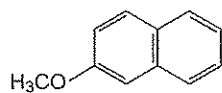
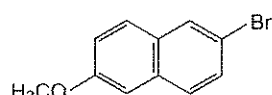


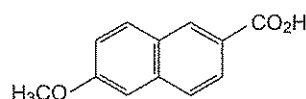
L. 1-(6-metoksynaftalen-2-yl)etanon,



M. 2-metoksynaftalen (nerolina),



N. 2-bromo-6-metoksynaftalen,



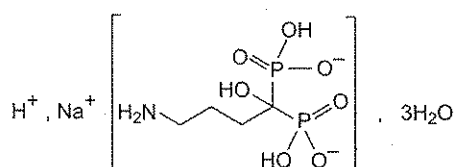
O. kwas 6-metoksynaftaleno-2-karboksylowy (kwas 6-metoksy-2-naftoesowy).

01/2015:1564

NATRII ALENDRONAS TRIHYDRICUS

Sodu alendronian trójwodny

Sodium alendronate trihydrate; Sodium (alendronate de) trihydrate

C₄H₁₂NNaO₇P₂·3H₂O
[121268-17-5]

m.cz. 325,1

DEFINICJA

Sodu triwodoro(4-amino-1-hydroksybutylideno)bisfosfonian, trójwodny.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: trójwodny alendronian sodu CSP.

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

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

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD, przygotowanej z wody destylowanej OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50 mL.

pH (2.2.3): roztworu S od 4,0 do 5,0.

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

Roztwór A. Rozpuścić 29,4 g cytrynianu sodu OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1,0 L.

Roztwór B. Rozpuścić 19,1 g tetraboranu disodu OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1,0 L.

Roztwór C. Przygotować bezpośrednio przed użyciem. Rozpuścić 0,200 g chloromrówczanu (9-fluorenylo)metylu OD w acetonitrylu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

Roztwór buforowy. Rozpuścić 2,84 g bezwodnego wodorofosforanu disodu OD i 5,88 g cytrynianu sodu OD w 1,9 L wody OD, doprowadzić kwasem fosforowym OD lub roztworem wodorotlenku sodu OD (42 g/L) do pH 8,0 i uzupełnić wodą OD do 2,0 L.

Roztwór badany. Rozpuścić 30 mg substancji badanej w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 50 mL. Przenieść 5 mL roztworu do polipropylenowej probówki wirówkowej z zakrętką poj. 50 mL zawierającej 5 mL roztworu B. Dodać 5 mL acetonitrylu OD i 5 mL roztworu C. Wytrząsać 45 s i pozostawić 30 min w temperaturze pokojowej. Dodać 20 mL chlorku metylenu OD i wytrząsać energicznie 1 min. Wirować 5–10 min i użyć przezroczystej warstwy górnej.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 15 mg kwasu 4-amino-butanowego OD (zanieczyszczenie A) w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 100 mL. Uzupełnić 10 mL roztworu roztworem A do 50 mL. Pobrać 5 mL tego roztworu i postępować jak podano dla roztworu badanego, zaczynając od „do polipropylenowej probówki wirówkowej z zakrętką poj. 50 mL”.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 3 mg alendronianu sodu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenie D) w roztworze A i uzupełnić roztworem A do 5 mL. Pobrać ten roztwór i postępować jak podano dla roztworu badanego, zaczynając od „do polipropylenowej probówki wirówkowej z zakrętką poj. 50 mL”.

Roztwór ślepej próby. Pobrać 5 mL roztworu A i postępować jak podano dla roztworu badanego, zaczynając od „do polipropylenowej probówki wirówkowej z zakrętką poj. 50 mL”.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,1 mm;
- faza nieruchoma: kopolimer styren-diwinilobenzen OD (10 µm);
- temperatura: 45°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: acetonitryl OD, roztwór buforowy (15:85 V/V);
- faza ruchoma B: roztwór buforowy, acetonitryl OD (30:70 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 3	100	0
3 – 18	100 → 50	0 → 50
18 – 28	50 → 0	50 → 100

Szybkość przepływu: 1,8 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 266 nm.

Wprowadzenie: 20 µL roztworu badanego, roztworów porównawczych (a), (b) i roztworu ślepej próby.

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

Retencja względna w porównaniu z alendronianem (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie D = ok. 1,4; zanieczyszczenie A = ok. 1,9.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– **rozdzielczość:** nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami alendronianu i zanieczyszczenia D.

Wartości graniczne:

- **współczynnik korekcyjny:** dla obliczenia zawartości, powierzchnię pików zanieczyszczenia A pomnożyć przez 0,4;
- **zanieczyszczenie A:** nie więcej niż 0,15%;
- **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 0,5%;
- **próg wykazywania:** 0,05%.

Zanieczyszczenia B i C. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 50,0 mg trójwodoru alendronianu sodu CSP w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 3,0 g kwasu fosforowego OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wódki OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 2,5 g kwasu fosforowego OD w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wódki OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Zmieszać 2,0 mL roztworu porównawczego (b) i 2,0 mL roztworu porównawczego (c), i uzupełnić wódką OD do 50,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- **faza nieruchoma:** żywica anionowymienna OD1 (7 µm);
- **temperatura:** 35°C.

Faza ruchoma: zmieszać 0,2 mL bezwodnego kwasu mrówkowego OD z 1 L wody OD; doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu (2 mol/L) OD do pH 3,5.

Szybkość przepływu: 1,2 mL/min.

Detekcja: refraktometr różnicowy.

Wprowadzenie: 100 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b), (c) i (d).

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji alendronianu.

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

Retencja względna w porównaniu z alendronianem (czas retencji = ok. 16 min): zanieczyszczenie B = ok. 1,3; zanieczyszczenie C = ok. 1,6.

Wartości graniczne:

- **zanieczyszczenia B, C:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (d) (0,5%).

Metale ciężkie (2.4.8): nie więcej niż 20 µg/g.

1,0 g substancji badanej spełnia wymagania badania (metoda F). Przygotować roztwór porównawczy używając 2 mL roztworu wzorcowego ołowiu (10 µg Pb/mL) OD.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): od 16,1% do 17,1%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 140–145°C.

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (2.2.29) jak podano w badaniu zanieczyszczeń B i C z następującą zmianą.

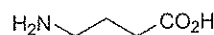
Wprowadzenie: roztwór badany i roztwór porównawczy (a).

Obliczyć procentową zawartość alendronianu sodu ($C_4H_{12}NNaO_7P_2$) uwzględniając podaną zawartość trójwodoru alendronianu sodu CSP.

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.

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



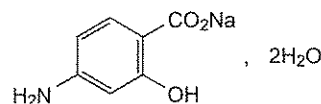
- kwas 4-aminobutanowy (kwas γ-aminomasłowy),
- fosforan,
- fosforyn,
- nieznana budowa.

01/2015:1993

NATRII AMINOSALICYLAS DIHYDRICUS

Sodu aminosalicylan dwuwodny

Sodium aminosalicylate dihydrate; Sodium (aminosalicylate de) dihydrate



$C_7H_7.5NNaO_3.5 \cdot 2H_2O$
[6018-19-5]

m.cz. 211,2

DEFINICJA

Sodu 4-amino-2-hydroksybenzoatan, dwuwodny.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, E.

Tożsamość druga: B, C, D, E.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: dwuwodny aminosalicylan sodu CSP.

B. Umieścić 0,3 g substancji badanej w tyglu porcelanowym. Ogrzewać ostrożnie na małym płomieniu do wydzielania