

- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone*: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,1-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń innych niż A*: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (1,0%);
- *suma zanieczyszczeń*: nie więcej niż 2,0% dla sumy zawartości wszystkich zanieczyszczeń;
- *wartość graniczna pominięcia*: 0,05-krotność powierzchni piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,05%).

Zanieczyszczenie D. Chromatografia cieczowa (2.2.29). Wykonać badanie chroniąc od światła. Do rozpuszczenia substancji porównawczej i substancji badanej zastosować wytrząsanie, nie poddawać ultradźwiękom i nie ogrzewać.

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

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 3,0 mg aminoglutetimidu zanieczyszczenia D CSP w dimetylosulfotlenku OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu dimetylosulfotlenkiem OD do 100,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary**: długość 0,12 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- **faza nieruchoma**: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylsililowymi OD (5 µm).

Faza ruchoma: rozpuścić 0,285 g edetynianu sodu OD w wodzie OD, dodać 7,5 mL rozcieńczonego kwasu octowego OD i 50 mL roztworu wodorotlenku potasu (0,1 mol/L) RM, i uzupełnić wodą OD do 1000 mL; doprowadzić lodowatym kwasem octowym OD do pH 5,0; zmieszać 350 mL tego roztworu z 650 mL metanolu OD.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 328 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Przydatność układu: roztwór badany:

- **liczba pól teoretycznych**: nie mniej niż 3300, obliczona dla piku głównego;
- **stosunek podziału mas**: od 2,0 do 5,0 dla piku głównego;
- **współczynnik symetrii**: nie więcej niż 1,2 dla piku głównego.

Wartość graniczna:

- **zanieczyszczenie D**: nie więcej niż powierzchnia piku głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (300 µg/g).

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

Uzupełnić 6 mL roztworu S wodą destylowaną OD do 15 mL.

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 0,180 g substancji badanej w 50 mL bezwodnego kwasu octowego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

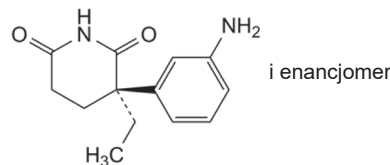
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 23,23 mg aminoglutetimidu (C₁₃H₁₆N₂O₂).

ZANIECZYSZCZENIA

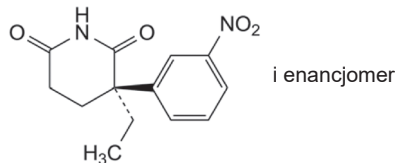
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, D.

Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne

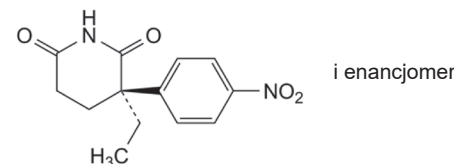
identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10 *Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): B, C.



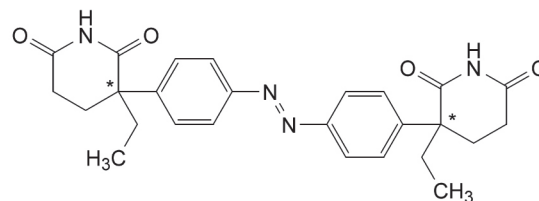
A. (3RS)-3-(3-aminofenyl)-3-etylopiperydino-2,6-dion (3-aminoglutetimid),



B. (3RS)-3-etylo-3-(3-nitrofenyl)piperydino-2,6-dion,



C. (3RS)-3-etylo-3-(4-nitrofenyl)piperydino-2,6-dion,



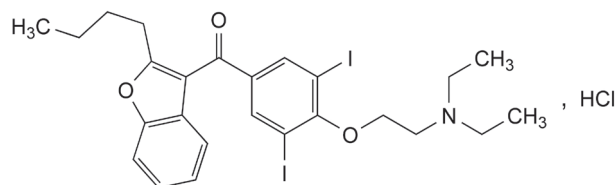
D. 3,3'-[diazonodiylobis(4,1-fenylene)]bis(3-etylopiperydino-2,6-dion) (azoglutetimid).

01/2017:0803

AMIODARONI HYDROCHLORIDUM

Amiodaronu chlorowoderek

Amiodarone hydrochloride; Amiodarone (chlorhydrate d')



C₂₅H₃₀ClI₂NO₃
[19774-82-4]

m.cz. 682

DEFINICJA

(2-Butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(dietyloamino)etoksy]-3,5-dijodofenyl]metanonu chlorowoderek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek amiodaronu CSP.

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

BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZŻ₅ lub BŻ₅ (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w *metanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

pH (2.2.3): od 3,2 do 3,8.

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w *wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD*, ogrzewając w temp. 80°C, ochłodzić i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20 mL.

Zanieczyszczenie H. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem i chronić od jaskrawego światła.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,500 g substancji badanej w *chlorku metylenu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10,0 mg *chlorowodoru (2-chloroetylo)dietyloaminy OD* (zanieczyszczenie H) w *chlorku metylenu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu *chlorkiem metylenu OD* do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Zmieszać 2,0 mL roztworu badanego i 2,0 mL roztworu porównawczego (a).

Płytki: płytka TLC z żelą krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: bezwodny kwas mrówkowy OD, *metanol OD*, *chlorek metylenu OD* (5:10:85 V/V/V).

Naniesienie: 50 µL roztworu badanego i roztworu porównawczego (a); 100 µL roztworu porównawczego (b).

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: w strumieniu zimnego powietrza.

Detekcja: spryskać roztworem *jodobizmutanu potasu OD1* i następnie rozcieńczonym roztworem *nadtlenku wodoru OD*; obejrzyć natychmiast w świetle widzialnym.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– plama zanieczyszczenia H jest wyraźnie widoczna.

Wartość graniczna:

– **zanieczyszczenie H:** żadna plama o takim samym R_F jak plama zanieczyszczenia H na chromatogramie roztworu porównawczego (b) nie jest intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,02%).

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór buforowy o pH 4,9. Do 800 mL *wody OD* dodać 3,0 mL *lodowatego kwasu octowego OD*, doprowadzić rozcieńczonym *wodorotlenkiem amonowym OD1* do pH 4,9 i uzupełnić *wodą OD* do 1000 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 0,125 g substancji badanej w mieszaninie równych objętości *acetonitrylu OD* i *wody OD*, i uzupełnić taką samą mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 5 mg *amiodaronu zanieczyszczenia D CSP*, 5 mg *amiodaronu zanieczyszczenia E CSP* i 5,0 mg *chlorowodoru amiodaronu CSP* w *metanolu OD*, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną równych objętości *acetonitrylu OD* i *wody OD* do 20,0 mL.

Kolumna:

– **wymiary:** długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;

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

– **temperatura:** 30°C.

Faza ruchoma: roztwór buforowy o pH 4,9, *metanol OD*, *acetonitryl OD* (30:30:40 V/V/V).

Szybkość przepływu: 1 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 240 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji amiodaronu.

Retencja względna w porównaniu z amiodaronem (czas retencji = ok. 24 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,26; zanieczyszczenie D = ok. 0,29; zanieczyszczenie E = 0,37; zanieczyszczenie B = ok. 0,49; zanieczyszczenie C = ok. 0,55; zanieczyszczenie G = ok. 0,62; zanieczyszczenie F = ok. 0,69.

Przydatność układu: roztwór porównawczy:

– **rozdzielczość:** nie mniej niż 3,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń D i E.

Wartości graniczne:

– **zanieczyszczenia A, B, C, D, E, F, G:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików amiodaronu na chromatogramie roztworu porównawczego (0,2%);

– **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików amiodaronu na chromatogramie roztworu porównawczego (0,10%);

– **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni pików amiodaronu na chromatogramie roztworu porównawczego (0,5%);

– **wartość graniczna pominięcia:** 0,25-krotność powierzchni pików amiodaronu na chromatogramie roztworu porównawczego (0,05%).

Jodki: nie więcej niż 150 µg/g.

Przygotować równocześnie roztwór badany i porównawczy.

Roztwór A. Dodać 1,50 g substancji badanej do 40 mL *wody OD* w temp. 80°C i wytrząsać do całkowitego rozpuszczenia. Ochłodzić i uzupełnić *wodą OD* do 50,0 mL.

Roztwór badany. Do 15,0 mL roztworu A dodać 1,0 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM* i 1,0 mL roztworu *jodanu potasu (0,05 mol/L) RM*. Uzupełnić *wodą OD* do 20,0 mL. Pozostawić 4 h chroniąc od światła.

Roztwór porównawczy. Do 15,0 mL roztworu A dodać 1,0 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM*, 1,0 mL roztworu *jodku potasu OD* (88,2 mg/L) i 1,0 mL roztworu *jodanu potasu (0,05 mol/L) RM*. Uzupełnić *wodą OD* do 20,0 mL. Pozostawić 4 h chroniąc od światła.

Zmierzyć absorbancje (2.2.25) roztworów przy 420 nm używając mieszaniny 15,0 mL roztworu A i 1,0 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM* uzupełnionej *wodą OD* do 20,0 mL jako odnośnika. Absorbancja roztworu badanego nie jest większa niż połowa absorbancji roztworu porównawczego.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 4 h w temp. 50°C pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,3 kPa.

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

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,600 g substancji badanej w mieszaninie 5,0 mL *kwasu solnego (0,01 mol/L) RM* i 75 mL *etanolu (96%) OD*. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) roztworem *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

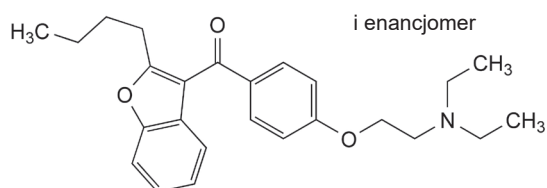
1 mL roztworu *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 68,18 mg *chlorowodoru amiodaronu (C₂₅H₃₀ClI₂NO₃)*.

PRZECHOWYWANIE

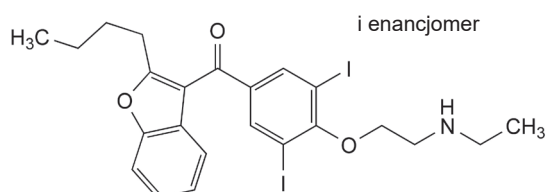
Chronić od światła, w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

ZANIECZYSZCZENIA

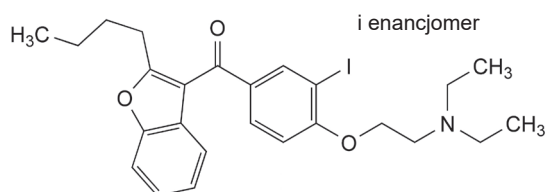
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F, G, H.



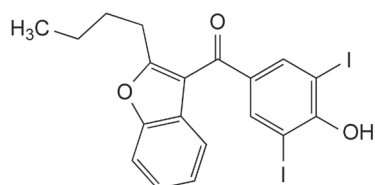
A. (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(dietyloamino)etoksy]-fenylo]metanon,



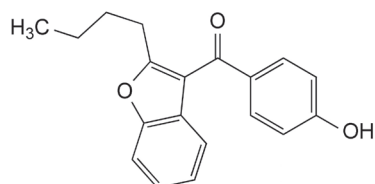
B. (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(etyloamino)etoksy]-3,5-dijodofenylo]metanon,



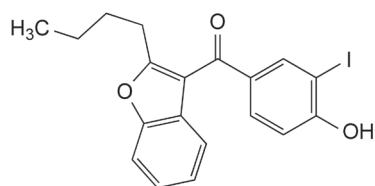
C. (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(dietyloamino)etoksy]-3-jodofenylo]metanon,



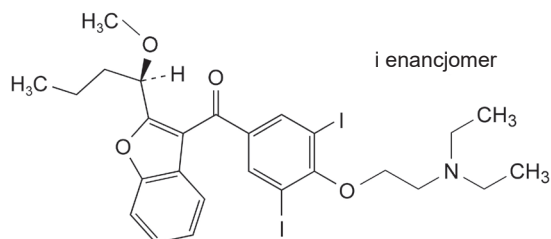
D. (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroksy-3,5-dijodofenylo)-metanon,



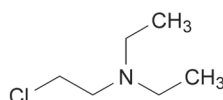
E. (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroksyfenyl)methanon,



F. (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroksy-3-jodofenylo)-metanon,



G. [4-[2-(dietyloamino)etoksy]-3,5-dijodofenylo]-[2-[(1RS)-1-metoksybutylo]benzofuran-3-yl]-metanon,



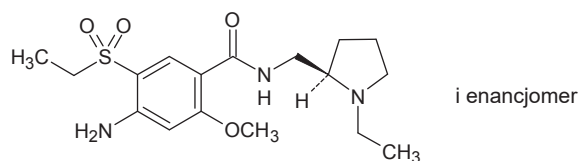
H. 2-chloro-*N,N*-dietyloetanamina (2-chlorotrietyloamina, (2-chloroetylo)dietyloamina).

01/2017:1490

AMISULPRIDUM

Amisulpryd

*Amisulpride**



C₁₇H₂₇N₃O₄S
[71675-85-9]

m.cz. 369,5

DEFINICJA

4-Amino-*N*-[[[(2*RS*)-1-etylopirolidyn-2-yl]metylo]-5-(etylo-sulfonylo)-2-metoksybenzamid.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

Temperatura topnienia: ok. 126°C.

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: amisulpryd CSP.

BADANIA

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

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w 3 mL mieszaniny 1 objętości kwasu octowego OD i 4 objętości wody OD, i uzupełnić wodą OD do 20 mL.

Zanieczyszczenie A. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,20 g substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.