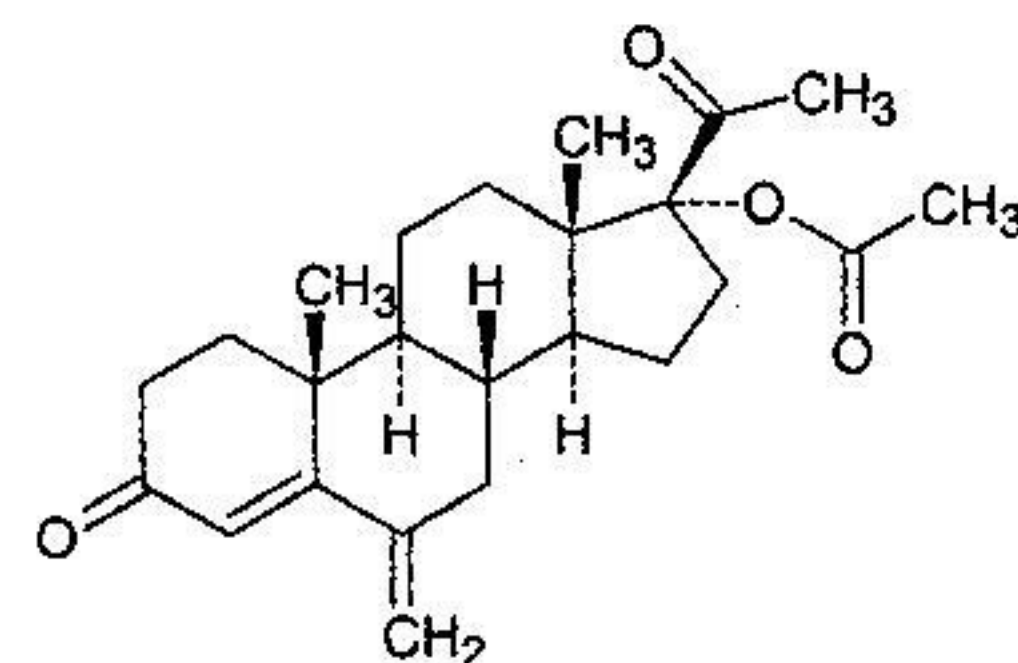
A. 6α-metylo-3,20-dioksopregna-4-en-17-ylu octan (medroksyprogesteronu octan),



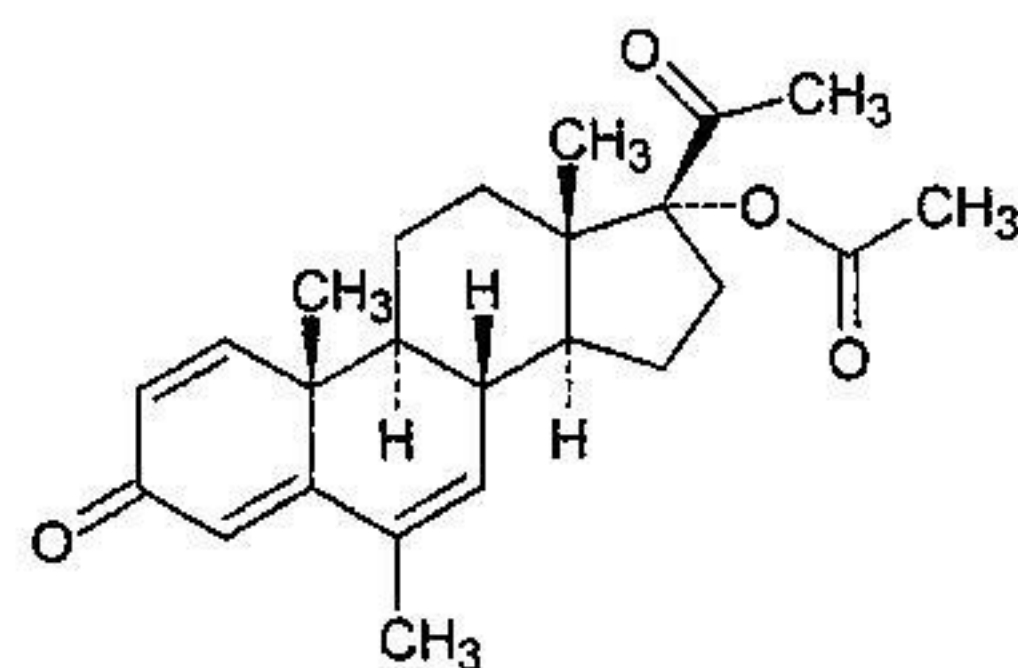
B. 6-metylo-17-hidroksypregna-4,6-dieno-3,20-dion (megestrol),



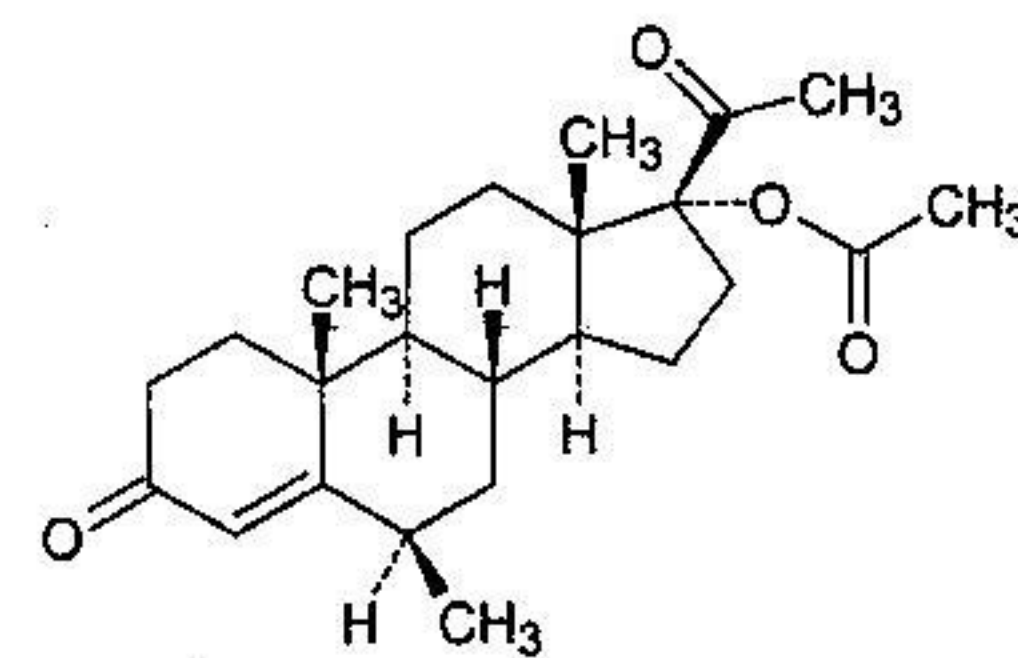
C. 6,17a-dimetylo-3,17-diokso-D-homoandrosta-4,6-dien-17aa-ylu octan (D-homo megestrolu octan),



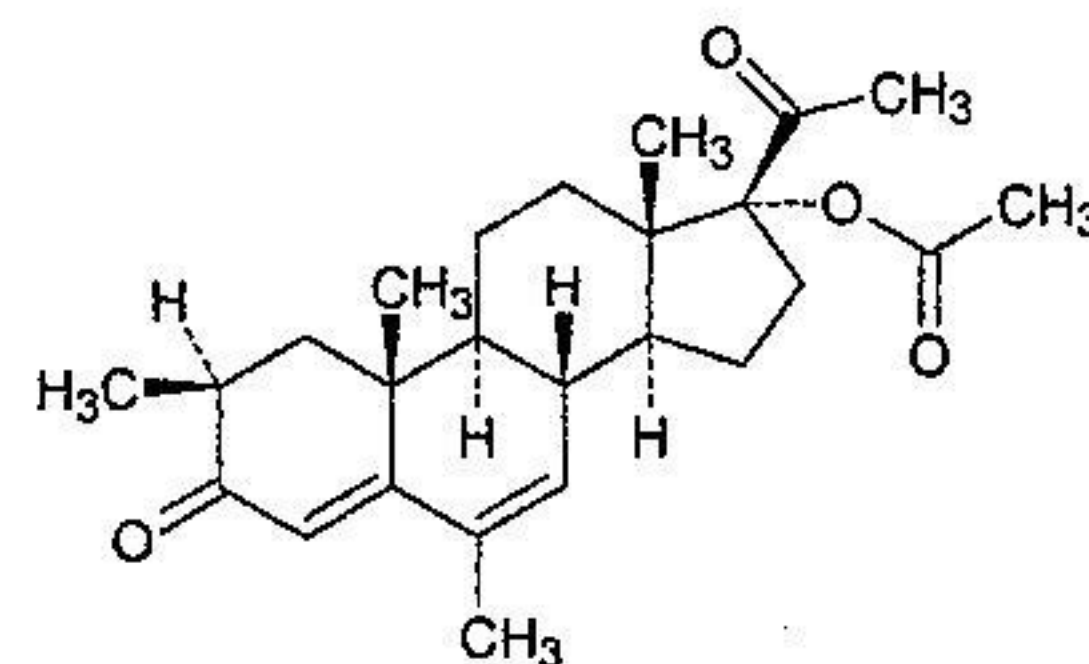
D. 6-metyleno-3,20-dioksopregna-4-en-17-ylu octan (6-metylenohydroksyprogesteronu octan),



E. 6-metylo-3,20-dioksopregna-1,4,6-trien-17-ylu octan,



F. 6β-metylo-3,20-dioksopregna-4-en-17-ylu octan,



G. 2β,6-dimetylo-3,20-dioksopregna-4,6-dien-17-ylu octan,

Wartości graniczne:

- **każde zanieczyszczenie:** nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,25-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Dekstrometadon. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy. Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- **faza nieruchoma:** 2-hydroksypropylobetadeks do chromatografii OD (5 µm);
- **temperatura:** 10°C.

Faza ruchoma: zmieszać 1 objętość trietyloaminy OD doprowadzonej kwasem fosforowym OD do pH 4,0, 15 objętości acetonitrylu OD i 85 objętości roztworu diwodorofosforanu potasu OD (13,6 g/L).

Szybkość przepływu: 0,7 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Równoważenie: ok. 30 min.

Wprowadzenie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z lewometadonem: dekstrometadon = ok. 1,4.

Przydatność układu: roztwór badany:

- **liczba pól teoretycznych:** nie mniej niż 2000, w przeliczeniu na pik lewometadonu;
- **współczynnik ogonowania:** nie więcej niż 3 dla piku lewometadonu.

Wartość graniczna:

- **dekstrometadon:** nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (0,5%).

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w mieszaninie 40 mL wody OD i 5 mL kwasu octowego OD. Miareczkować roztworem azotanu srebra (0,1 mol/L) RM. Wyznaczyć punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20), używając elektrody srebrnej.

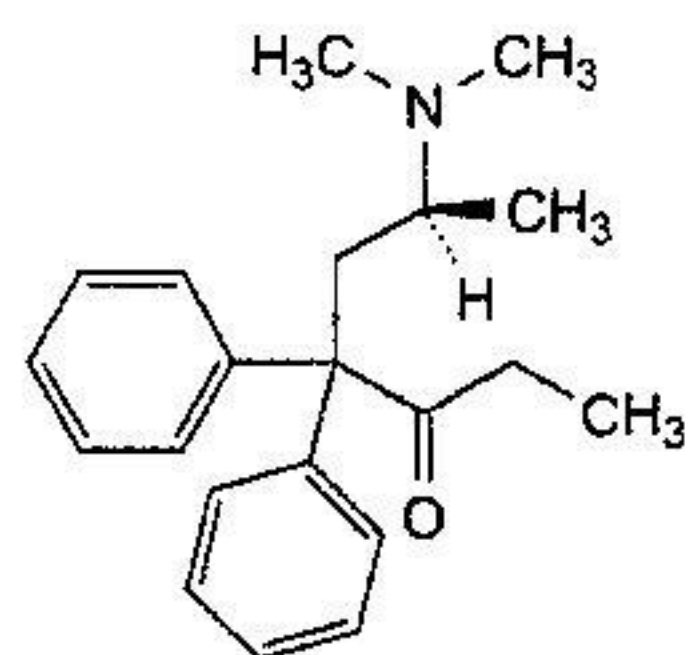
1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 34,59 mg chlorowodorku lewometadonu (C₂₁H₂₃ClNO).

PRZECHOWYWANIE

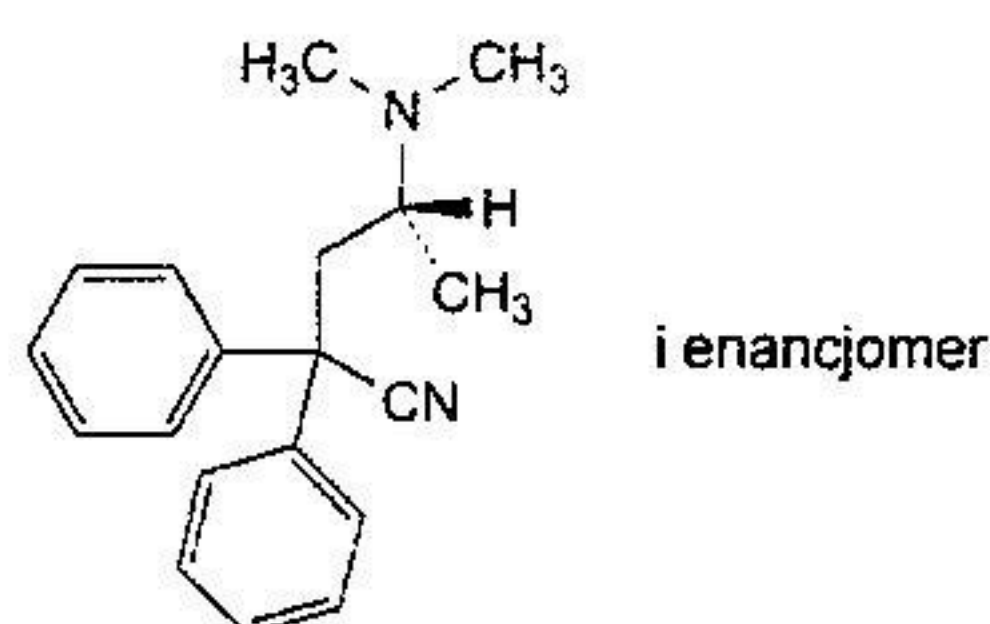
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

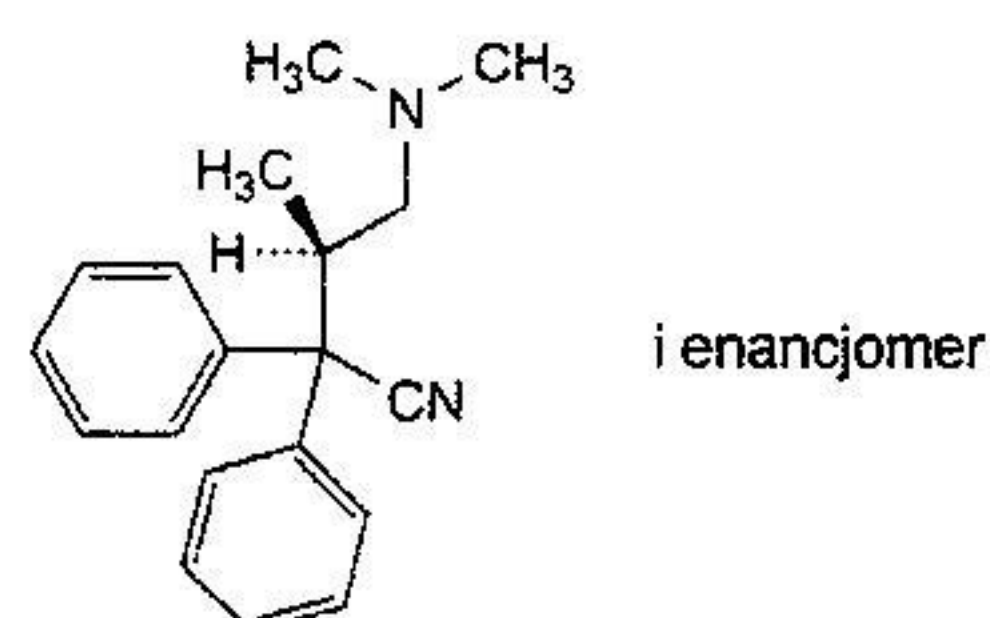
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F.



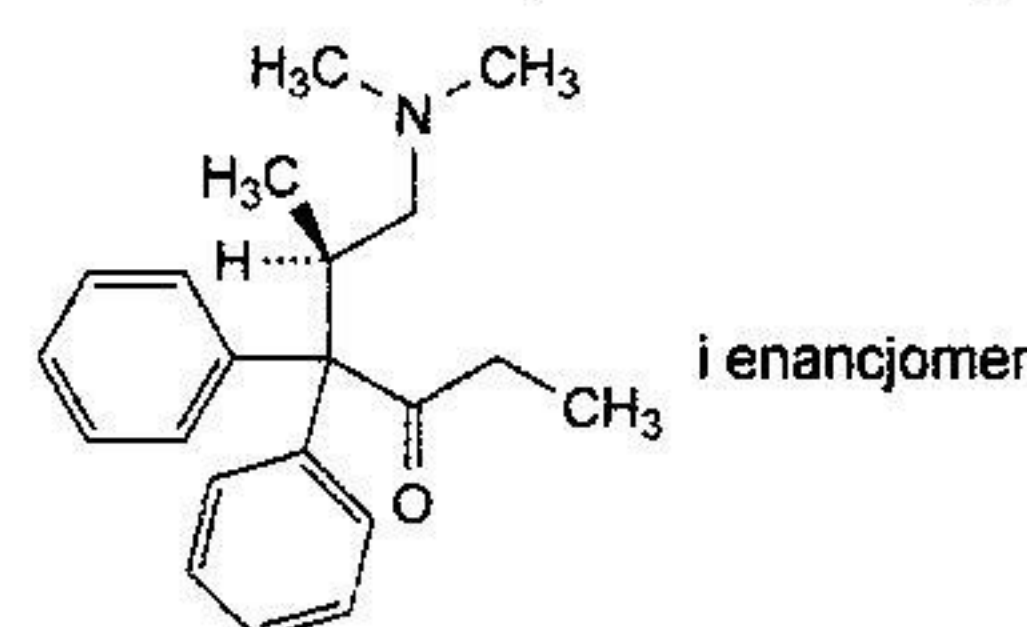
A. (6S)-6-(dimetyloamino)-4,4-difenyloheptan-3-on,



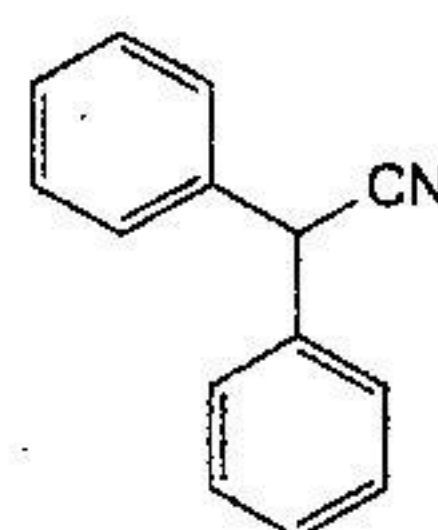
B. (4RS)-4-(dimetyloamino)-2,2-difenylopentanonitryl,



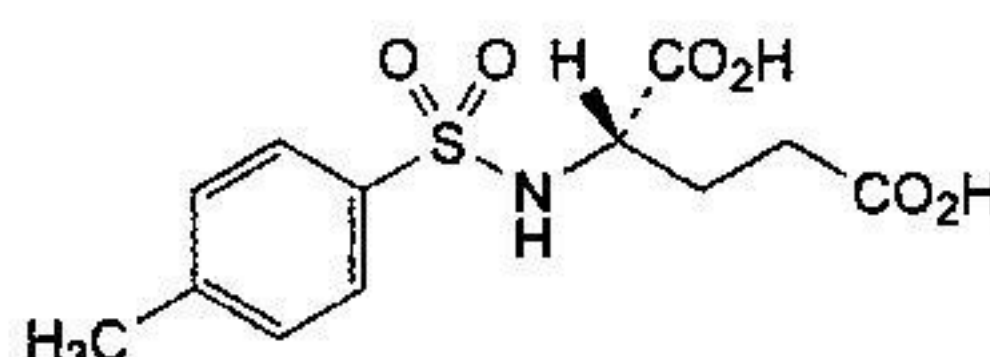
C. (3RS)-4-(dimetyloamino)-3-metylo-2,2-difenylobutanonitryl,



D. (5RS)-6-(dimetyloamino)-5-metylo-4,4-difenyloheksan-3-on,



E. difenyloacetonitryl,

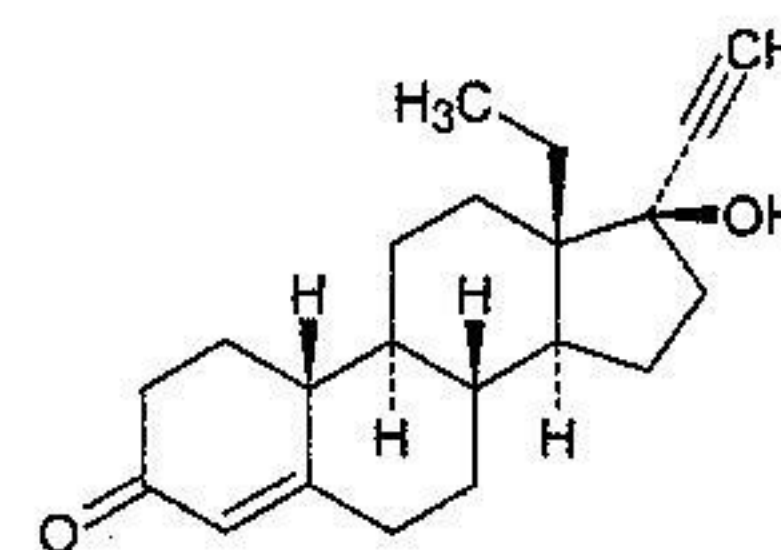


F. kwas (2S)-2-[[[4-metylofenylo)sulfonylo]amino]-pentanodiowy (kwas N-p-tozylo-L-glutaminowy).

01/2014:0926

LEVONORGESTRELUM**Lewonorgestrel**

Levonorgestrel; Lévonorgestrel



C₂₁H₂₈O₂
[797-63-7]

m.cz. 312,5

DEFINICJA

13-Etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

- A. Skręcalność optyczna właściwa (patrz „Badania”).
B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: lewonorgestrel CSP.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -35 do -30.

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w chlorku metylenu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

Substancje pokrewne

- A. Zanieczyszczenia A, B, H, K, M, O, S, U. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: woda do chromatografii OD, acetonitryl OD1 (30:70 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w 7 mL acetonitrylu OD1 używając ultradźwięków i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg lewonorgestrelu do przydatności układu 1 CSP (zawierającego zanieczyszczenia A, H, K, M, O i S) w 3,5 mL acetonitrylu OD1 używając ultradźwięków i uzupełnić wodą OD do 5,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 5,0 mg lewonorgestrelu zanieczyszczenia B CSP w 35 mL acetonitrylu OD1 i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 5,0 mg noretysteronu CSP (zanieczyszczenie U) w 35 mL acetonitrylu OD1 i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: acetonitryl OD1, woda do chromatografii OD (40:60 V/V);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD1;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 50	100 → 20	0 → 80

Szybkość przepływu: 0,7 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm i przy 200 nm dla zanieczyszczenia O.

Wprowadzenie: 50 μ L.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A, H, K, M i S użyć chromatogramów dostarczonych z lewonorgestrelum do przydatności układu 1 CSP i chro-

matogramów roztworu porównawczego (a) przy 215 nm, i przy 200 nm do identyfikacji pików zanieczyszczenia O; do identyfikacji pików zanieczyszczenia B użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczenia U użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d).

Retencja względna w porównaniu z lewonorgestrelum (czas retencji = ok. 20 min): zanieczyszczenie H = ok. 0,5; zanieczyszczenie U = ok. 0,8; zanieczyszczenie K = ok. 0,85; zanieczyszczenie A = ok. 0,91; zanieczyszczenie M = ok. 0,95; zanieczyszczenie O = ok. 1,16; zanieczyszczenie B = ok. 1,26; zanieczyszczenie S = ok. 1,9.

Przydatność układu:

- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 60 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 3,0, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia M i H_r = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Obliczenie procentowych zawartości:

- współczynniki korekcyjne: powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie A = 0,4; zanieczyszczenie M = 3,1; zanieczyszczenie O = 2,6;
- dla zanieczyszczenia B, użyć stężenia zanieczyszczenia B w roztworze porównawczym (c);
- dla zanieczyszczenia U, użyć stężenia zanieczyszczenia U w roztworze porównawczym (d);
- dla zanieczyszczeń innych niż B i U, użyć stężenia lewonorgestrelu w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, K: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,3%;
- zanieczyszczenie O przy 200 nm: nie więcej niż 0,3%;
- zanieczyszczenia M, S, U: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,2%;
- zanieczyszczenie H: nie więcej niż 0,15%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń innych niż O: nie więcej niż 1,0%;
- próg wykazywania: 0,05%.

- B. Zanieczyszczenia V i W. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Mieszanina rozpuszczalników: woda do chromatografii OD, acetonitryl OD1 (30:70 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 10,0 mg substancji badanej w 7 mL acetonitrylu OD1 używając ultradźwięków i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg lewonorgestrelu do przydatności układu 2 CSP (zawierającego zanieczyszczenia V i W) w 3,5 mL acetonitrylu OD1 używając ultradźwięków i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg etynyloestradolu CSP w 35 mL acetonitrylu OD1 używając ultradźwięków i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 50,0 mL. Uzupełnić 3,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: acetonitryl OD1, woda do chromatografii OD (40:60 V/V);
- faza ruchoma B: woda do chromatografii OD, acetonitryl OD1 (10:90 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 1	92	8
1 – 3	92 → 82	8 → 18
3 – 6	82	18
6 – 16	82 → 60	18 → 40
16 – 21	60 → 0	40 → 100
21 – 32	0	100

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 200 nm.

Wprowadzenie: 50 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń V i W użyć chromatogramu dostarczonego z lewonorgestrelum do przydatności układu 2 CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (a).

Retencja względna w porównaniu z lewonorgestrelum (czas retencji = ok. 12 min): zanieczyszczenie W = ok. 0,9; zanieczyszczenie V = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

– rozdzielczość: nie mniej niż 2,8 pomiędzy pikami zanieczyszczenia W i lewonorgestrelu.

Obliczenie procentowych zawartości:

– dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia etynyloestradolu w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:

– zanieczyszczenie W: nie więcej niż 0,3%;

– zanieczyszczenie V: nie więcej niż 0,15%.

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 0,200 g substancji badanej w 45 mL tetrahydrofuranu OD. Dodać 10 mL roztworu azotanu srebra OD (100 g/L). Po 1 min miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20). Wykonać ślełą próbę.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 31,25 mg lewonorgestrelu ($C_{21}H_{28}O_2$).

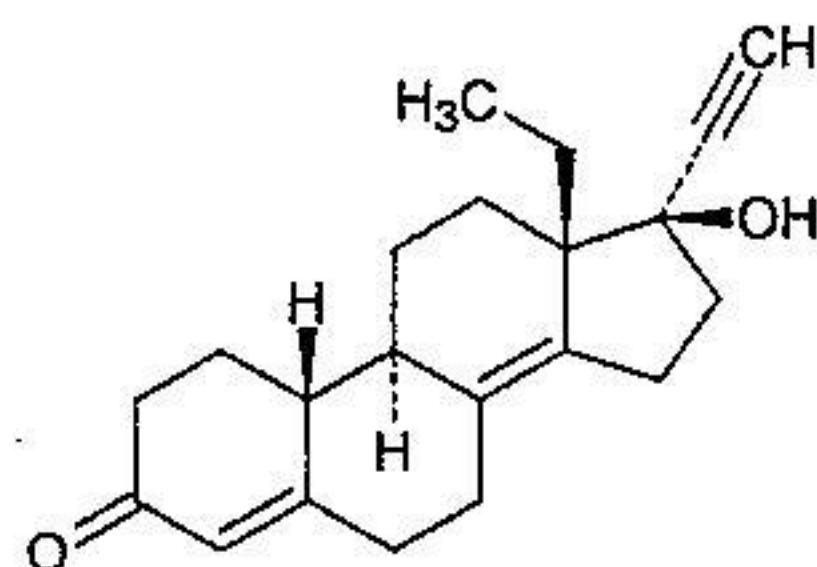
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

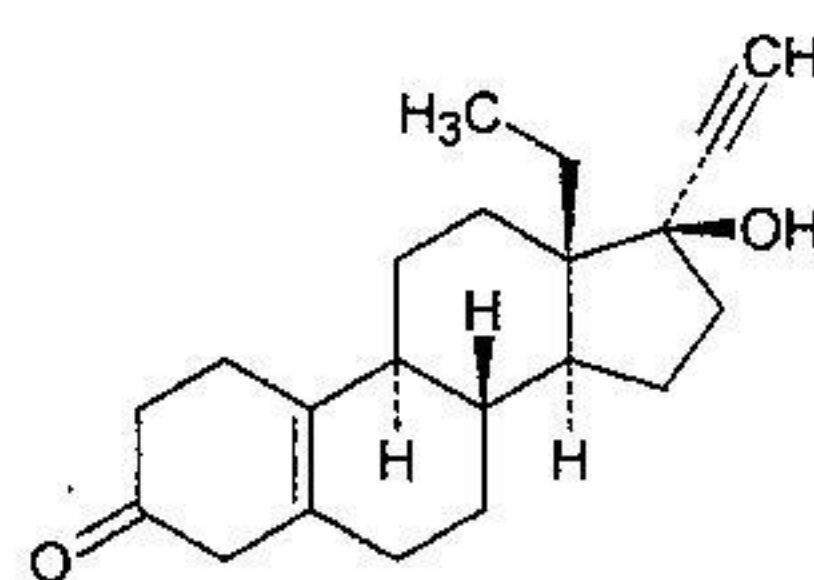
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, H, K, M, O, S, U, V, W.

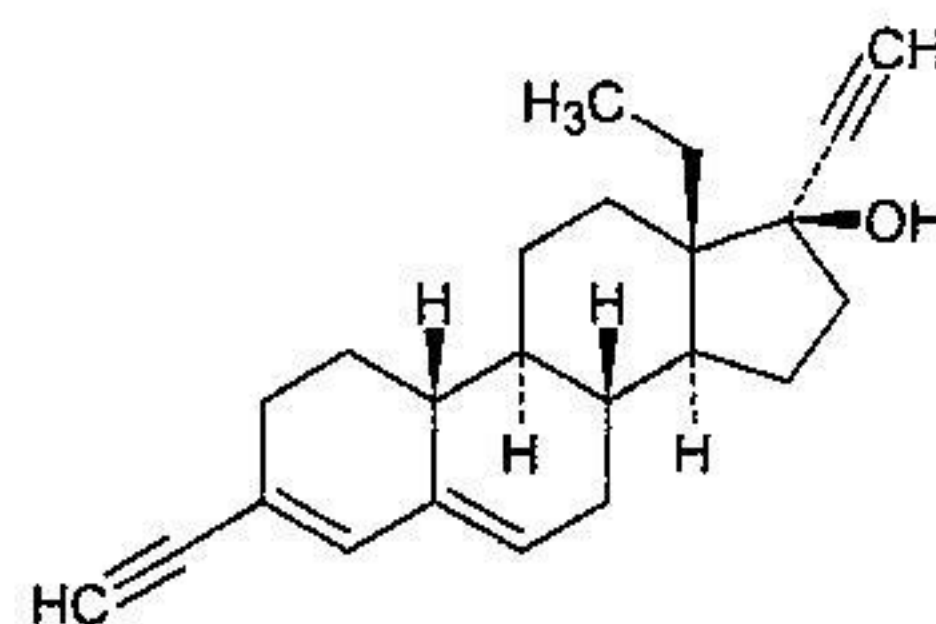
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



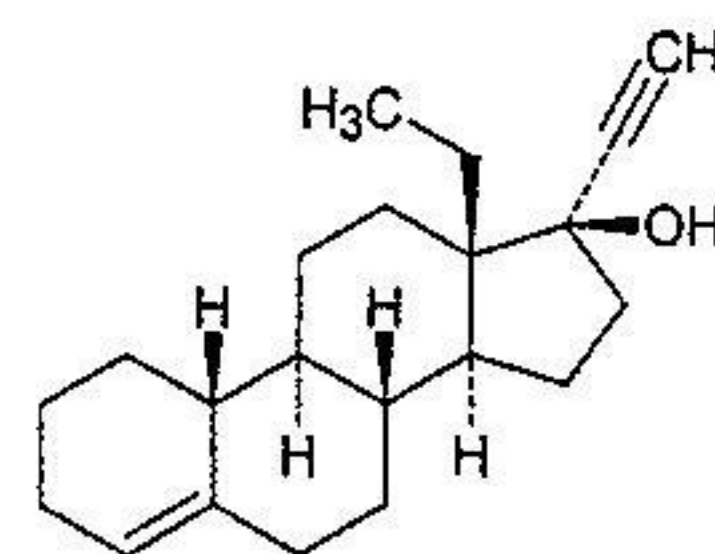
A. 13-etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17α-pregna-4,8(14)-dien-20-yn-3-on,



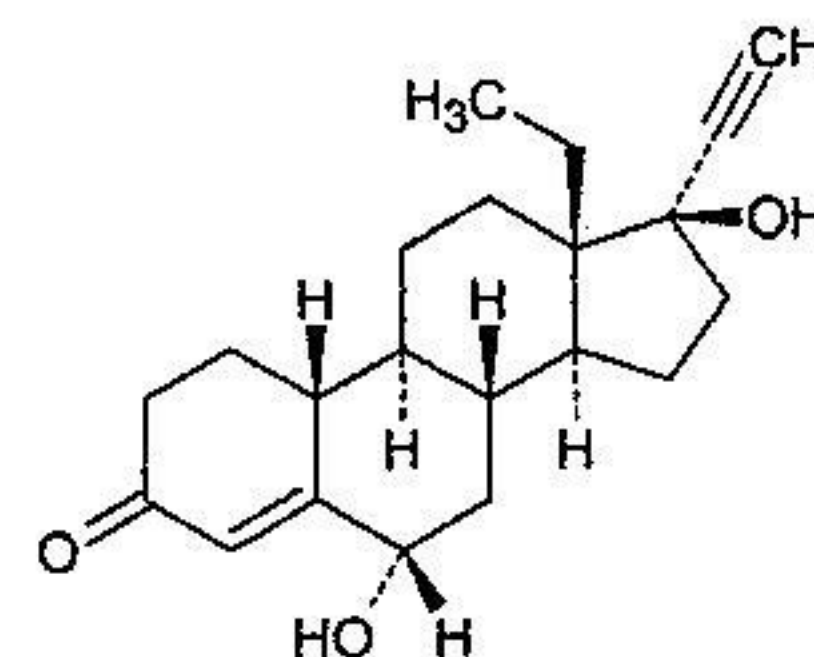
B. 13-etylo-17-hydroksy-18,19-dinor-17α-pregn-5(10)-en-20-yn-3-on,



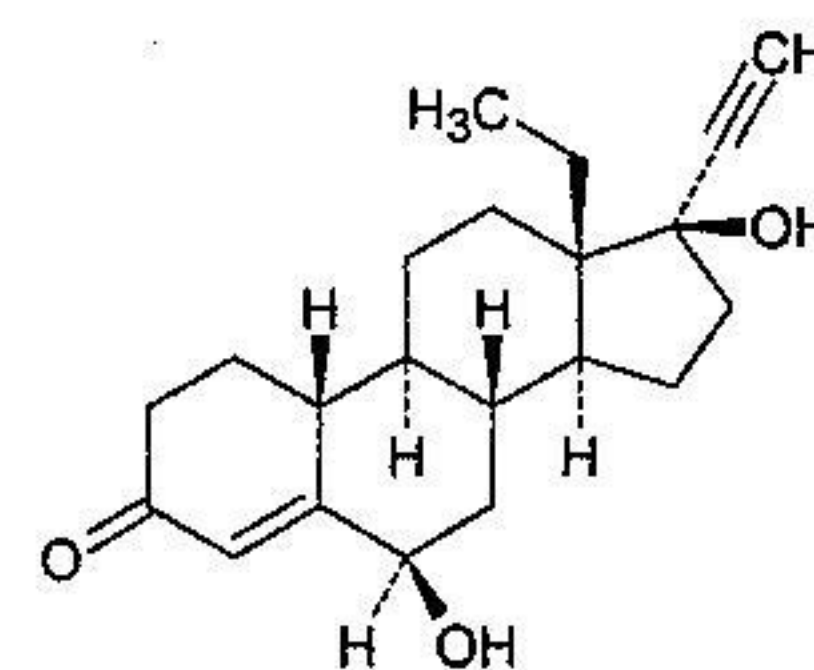
C. 13-etylo-3-etynylo-18,19-dinor-17α-pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol,



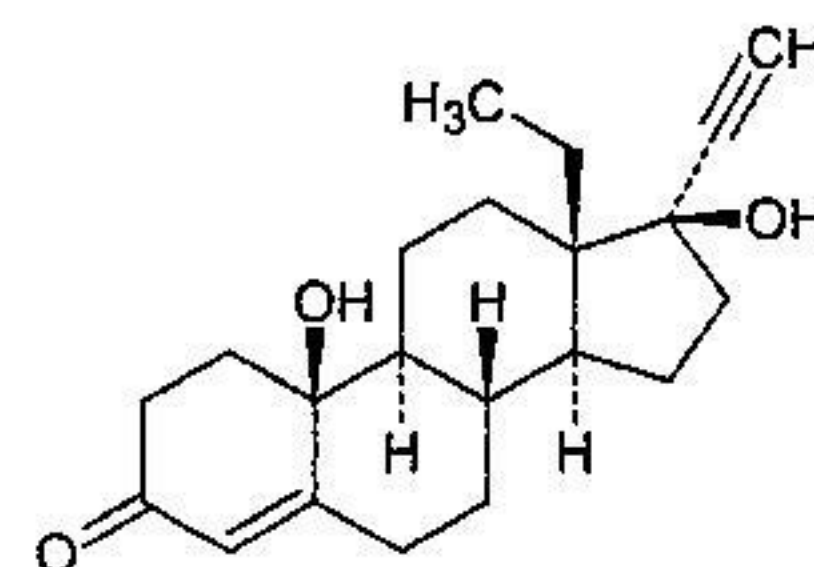
D. 13-etylo-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-ol (3-deoksolewonorgestrel),



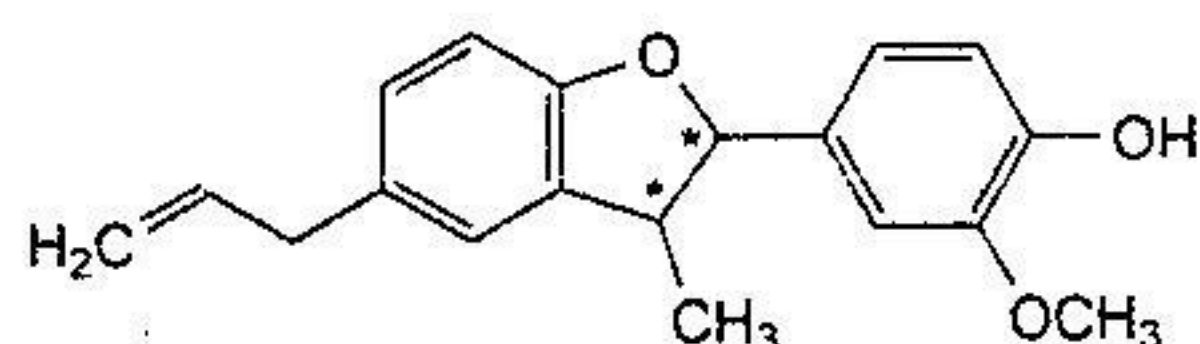
G. 13-etylo-6α,17-dihydroksy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6α-hydroksylewonorgestrel),



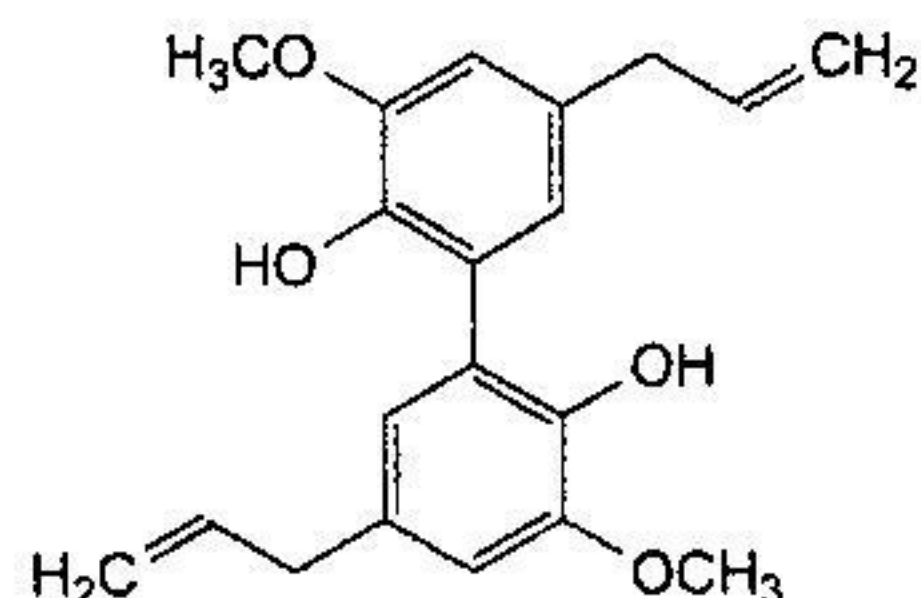
H. 13-etylo-6β,17-dihydroksy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6β-hydroksylewonorgestrel),



I. 13-etylo-10,17-dihydroksy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (10-hydroksylewonorgestrel),

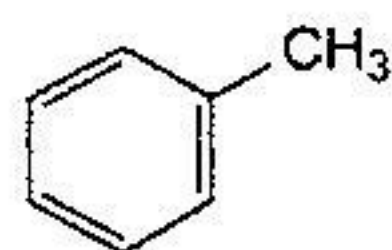


L. 2-metoksy-4-[3-metylo-5-(prop-2-enylo)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]fenol (dihydrodiisoeugenol),



M. 3,3'-dimetoksy-5,5'-bis(prop-2-enylo)bifenylo-2,2'-diol (dehydrodieugenol),

N. O. dwa inne nieznane dimeryczne związki,



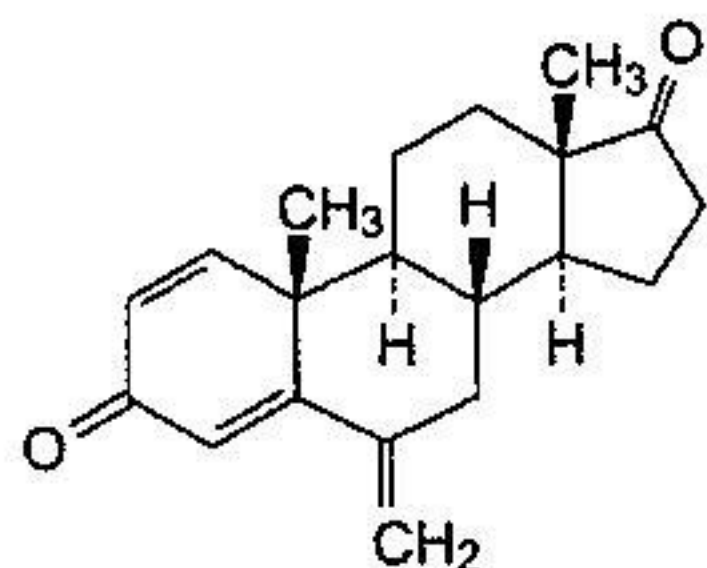
P. toluen.

01/2016:2766

EXEMESTANUM

Eksemestan

Exemestane; Exémestane



$C_{20}H_{24}O_2$
[107868-30-4]

m.cz. 296,4

DEFINICJA

6-Metylidenoandrosta-1,4-dieno-3,17-dion.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółty proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w chlorku metylenu, rozpuszczalna w metanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: eksemestan CSP.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od +290 do +298 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

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

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przechowywać roztwory chroniąc od światła.

Mieszanina rozpuszczalników: woda OD, acetonitryl OD

(25:75 V/V).

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5 mg eksemestanu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenie G) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 5,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 25,0 mg eksemestanu CSP w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: krzemooorganiczny polimer bezpostaciowy z wbudowanymi grupami polarnymi oktaacylosililowymi, związany na końcu OD (3,5 μ m);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: woda OD;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (%V/V)	Faza ruchoma B (%V/V)
0 – 5	75	25
5 – 35	75 $\rightarrow$ 55	25 $\rightarrow$ 45
35 – 45	55 $\rightarrow$ 5	45 $\rightarrow$ 95
45 – 50	5	95

Szybkość przepływu: 1,2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 247 nm.

Wprowadzenie: 10 μ L roztworu badanego i roztworów porównawczych (a) i (b).

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

Retencja względna w porównaniu z eksemestaniem (czas retencji = ok. 27 min): zanieczyszczenie G = ok. 1,03.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 2,5, gdzie H_p = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia G i H_v = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików eksemestanu.

Obliczenie procentowych zawartości:

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

Wartości graniczne:

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

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 3 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

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

Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (c).

Obliczyć procentową zawartość eksemestanu ($C_{20}H_{24}O_2$) uwzględniając podaną zawartość eksemestanu CSP.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.