

Nazwa kwalifikacji: **Sporządzanie i wytwarzanie produktów leczniczych oraz prowadzenie obrotu środkami farmaceutycznymi i materiałami medycznymi**

Oznaczenie kwalifikacji: **Z.19**

Sesja: **16.05**

WYBRANE FRAGMENTY FARMAKOPEI POLSKIEJ X

wraz z przypomnieniem, że wszystkie etapy wytwarzania i zapatrzenia podlegają odpowiedniemu systemowi jakości. Częstotliwość wykonywania badań przez wytwórców lub przez użytkowników (np. wytwórców produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, jeżeli dotyczy) zależy od oceny ryzyka, uwzględniającej wymagania narodowe i poziom wiedzy na temat całego systemu dostaw.

Niniejsza część ustanawia wymagania dla całego systemu dostaw, od wytwórców do użytkowników (np. wytwórców produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, jeżeli dotyczy). Brak takiej części nie oznacza, że nie jest wymagane branie pod uwagę aspektów podanych powyżej.

WŁAŚCIWOŚCI

Wskazań podanych w części „Właściwości” nie interpretuje się w ścisłym znaczeniu i nie stanowią one wymagań.

Rozpuszczalność. W określeniach rozpuszczalności w części „Właściwości”, stosowane terminy mają następujące znaczenie w odniesieniu do temperatury w zakresie od 15°C do 25°C.

Określenie opisujące	Przybliżona objętość rozpuszczalnika w mililitrach na gram substancji		
Bardzo łatwo rozpuszczalny	mniej niż 1		
Łatwo rozpuszczalny	od 1	do	10
Rozpuszczalny	od 10	do	30
Dość trudno rozpuszczalny	od 30	do	100
Trudno rozpuszczalny	od 100	do	1000
Bardzo trudno rozpuszczalny	od 1000	do	10 000
Praktycznie nierozpuszczalny	więcej niż 10 000		

Określenie „częściowo rozpuszczalny” odnosi się do mieszaniny, w której tylko niektóre składniki rozpuszczają się. Określenie „miesza się” jest stosowane do opisu cieczy, która miesza się z danym rozpuszczalnikiem we wszystkich proporcjach.

TOŻSAMOŚĆ

Zakres. Celem badań podanych w części „Tożsamość” nie jest potwierdzenie budowy chemicznej lub składu produktu lecz potwierdzenie, przy pożądanym stopniu pewności, że wyrób odpowiada opisowi zamieszczonemu na etykiecie.

Tożsamość pierwsza i druga. Niektóre monografie posiadają dodatkowe części „Tożsamość pierwsza” oraz „Tożsamość druga”. Badanie lub badania stanowiące część „Tożsamość pierwsza” mogą być zawsze stosowane do potwierdzenia tożsamości. Badanie lub badania zawarte w części „Tożsamość druga” mogą być stosowane w aptekach do potwierdzenia tożsamości, pod warunkiem, że można wykazać, że substancja lub preparat pochodzi z serii, której zgodność ze wszystkimi innymi wymaganiami monografii została potwierdzona.

Niektóre monografie zamieszczają w części „Tożsamość pierwsza” dwie lub więcej grupy badań, które są równocenne i mogą być stosowane niezależnie. Jedna lub więcej z tych grup zawiera zwykle odnośnik do badania opisanego w części „Badania” monografii. Może to być zastosowane, aby ułatwić pracę analityka prowadzącego badanie tożsamości i inne opisane badania. Przykładowo, jedna grupa badań tożsamości zawiera odnośnik do badania czystości enancjomerycznej, a druga grupa zawiera badanie skręcalności optycznej; cel każdego z tych badań jest identyczny, jest nim potwierdzenie, że substancja jest właściwym enancjomerem.

Sproszkowane substancje roślinne. Monografie substancji roślinnych mogą zawierać schematyczne rysunki sproszkowanej substancji. Rysunki te uzupełniają opis podany w odpowiednim badaniu tożsamości.

BADANIA I ZAWARTOŚĆ

Zakres. Wymagania nie są opracowane w sposób uwzględniający wszystkie możliwe zanieczyszczenia. Nie należy zakładać, że np. zanieczyszczenia niewykrywalne zaleconymi badaniami są dopuszczalne, jeżeli rozsądek lub dobra praktyka wytwarzania wymaga aby były one nieobecne. Patrz także część „Zanieczyszczenia”.

Obliczenia. Jeżeli wymagane jest, aby wyniki badania lub zawartość były przeliczone na wysuszoną lub bezwodną substancję lub na jakiegokolwiek innej podstawie, oznaczenie straty masy po suszeniu, zawartości wody lub innych właściwości prowadzi się metodą zalecaną w odpowiednim badaniu zawartym w monografii. Słowa „substancja wysuszona” lub „substancja bezwodna” itd. pojawiają się w nawiasie po wynikach.

Jeżeli oznaczana jest zawartość pozostałości rozpuszczalnika, a nie jest wykonywane badanie straty masy po suszeniu, zawartość pozostałości rozpuszczalnika uwzględnia się przy obliczaniu zawartości substancji, skręcalności optycznej właściwej i absorpcji właściwej. Monografia szczegółowa nie podaje dodatkowych wskazówek.

Wartości graniczne. Podane wartości graniczne oparte na danych otrzymanych zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną uwzględniają zwykłe błędy analityczne, dopuszczalne odchylenia w procesie wytwarzania i przygotowania postaci leku oraz rozkład w zakresie uważanym za dopuszczalny. Nie dopuszcza się dalszych odchylenia od wartości granicznych przy określeniu czy dany wyrób spełnia wymagania monografii.

Jeżeli nie podano inaczej, określając zgodność z liczbową wartością graniczną, wynik obliczeń oznaczenia zawartości zaokrągla się najpierw do podanej liczby cyfr znaczących. Wartości graniczne, niezależnie czy wyrażone są w procentach czy jako wartości absolutne, są uznawane jako znaczące do ostatniej cyfry podanej wartości (np. 140 oznacza 3 cyfry znaczące). Ostatnia cyfra wyniku wzrasta o jedność, jeżeli odrzucona część jest równa lub większa od połowy jednostki, natomiast nie zmienia się, jeżeli odrzucona część jest mniejsza od połowy jednostki.

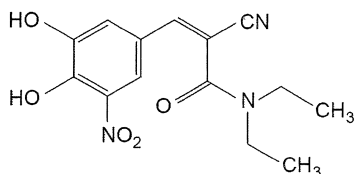
Wskazania dopuszczalnych wartości granicznych zanieczyszczeń. Kryteria akceptacji dla substancji pokrewnych są wyrażane w monografiach przez porównanie powierzchni pików (badania porównawcze) lub jako wartości liczbowe. Dla badań porównawczych przybliżona zawartość tolerowanych zanieczyszczeń lub suma zanieczyszczeń może być wskazana w nawiasach wyłącznie w celach informacyjnych. Dopuszczenie lub odrzucenie produktu dokonuje się na podstawie zgodności lub niezgodności z danym badaniem. Jeżeli nie zaleca się użycia substancji porównawczej dla danego zanieczyszczenia, zawartość tego zanieczyszczenia może być wyrażona jako nominalne stężenie substancji użytej do przygotowania roztworu porównawczego podanego w monografii, jeżeli nie podano inaczej.

Substancje roślinne. Jeżeli w monografii dla substancji roślinnych nie podano inaczej, zawartość popiołu siarczanowego, popiołu całkowitego, substancji rozpuszczalnych w wodzie, substancji rozpuszczalnych w etanolu, zawartość wody, olejku eterycznego oraz zawartość substancji czynnej oblicza się w odniesieniu do surowca, który nie został wysuszony dodatkowo.

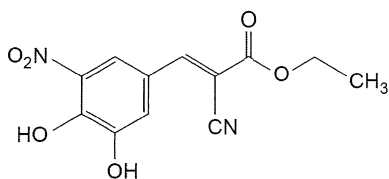
Równoważniki. Jeżeli w Farmakopei podaje się wartość równoważnika, stosując wymagania monografii, używa się wyłącznie podanych wartości.

Podłoża hodowlane. Podłoża hodowlane opisane w monografiach i tekstach podstawowych okazały się zadowalające do zamierzonego zastosowania. Jednakże składniki podłoży, szczególnie pochodzenia biologicznego, wykazują zmienną jakość i może okazać się, że w celu uzyskania optymalnej aktywności należy zmienić stężenia niektórych składników. Zwłaszcza może to dotyczyć:

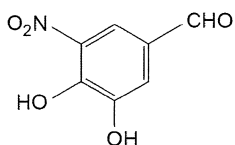
ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. *Kontrola zanieczyszczeń w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



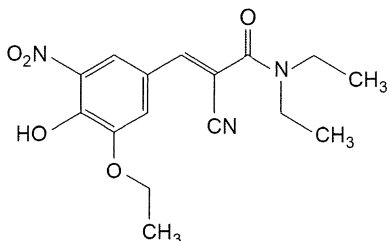
A. (Z)-2-cyano-3-(3,4-dihydroksy-5-nitrofenylo)-N,N-dietyloprop-2-enamid,



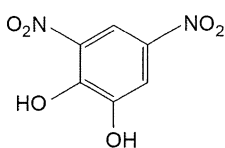
B. etylu (2E)-2-cyano-3-(3,4-dihydroksy-5-nitrofenylo)-prop-2-enian,



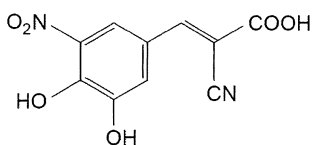
C. 3,4-dihydroksy-5-nitrobenzaldehyd,



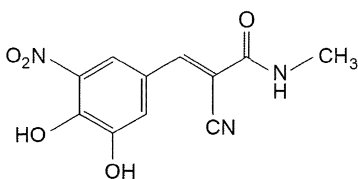
D. (2E)-2-cyano-3-(3-etoksy-4-hydroksy-5-nitrofenylo)-N,N-dietyloprop-2-enamid,



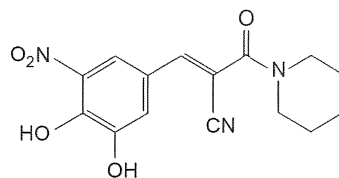
E. 3,5-dinitrobenzeno-1,2-diol,



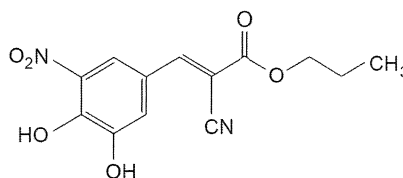
F. kwas (2E)-2-cyano-3-(3,4-dihydroksy-5-nitrofenylo)-prop-2-enowy,



G. (2E)-2-cyano-3-(3,4-dihydroksy-5-nitrofenylo)-N-metyloprop-2-enamid,



H. (2E)-3-(3,4-dihydroksy-5-nitrofenylo)-2-(piperydin-1-yl)karbonyloprop-2-enitryl,



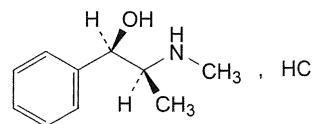
I. propylu (2E)-2-cyano-3-(3,4-dihydroksy-5-nitrofenylo)-prop-2-enian.

01/2008:0487
zmieniona (6.0)

EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM

Efedryny chlorowodorek

Ephedrine hydrochloride; Éphédrine (chlorhydrate d')



$C_{10}H_{16}ClNO$
[50-98-6]

m.c.z. 201,7

DEFINICJA

(1R,2S)-2-(Metyloamino)-1-fenylopropan-1-olu chlorowodorek.

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

WŁAŚCIWOŚCI

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

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

Temperatura topnienia: ok. 219°C.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, E.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

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

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: chlorowodorek efedryny CSP.

C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

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

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg chlorowodorku efedryny CSP w *metanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5 mL.

Płytką: płytka TLC z żelam krzemionkowym OD.

Faza ruchoma: chlorek metylenu OD, stężony wodorotlenek amonowy OD, 2-propanol OD (5:15:80 V/V/V).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: spryskać roztworem *ninhydryny OD*; ogrzewać 5 min w temp. 110°C.

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

- D. Do 0,1 mL roztworu S (patrz „Badania”) dodać 1 mL *wody OD*, 0,2 mL *roztworu siarczynu miedzi(II) OD* i 1 mL *stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD*. Powstaje fioletowe zabarwienie. Dodać 2 mL *chlorku metylenu OD* i wytrząsnąć. Dolna (organiczna) warstwa jest ciemnozielona, a górna (wodna) warstwa niebieska.
- E. Do 5 mL roztworu S (patrz „Badania”) dodać 5 mL *wody OD*. Roztwór wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 5,00 g substancji badanej w *wodzie destylowanej OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

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

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL roztworu S dodać 0,1 mL *roztworu czerwieni metylowej OD* i 0,2 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM*. Roztwór jest żółty. Dodać 0,4 mL *kwasu solnego (0,01 mol/L) RM*. Roztwór jest czerwony.

Skრęcalsność optyczna właściwa (2.2.7): od -33,5 do -35,5 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Uzupełnić 12,5 mL roztworu S *wodą OD* do 25,0 mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 75 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5 mg substancji badanej i 5 mg *chlorowodoru pseudoefedryny CSP* w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kuliasty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenylosililowymi OD (3 μm).

Faza ruchoma: zmieszać 6 objętości *metanolu OD* i 94 objętości roztworu *octanu amonowego OD* (11,6 g/L) doprowadzonego *lodowatym kwasem octowym OD* do pH 4,0.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 257 nm.

Wprowadzenie: 20 μL.

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

Retencja względna w porównaniu z efedryną (czas retencji = ok. 8 min): zanieczyszczenie B = ok. 1,1; zanieczyszczenie A = ok. 1,4.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami efedryny i zanieczyszczenia B.

Wartości graniczne:

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

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

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 0,150 g substancji badanej w 50 mL *etanolu (96%) OD* i dodać 5,0 mL *kwasu solnego (0,01 mol/L) RM*. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) *roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przegięcia.

1 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 20,17 mg chlorowodoru efedryny (C₁₀H₁₆ClNO).

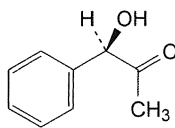
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

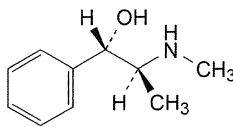
ZANIECZYSZCZENIA

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.



A. (-)-(1R)-1-hydrokso-1-fenylopropan-2-on,



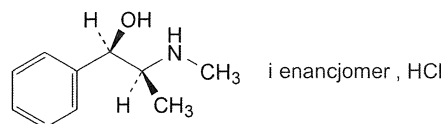
B. (1S,2S)-2-(metyloamino)-1-fenylopropan-1-ol (pseudofedryna).

01/2008:0715
zmieniona (6.0)

EPHEDRINI RACEMICI HYDROCHLORIDUM

Efedryny chlorowodorek racemiczny

Ephedrine hydrochloride, racemic; Éphédrine (chlorhydrate d') racémique



C₁₀H₁₆ClNO
[134-71-4]

m.cz. 201,7

DEFINICJA

Efedryny chlorowodorek racemiczny zawiera nie mniej niż 99,0% i nie więcej niż 101,0% chlorowodoru (1RS,2SR)-2-(metyloamino)-1-fenylopropan-1-olu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję.

WŁAŚCIWOŚCI

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, łatwo rozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w etanolu (96%).

Substancja topi się w temperaturze ok. 188°C.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, E.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Skręcalność optyczna (patrz „Badania”).

B. Wykonać badanie metodą absorpcyjnej spektrofotometrii w podczerwieni (2.2.24), porównując z widmem *racemicznego chlorowodoru efedryny CSP*. Substancje do badania przygotować w postaci pastylek.

C. Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu substancji pokrewnych. Plama główna na chromatogramie roztworu badanego (b) wykazuje położenie, zabarwienie i wielkość zgodną z plamą główną na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

D. Do 0,1 mL roztworu S (patrz „Badania”) dodać 1 mL wody OD, 0,2 mL roztworu siarczynu miedzi(II) OD i 1 mL stężonego roztworu wodorotlenku sodu OD. Powstaje fioletowe zabarwienie. Dodać 2 mL eteru etylowego OD i wytrząsnąć. Warstwa eterowa jest purpurowa, a warstwa wodna niebieska.

E. Do 5 mL roztworu S dodać 5 mL wody OD. Roztwór wykazuje reakcję (a) na chlorki (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 5,00 g substancji badanej w wodzie destylowanej OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

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

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL roztworu S dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD i 0,1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM; roztwór jest żółty. Dodać 0,2 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM; roztwór jest czerwony.

Skręcalność optyczna (2.2.7): +0,2° do -0,2°; do wykonania badania użyć roztworu S.

Substancje pokrewne. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (2.2.27), używając płytki pokrytej żelalem krzemionkowym G OD.

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

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

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 20 mg *racemicznego chlorowodoru efedryny CSP* w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1 mL roztworu badanego (a) metanolem OD do 200 mL.

Nanieść oddzielnie na płytkę po 10 µL każdego roztworu. Chromatogram rozwinąć na odległość 15 cm używając mieszaniny 5 objętości chloroformu OD, 15 objętości stężonego wodorotlenku amonowego OD i 80 objętości 2-propanolu OD. Pozostawić płytkę do wysuszenia na powietrzu. Spryskać roztworem ninhydryny OD i ogrzewać 5 min w temp. 110°C. Żadna plama na chromatogramie roztworu porównawczego (a), poza plamą główną, nie jest intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%). Pomiąć każdą plamę o jaśniejszym zabarwieniu niż tło.

Siarczany (2.4.13). 15 mL roztworu S spełnia wymagania oznaczenia granicznego zanieczyszczenia siarczanami (100 µg/g).

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 0,170 g substancji badanej w 30 mL etanolu (96%) OD. Dodać 5,0 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM. Wykonać miareczkowanie potencjometryczne (2.2.20) używając roztworu 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 20,17 mg *racemicznego chlorowodoru efedryny* (C₁₀H₁₆ClNO).

PRZECHOWYWANIE

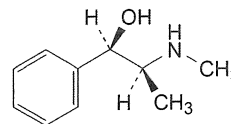
Chronić od światła.

01/2008:0488
zmieniona (6.0)

EPHEDRINUM ANHYDRICUM

Efedryna bezwodna

Ephedrine, anhydrous; Éphédrine anhydre



C₁₀H₁₅NO
[299-42-3]

m.cz. 165,2

DEFINICJA

Efedryna bezwodna zawiera nie mniej niż 99,0% i nie więcej niż 101,0% (1*R*,2*S*)-2-metyloamino-1-fenylpropan-1-olu, w przeliczeniu na bezwodną substancję.

WŁAŚCIWOŚCI

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, rozpuszczalne w wodzie, bardzo łatwo rozpuszczalne w etanolu (96%).

Substancja topi się w temperaturze ok. 36°C.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

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

B. Wykonać badanie metodą absorpcyjnej spektrofotometrii w podczerwieni (2.2.24), porównując z widmem zasady wyizolowanej z *chlorowodoru efedryny CSP*. Wykonać badanie substancji w postaci pastylek przygotowanych następująco: rozpuścić 40 mg substancji badanej w 1 mL wody OD, dodać 1 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, 4 mL chloroformu OD i wytrząsnąć; osuszyć warstwę organiczną nad 0,2 g bezwodnego siarczynu sodu OD; przygotować pastylkę ślepej próby używając ok. 0,3 g bromku potasu OD; nanieść kroplami na pastylkę 0,1 mL warstwy organicznej, pozostawiając do odparowania rozpuszczalnika pomiędzy naniesieniami; pastylkę suszyć 2 min w temp. 50°C. Powtórzyć czynności używając 50 mg *chlorowodoru efedryny CSP*.

C. Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu substancji pokrewnych. Plama główna na chromatogramie roztworu

Do roztworu badanego, roztworów porównawczych (b), (c), (d) i ślepej próby dodać 2,5 mL świeżo przygotowanego roztworu wodorotlenku sodu OD (235 g/L) i wymieszać. Dodać kroplami, zwiększając za każdym razem objętość o 0,2 mL, roztwór chlorku miedzi OD (38,0 g/L) do uzyskania lekkiego zmętnienia roztworu, wytrząsając energicznie po każdym dodaniu. Następnie dodać 0,2 mL roztworu chlorku miedzi OD (38,0 g/L). Zamknąć i wytrząsać energicznie 1 min. Uzpełnić wodą OD do 25,0 mL i wymieszać. Wirować 2 min. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) 1 cm warstwy nadsącza przy 635 nm. Użyć roztworu przygotowanego ze ślepej próby jako odnośnika. Wykreślić krzywą wzorcową i obliczyć zawartość glicerolu w próbce.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 2,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 24 h nad pentatlenkiem difosforu OD, pod ciśnieniem nie wyższym niż 0,7 kPa.

ZAWARTOŚĆ

Złoto. Ogrzać 0,2 g substancji badanej z 10 mL kwasu siarkowego OD i utrzymywać w łagodnym wrzeniu aż do uzyskania przezroczystej, jasnożółtej cieczy. Ochłodzić, dodać kroplami ok. 1 mL kwasu azotowego OD i utrzymywać 1 h we wrzeniu. Ochłodzić, uzupełnić wodą OD do 70 mL, utrzymywać 5 min we wrzeniu i przesączyć. Przemyć pozostałość złota wodą OD o temp. 60°C. Wysuszyć i prażyć 3 h w temp. 600°C. Zważyć pozostałość i obliczyć procentową zawartość złota (Au).

Sód. Odparować do sucha przesącz z popłuczyny z oznaczenia złota, zwiżyć kwasem siarkowym OD i prażyć 3 h w temp. 600 ± 50°C.

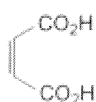
1,000 g pozostałości odpowiada 0,324 g sodu (Na).

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

ZANIECZYSZCZENIA

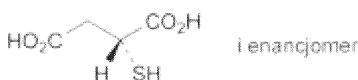
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C.



A. kwas (Z)-butanodiowy (kwas maleinowy),



B. kwas (E)-butenodiowy (kwas fumarowy),



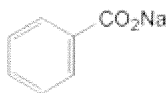
C. kwas (2RS)-2-sulfanylobutanodiowy (kwas tiojabłkowy).

01/2008:0123
zmieniona (6.0)

NATRII BENZOAS

Sodu benzoesau

Sodium benzoate; Sodium (benzoate de)



C₇H₅NaO₂
[532-32-1]

m.cz. 144,1

DEFINICJA

Sodu benzenokarboksylan.

Zawartość: od 99,0% do 100,5% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny lub ziarnisty proszek albo płatki, słabo higroskopijne.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (90% V/V).

TOŻSAMOŚĆ

A. Substancja badana wykazuje reakcje (b) i (c) na benzoesany (2.3.1).

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

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 10,0 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Z₆ (2.2.2, metoda II).

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL roztworu S dodać 10 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD i 0,2 mL roztworu fenolofaleiny OD. Do zmiany zabarwienia wskaźnika używać się nie więcej niż 0,2 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM lub kwasu solnego (0,1 mol/L) RM.

Związki chlorowcopochodne: nie więcej niż 200 µg/g zjonizowanego chloru i nie więcej niż 300 µg/g całkowitego chloru.

Wszystkie użyte szklane naczynia muszą być wolne od chlorków i mogą być przygotowane przez uprzednie pozostawienie na noc w kwasie azotowym OD (500 g/L), przemyć wodą OD i przechowywane wypełnione wodą OD. Zalecane jest, aby przygotowane naczynia były przeznaczone wyłącznie do tego badania.

Roztwór badany. Do 20,0 mL roztworu S dodać 5 mL wody OD i uzupełnić etanolem (96%) OD do 50,0 mL.

Oznaczanie zjonizowanego chloru

Przygotować następujące roztwory w trzech kolbach miarowych poj. 25 mL.

Roztwór (a). Do 4,0 mL roztworu badanego dodać 3 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD i 3 mL etanolu (96%) OD. Użyć tego roztworu do przygotowania roztworu A.

Roztwór (b). Do 3 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD dodać 2 mL wody OD i 5 mL etanolu (96%) OD. Użyć tego roztworu do przygotowania roztworu B.

Roztwór (c). Do 4,0 mL roztworu wzorcowego chlorków (8 µg Cl/mL) OD dodać 6,0 mL wody OD. Użyć tego roztworu do przygotowania roztworu C.

W czwartej kolbie miarowej poj. 25 mL umieścić 10 mL wody OD. Do każdej kolby dodać 5 mL roztworu siarczynu żelaza(III)-amonowego OD5, wymieszać i dodać kroplami, mieszając, 2 mL kwasu azotowego OD i 5 mL roztworu tiocyjanianu rtęci(II) OD. Wstrząsnąć. Uzpełnić zawartość każdej kolby wodą OD do 25,0 mL i pozostawić 15 min w łaźni wodnej o temp. 20°C. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w warstwie 2 cm roztworu A przy 460 nm używając roztworu B jako odnośnika i absorbancję roztworu C używając jako odnośnika roztworu przygotowanego z 10 mL wody OD. Absorbancja roztworu A nie jest większa niż absorbancja roztworu C.

Oznaczanie chloru całkowitego

Roztwór (a). Do 10,0 mL roztworu badanego dodać 7,5 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, 0,125 g stopu niklu z glinem OD i ogrzewać 10 min na łaźni wodnej. Pozostawić do ochłodzenia w temperaturze pokojowej, przesączyć do kolby miarowej poj. 25 mL i przemyć sączek 3 porcjami, każda po 2 mL etanolu (96%) OD (może wytrącać się osad, któ-

ry zanika po zakwaszeniu). Uzupełnić przesącz i popłuczyny wodą OD do 25,0 mL. Użyć tego roztworu do przygotowania roztworu A.

Roztwór (b). Przygotować podobny roztwór, w taki sam sposób, zastępując roztwór badany mieszaniną 5 mL etanolu (96%) OD i 5 mL wody OD. Użyć tego roztworu do przygotowania roztworu B.

Roztwór (c). Do 6,0 mL roztworu wzorcowego chlorków (8 µg Cl/mL) OD dodać 4,0 mL wody OD. Użyć tego roztworu do przygotowania roztworu C.

W czterech kolbach miarowych poj. 25 mL umieścić oddzielnie 10 mL roztworu (a), 10 mL roztworu (b), 10 mL roztworu (c) i 10 mL wody OD. Do każdej kolby dodać 5 mL roztworu siarczanu żelaza(III)-amonowego OD5, zmieszać i dodać kroplami, mieszając, 2 mL kwasu azotowego OD i 5 mL roztworu tiocyjanianu rtęci(II) OD. Wstrząsać. Uzupełnić zawartość każdej kolby wodą OD do 25,0 mL i pozostawić 15 min w łaźni wodnej w temp. 20°C. Zmierzyć absorbancję (2.2.25) w warstwie 2 cm roztworu A przy 460 nm używając roztworu B jako odnośnika i absorbancję roztworu C używając jako odnośnika roztworu przygotowanego z 10 mL wody OD. Absorbancja roztworu A nie jest większa niż absorbancja roztworu C.

Metale ciężkie (2.4.8): nie więcej niż 10 µg/g.

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

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 2,0%; po suszeniu 1,00 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 20 mL bezwodnego kwasu octowego OD ogrzewając, jeżeli to konieczne, do temp. 50°C. Ochłodzić. Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM, używając jako wskaźnika 0,05 mL roztworu naftolobenzenu OD do zielonego zabarwienia.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 14,41 mg benzoenu sodu (C₇H₅NaO₂).

07/2012:0190

NATRII BROMIDUM

Sodu bromek

Sodium bromide; Sodium (bromure de)

NaBr m.cz. 102,9
[7647-15-6]

DEFINICJA

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, ziarnisty proszek lub małe, bezbarwne, przezroczyste lub matowe, słabo higroskopijne kryształy.

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

TOŻSAMOŚĆ

A. Substancja badana wykazuje reakcję (a) na bromki (2.3.1).
B. Roztwór S (patrz „Badania”) wykazuje reakcje na sód (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 10,0 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

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

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL roztworu S dodać 0,1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD1. Do zmiany zabarwienia wskaźnika zużywa się nie więcej niż 0,5 mL kwasu solnego (0,01 mol/L) RM lub roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM.

Bromiany. Do 10 mL roztworu S dodać 1 mL roztworu skrobi OD, 0,1 mL roztworu jodku potasu OD (100 g/L) i 0,25 mL kwasu siarkowego (0,5 mol/L) RM, i pozostawić 5 min chroniąc od światła. Nie powstaje niebieskie ani fioletowe zabarwienie.

Chlorki i siarczany. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany (a). Rozpuścić 0,400 g substancji badanej w 50 mL wody do chromatografii OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL.

Roztwór badany (b). Uzupełnić 25,0 mL roztworu badanego (a) wodą do chromatografii OD do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Do 25,0 mL roztworu badanego (a) dodać 1,0 mL roztworu wzorcowego siarczanów (10 µg SO₄/mL) OD i 12,0 mL roztworu wzorcowego chlorków (50 µg Cl/mL) OD, i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 10,0 mL roztworu badanego (a) wodą do chromatografii OD do 100,0 mL. Do 2,0 mL tego roztworu dodać 8,0 mL roztworu wzorcowego chlorków (50 µg Cl/mL) OD i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 20,0 mL.

Roztwór ślepej próby: woda do chromatografii OD.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 2 mm;
- faza nieruchoma: mocno zasadowa żywica anionowymienna do chromatografii OD (13 µm).

Faza ruchoma: rozpuścić 0,600 g wodorotlenku potasu OD w wodzie do chromatografii OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL.

Szybkość przepływu: 0,4 mL/min.

Detekcja: detektor konduktometryczny wyposażony w odpowiedni eliminator jonów.

Wprowadzenie: 50 µL roztworu badanego (b), roztworów porównawczych (a) i (b) i roztworu ślepej próby.

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

Czas retencji: chlorek = ok. 5 min; bromek = ok. 8 min; siarczan = ok. 16 min.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 8,0 pomiędzy pikami chlorku i bromku.

Wartości graniczne: skorygować powierzchnie pików roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (a) używając powierzchni pików roztworu ślepej próby:

- chlorki: powierzchnia pików chlorku na chromatogramie roztworu badanego (b) nie jest większa niż różnica pomiędzy powierzchniami pików chlorku na chromatogramach roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (a) (0,6%);
- siarczany: powierzchnia pików siarczanu na chromatogramie roztworu badanego (b) nie jest większa niż różnica pomiędzy powierzchniami pików siarczanu na chromatogramach roztworu badanego (b) i roztworu porównawczego (a) (100 µg/g).

Jodki. Do 5 mL roztworu S dodać 0,15 mL roztworu chlorku żelaza(III) OD1 i 2 mL chlorku metylenu OD. Wytrząsać i pozostawić do rozdzielenia. Dolna warstwa jest bezbarwna (2.2.2, metoda I).

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 20 µg/g.

Uzupełnić 5 mL roztworu S wodą OD do 10 mL.

Magnez i metale ziem alkalicznych (2.4.7): nie więcej niż 200 µg/g; w przeliczeniu na wapń (Ca).

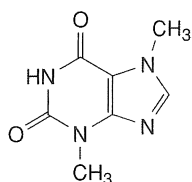
10,0 g substancji badanej spełnia wymagania oznaczenia granicznego zanieczyszczenia magnezem i metalami ziem alkalicznych. Objętość zużytego roztworu edetynianu sodu (0,01 mol/L) RM nie jest większa niż 5,0 mL.

01/2008:0298
zmieniona (6.0)

THEOBROMINUM

Teobromina

Theobromine; Théobromine



$C_7H_8N_4O_2$
[83-67-0]

m.cz. 180,2

DEFINICJA

Teobromina zawiera nie mniej niż 99,0% i nie więcej niż 101,0% 3,7-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu, w przeliczeniu na wysuszoną substancję.

WŁAŚCIWOŚCI

Biały lub prawie biały proszek, bardzo trudno rozpuszczalny w wodzie i w etanolu, trudno rozpuszczalny w wodorotlenku amonowym. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków litowców i w kwasach nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: B, C.

- Wykonać badanie metodą absorpcyjnej spektrofotometrii w podczerwieni (2.2.24), porównując z widmem *teobrominy* CSP.
- Rozpuścić, łagodnie ogrzewając, ok. 20 mg substancji badanej w 2 mL *rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD1* i ochłodzić. Dodać 2 mL *roztworu azotanu srebra OD2*. Roztwór pozostaje przezroczysty. Roztwór utrzymywać kilka minut we wrzeniu. Wytrąca się biały, krystaliczny osad.
- Substancja badana wykazuje reakcję na ksantyny (2.3.1).

BADANIA

Kwasowość. Do 0,4 g substancji badanej dodać 20 mL wrzącej *wody OD* i utrzymywać 1 min we wrzeniu. Pozostawić do ochłodzenia i przesączyć. Dodać 0,05 mL *roztworu błękitu bromotymolowego OD1*. Roztwór jest żółty lub żółtawozielony. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na niebieskie zużywa się nie więcej niż 0,2 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM*.

Substancje pokrewne. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowsarstwowej (2.2.27), używając płytki pokrytej *żelazem krzemionkowym GF₂₅₄ OD*.

Roztwór badany. Do 0,2 g mialko sproszkowanej substancji badanej dodać 10 mL mieszaniny 4 objętości *metanolu OD* i 6 objętości *chloroformu OD*. Ogrzewać 15 min pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej, od czasu do czasu wstrząsając. Ochłodzić i przesączyć.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 5 mg *teobrominy* CSP w mieszanie 4 objętości *metanolu OD* i 6 objętości *chloroformu OD*, i uzupełnić taką samą mieszaniną rozpuszczalników do 50 mL.

Nanieść oddzielnie na płytkę po 10 µL każdego roztworu. Chromatogram rozwinąć na odległość 15 cm używając mieszaniny 10 objętości *stężonego wodorotlenku amonowego OD*, 30 objętości *acetonu OD*, 30 objętości *chloroformu OD* i 40 objętości *butanolu OD*. Płytkę pozostawić do wysuszenia na powietrzu i obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm. Na chromatogramie

roztworu badanego żadna plama, poza plamą główną, nie jest intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu porównawczego (0,5%).

Metale ciężkie (2.4.8). 1,0 g substancji badanej spełnia wymagania badania (metoda C) (20 µg/g). Przygotować roztwór porównawczy używając 2 mL *roztworu wzorcowego ołowiu (10 µg Pb/mL) OD*.

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 0,150 g substancji badanej w 125 mL wrzącej *wody OD*, ochłodzić do temperatury od 50°C do 60°C i dodać 25 mL *roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM*. Używając 1 mL *roztworu fenoloftaleiny OD* jako wskaźnika, miareczkować *roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*, do uzyskania różowego zabarwienia.

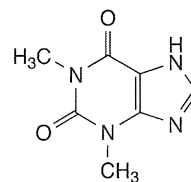
1 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 18,02 mg teobrominy ($C_7H_8N_4O_2$).

01/2008:0299
zmieniona (6.0)

THEOPHYLLINUM

Teofilina

Theophylline; Théophylline



$C_7H_8N_4O_2$
[58-55-9]

m.cz. 180,2

DEFINICJA

1,3-Dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (96%). Substancja rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków litowców, w wodorotlenku amonowym i w kwasach nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 270°C do 274°C, oznaczona po suszeniu substancji w temp. 100–105°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24)

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. teofiliny.

C. Ogrzewać 3 min 10 mg substancji badanej z 1,0 mL *roztworu wodorotlenku potasu OD* (360 g/L) w łaźni wodnej w temp. 90°C, następnie dodać 1,0 mL *roztworu zdwuazowanego kwasu sulfanilowego OD*. Powoli powstaje czerwone zabarwienie. Wykonać ślepa próbę.

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

E. Substancja badana wykazuje reakcję na ksantyny (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić, ogrzewając, 0,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD, ochłodzić i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 75 mL.

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

Kwasowość. Do 50 mL roztworu S dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Roztwór jest czerwony. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na żółte zużywa się nie więcej niż 1,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg teobrominy OD w fazie ruchomej, dodać 5 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 100 mL. Uzupełnić 5 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (7 μm).

Faza ruchoma: mieszać 7 objętości acetonitrylu do chromatografii OD i 93 objętości roztworu octanu sodu OD (1,36 g/L) zawierającego 5,0 mL/L lodowatego kwasu octowego OD.

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 272 nm.

Wprowadzenie: 20 μL.

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

Retencja względna w porównaniu z teofiliną (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,3; zanieczyszczenie B = ok. 0,4; zanieczyszczenie D = ok. 0,5; zanieczyszczenie A = ok. 2,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami teobrominy i teofiliny.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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

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

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

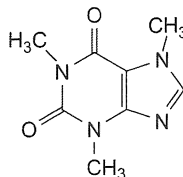
Rozpuścić 0,150 g substancji badanej w 100 mL wody OD, dodać 20 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM i wytrząsnąć. Dodać 1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD1. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 18,02 mg teofiliny (C₇H₈N₂O₂).

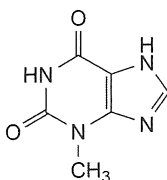
ZANIECZYSZCZENIA

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

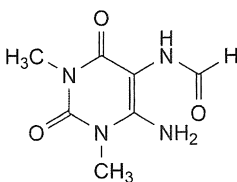
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



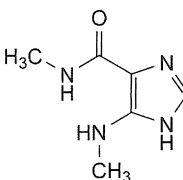
A. 1,3,7-trimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion (kofeina),



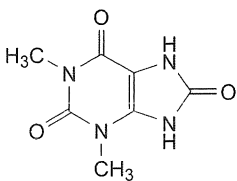
B. 3-metylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion,



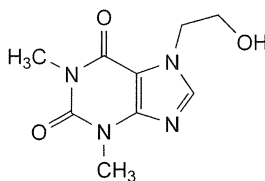
C. N-(6-amino-1,3-dimetylo-2,4-dioekso-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidyn-5-ylo)formamid,



D. N-metylo-5-(metyloamino)-1H-imidazo-4-karboxyamid (teofilidyna),



E. 1,3-dimetylo-7,9-dihydro-1H-puryno-2,6,8(3H)-trion,



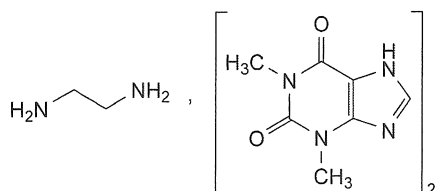
F. 7-(2-hydroksyetylo)-1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion (etofilina).

07/2010:0300

THEOPHYLLINUM ET ETHYLENEDIAMINUM ANHYDRICUM

Teofilina z etylenodiaminą, bezwodna

Theophylline-ethylenediamine, anhydrous; Théophylline-éthylène-diamine anhydre



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$
[317-34-0]

m.cz. 420,4

DEFINICJA

Zawartość:

- teofilina ($C_7H_8N_4O_2$; m.cz.180,2): od 84,0% do 87,4% (w przeliczeniu na bezwodną substancję);
- etylenodiamina ($C_2H_8N_2$; m.cz. 60,1): od 13,5% do 15,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółtawy proszek, czasami ziarnisty, higroskopijny.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie (roztwór mętnieje w wyniku absorpcji dwutlenku węgla), praktycznie nierozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, C, E.

Tożsamość druga: A, C, D, E, F.

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w 10 mL *wody OD* i, wytrząsając, dodawać kroplami 2 mL *rozcieńczonego kwasu solnego OD*. Przesączyć. Użyć osadu do badań A, B, D i F tożsamości, a przesącza do badania C tożsamości.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 270°C do 274°C, do badania użyć osadu, przemytego *wodą OD* i wysuszonego w temp. 105°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: osad, przemyty *wodą OD* i wysuszony w temp. 105°C.

Porównanie: teofilina CSP.

C. Do przesącza dodać 0,2 mL *chlorku benzoilu OD*, doprowadzić *rozcieńczonym wodorem wodorotlenku sodu OD* do odczynu zasadowego i energicznie wytrząsnąć. Przesączyć, przemyć osad 10 mL *wody OD*, rozpuścić w 5 mL *gorącego etanolu (96%) OD* i dodać 5 mL *wody OD*. Wytrąca się osad, który po przemyciu i wysuszeniu w temp. 105°C, topi się (2.2.14) w temperaturze od 248°C do 252°C.

D. Ogrzewać ok. 10 mg osadu 3 min w łaźni wodnej o temp. 90°C z 1,0 mL roztworu *wodorotlenku potasu OD* (360 g/L), następnie dodać 1,0 mL *roztworu zdwuazowanego kwasu sulfanilowego OD*. Powoli powstaje czerwone zabarwienie. Wykonać ślepią próbę.

E. Woda (patrz „Badania”).

F. Osad wykazuje reakcję na ksantyny (2.3.1).

BADANIA

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (2.2.1), a jego zabarwienie

nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZŻ₆ (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić, łagodnie ogrzewając, 0,5 g substancji badanej w 10 mL *wody pozbawionej dwutlenku węgla OD*.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 47 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg *teobrominy OD* (zanieczyszczenie G) w fazie ruchomej, dodać 5 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 100 mL. Uzupełnić 5 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50 mL.

Kolumna:

- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- *faza nieruchoma:* żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktaedecylosililowymi OD (7 μm).

Faza ruchoma: zmieszać 7 objętości *acetonitrylu do chromatografii OD* i 93 objętości roztworu *octanu sodu OD* (1,36 g/L), zawierającego 0,50% (V/V) *lodowatego kwasu octowego OD*.

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 272 nm.

Wprowadzenie: 20 μL.

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

Retencja względna w porównaniu z teofiliną (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie G = ok. 0,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- *rozdzielczość:* nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia G i teofiliny.

Wartości graniczne:

- *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- *wartość graniczna pominięcia:* 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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

Rozpuszczalnik: woda OD.

0,500 g substancji badanej spełnia wymagania badania (metoda H). Przygotować roztwór porównawczy używając 1 mL roztworu wzorcowego ołowiu (10 μg Pb/mL) OD. Substancja wytrąca się po dodaniu roztworu buforowego o pH 3,5 OD i rozpuszcza się ponownie po uzupełnieniu *wodą OD* do 100 mL.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 1,5%; do wykonania badania użyć 0,50 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

Etylenodiamina. Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 30 mL *wody OD*. Dodać 0,1 mL roztworu *zieleni bromokrezolowej OD*. Miareczkować *kwasem solnym (0,1 mol/L) RM* do zielonego zabarwienia.

1 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM* odpowiada 3,005 mg etylenodiaminy ($C_2H_8N_2$).

Teofilina. Ogrzewać 0,200 g substancji badanej do stałej masy w suszarce w temp. 135°C. Rozpuścić pozostałość, ogrzewając, w 100 mL *wody OD*, pozostawić do ochłodzenia, dodać 20 mL roztworu *azotanu srebra (0,1 mol/L) RM* i wytrząsnąć. Dodać 1 mL roztworu *błękitu bromotymolowego OD1*. Miareczkować roztworem *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*.

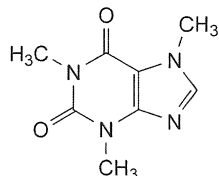
1 mL roztworu *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 18,02 mg teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$).

PRZECHOWYWANIE

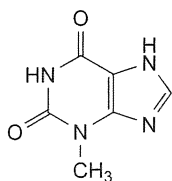
W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

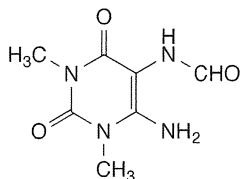
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



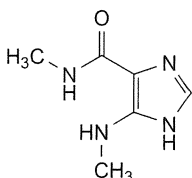
A. 1,3,7-trimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (kofeina),



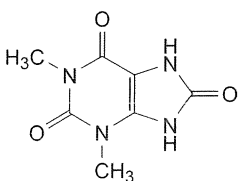
B. 3-metylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion,



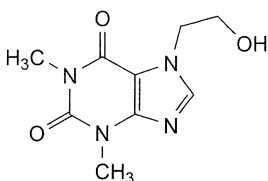
C. *N*-(6-amino-1,3-dimetylo-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-pirymidyn-5-ylo)formamid,



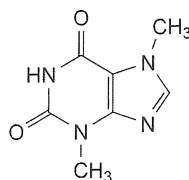
D. *N*-metylo-5-(metyloamino)-1*H*-imidazolo-4-karboxyamid,



E. 1,3-dimetylo-7,9-dihydro-1*H*-puryno-2,6,8(3*H*)-trion,



F. 7-(2-hydroksyetylo)-1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (etofilina),



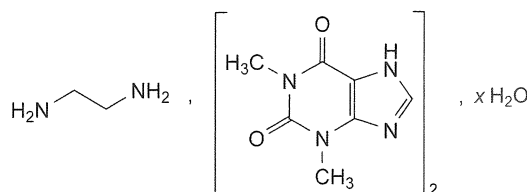
G. 3,7-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (teobromina).

07/2010:0301

THEOPHYLLINUM ET ETHYLENEDIAMINUM HYDRICUM

Teofilina z etylenodiaminą, uwodniona

Theophylline-ethylenediamine hydrate; Théophylline-éthylènediamine hydratée



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4 \cdot xH_2O$
[72487-55-9]

m.cz. 420,4 (substancja bezwodna)

DEFINICJA

Zawartość:

- teofilina ($C_7H_8N_4O_2$; m.cz.180,2): od 84,0% do 87,4% (w przeliczeniu na bezwodną substancję);
- etylenodiamina ($C_2H_8N_2$; m.cz. 60,1): od 13,5% do 15,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółtawy proszek, czasami ziarnisty.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie (roztwór mętnieje w wyniku absorpcji dwutlenku węgla), praktycznie nierozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, C, E.

Tożsamość druga: A, C, D, E, F.

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w 10 mL *wody OD*, i wytrząsając, dodawać kroplami 2 mL *rozcieńczonego kwasu solnego OD*. Przesączyć. Użyć osadu do badań A, B, D i F tożsamości, a przesączyć do badania C tożsamości.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 270°C do 274°C, do badania użyć osadu, przemytego *wodą OD* i wysuszonego w temp. 105°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: osad, przemyty *wodą OD* i wysuszony w temp. 105°C.

Porównanie: teofilina CSP.

C. Do przesączy dodać 0,2 mL *chlorku benzoilu OD*, doprowadzić *rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu OD* do odczynu zasadowego i energicznie wytrząsać. Przesączyć, przemyć osad 10 mL *wody OD*, rozpuścić w 5 mL *gorącego etanolu (96%) OD* i dodać 5 mL *wody OD*. Wytrąca się osad, który po przemyciu i wysuszeniu w temp. 105°C, topi się (2.2.14) w temperaturze od 248°C do 252°C.

D. Ogrzewać ok. 10 mg osadu 3 min w łaźni wodnej w temp. 90°C z 1,0 mL *roztworu wodorotlenku potasu OD* (360 g/L), następnie dodać 1,0 mL *roztworu zdwuazowanego kwasu sulfanilo-*

wego OD. Powoli powstaje czerwone zabarwienie. Wykonać ślepią próbę.

E. Woda (patrz „Badania”).

F. Osad wykazuje reakcję na ksantyny (2.3.1).

BADANIA

Wygląd roztworu. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZŻ₆ (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić, łagodnie ogrzewając, 0,5 g substancji badanej w 10 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg teobrominy OD (zanieczyszczenie G) w fazie ruchomej, dodać 5 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 100 mL. Uzupełnić 5 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50 mL.

Kolumna:

– **wymiary:** długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
– **faza nieruchoma:** żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylsililowymi OD (7 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 7 objętości acetonitrylu do chromatografii OD i 93 objętości roztworu octanu sodu OD (1,36 g/L), zawierającego 0,50% (V/V) lodowatego kwasu octowego OD.

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 272 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

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

Retencja względna w porównaniu z teofiliną (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie G = ok. 0,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– **rozdzielczość:** nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia G i teofiliny.

Wartości graniczne:

– **zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);

– **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);

– **wartość graniczna pominięcia:** 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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

Rozpuszczalnik: woda OD.

0,500 g substancji badanej spełnia wymagania badania (metoda H). Przygotować roztwór porównawczy używając 1 mL roztworu wzorcowego ołowiu (10 µg Pb/mL) OD. Substancja wytrąca się po dodaniu roztworu buforowego o pH 3,5 OD i rozpuszcza się ponownie po uzupełnieniu wodą OD do 100 mL.

Woda (2.5.12): od 3,0% do 8,0%; do wykonania badania użyć 0,50 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

Etylenodiamina. Rozpuścić 0,250 g substancji badanej w 30 mL wody OD. Dodać 0,1 mL roztworu zieleni bromokrezolowej OD. Miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do zielonego zabarwienia.

1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 3,005 mg etylenodiaminy (C₂H₈N₂).

Teofilina. Ogrzewać 0,200 g substancji badanej do stałej masy w suszarce w temp. 135°C. Rozpuścić pozostałość, ogrzewając, w 100 mL wody OD, pozostawić do ochłodzenia, dodać 20 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM i wytrząsnąć. Dodać 1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD1. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

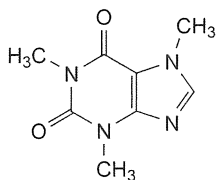
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 18,02 mg teofiliny (C₇H₈N₄O₂).

PRZECHOWYWANIE

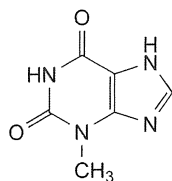
W całkowicie wypełnionym, hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

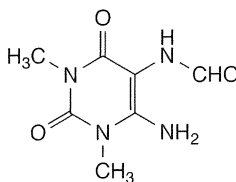
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślonych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



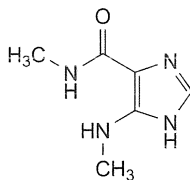
A. 1,3,7-trimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion (kofeina),



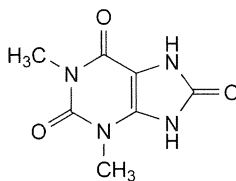
B. 3-metylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion,



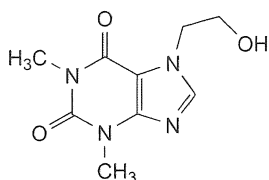
C. N-(6-amino-1,3-dimetylo-2,4-dioksa-1,2,3,4-tetrahydropirymidyn-5-ylo)formamid,



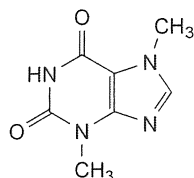
D. N-metylo-5-(metyloamino)-1H-imidazo-4-karboksyamid,



E. 1,3-dimetylo-7,9-dihydro-1H-puryno-2,6,8(3H)-trion,



F. 7-(2-hydroksyetylo)-1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (etofilina),



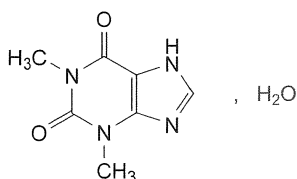
G. 3,7-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (teobromina).

01/2008:0302
zmieniona (6.0)

THEOPHYLLINUM MONOHYDRICUM

Teofilina jednowodna

Theophylline monohydrate; Théophylline monohydraté



$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$
[5967-84-0]

m.cz. 198,2

DEFINICJA

1,3-Dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion, jednowodny.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (96%). Substancja rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków litowców, w wodorotlenku amonowym i w kwasach nieorganicznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B, D.

Tożsamość druga: A, C, D, E.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 270°C do 274°C, oznaczona po suszeniu w temp. 100–105°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: wysuszyć substancję badaną przed użyciem w temp. 100–105°C.

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. teofiliny.

C. Ogrzewać 10 mg substancji badanej 3 min w łaźni wodnej w temp. 90°C z 1,0 mL roztworu wodorotlenku potasu OD (360 g/L), następnie dodać 1,0 mL roztworu zdwuazowanego kwasu sulfanilowego OD. Powoli powstaje czerwone zabarwienie. Wykonać ślepią próbę.

D. Woda (patrz „Badania”).

E. Substancja badana wykazuje reakcję na ksantyny (2.3.1).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić, ogrzewając, 0,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD, ochłodzić i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 75 mL.

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

Kwasowość. Do 50 mL roztworu S dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Roztwór jest czerwony. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na żółte zużywa się nie więcej niż 1,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 10 mg teobrominy OD w fazie ruchomej, dodać 5 mL roztworu badanego i uzupełnić fazą ruchomą do 100 mL. Uzupełnić 5 mL tego roztworu fazą ruchomą do 50 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (7 μm).

Faza ruchoma: zmieszać 7 objętości acetonitrylu do chromatografii OD i 93 objętości roztworu octanu sodu OD (1,36 g/L) zawierającego 5,0 mL/L lodowatego kwasu octowego OD.

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 272 nm.

Wprowadzenie: 20 μL.

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

Retencja względna w porównaniu z teofiliną (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,3; zanieczyszczenie B = ok. 0,4; zanieczyszczenie D = ok. 0,5; zanieczyszczenie A = ok. 2,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 2,0 pomiędzy pikami teobrominy i teofiliny.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, B, C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- każde inne zanieczyszczenie: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

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

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

Woda (2.5.12): od 8,0% do 9,5%; do wykonania badania użyć 0,20 g substancji badanej.

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

ZAWARTOŚĆ

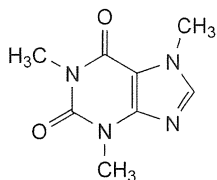
Rozpuścić 0,160 g substancji badanej w 100 mL wody OD, dodać 20 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM i wytrząsnąć. Dodać 1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD1. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 18,02 mg teofiliny ($C_7H_8N_4O_2$).

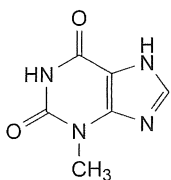
ZANIECZYSZCZENIA

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

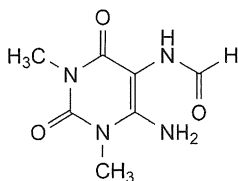
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



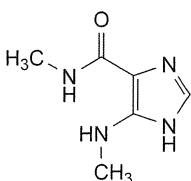
A. 1,3,7-trimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (kofeina),



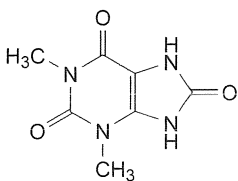
B. 3-metylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion,



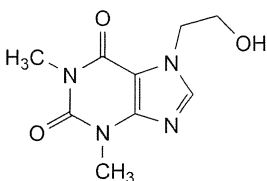
C. *N*-(6-amino-1,3-dimetylo-2,4-dioksa-1,2,3,4-tetrahydropirymidyn-5-ylo)formamid,



D. *N*-metylo-5-(metyloamino)-1*H*-imidazolo-4-karboksyamid (teofilidyna),



E. 1,3-dimetylo-7,9-dihydro-1*H*-puryno-2,6,8(3*H*)-trion,



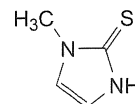
F. 7-(2-hydroksyetylo)-1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dion (etofilina).

01/2008:1706
zmieniona (6.0)

THIAMAZOLUM

Tiamazol

Thiamazole; Thiamazol



C₄H₆N₂S
[60-56-0]

m.cz. 114,2

DEFINICJA

1-Metylo-1,3-dihydro-2*H*-imidazolo-2-tion.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnobrunatny, krystaliczny proszek.

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

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, C.

Tożsamość druga: A, B, D.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 143°C do 146°C.

B. Rozpuścić 25 mg substancji badanej w 10 mL 0,28% (V/V) kwasu siarkowego OD i uzupełnić takim samym roztworem do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu 0,28% (V/V) kwasem siarkowym OD do 100,0 mL. Roztwór badany spektrofotometrycznie w zakresie od 200 nm do 300 nm (2.2.25) wykazuje 2 maksima absorpcji przy 211 nm i 251 nm. Stosunek absorbancji zmierzonej w maksimum absorpcji przy 251 nm do absorbancji zmierzonej w maksimum absorpcji przy 211 nm wynosi od 2,5 do 2,7.

C. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Przygotowanie: pastylki.

Porównanie: tiamazol CSP.

D. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 5,0 mg substancji badanej w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 5,0 mg tiamazolu CSP w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg 2-metyloimidazolu OD w metanolu OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 5,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu roztworem badanym do 2,0 mL.

Płytką: płytka TLC z żelazem krzemionkowym F₂₅₄ OD.

Faza ruchoma: stężony wodorotlenek amonowy OD1, 2-propa-nol OD, toluen OD (1:24:75 V/V/V).

Naniesienie: 10 µL.

Rozwijanie: na odległość 2/3 płytki.

Suszenie: na powietrzu.

Detekcja: obejrzyć w nadfiolecie przy 254 nm.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– poddać płytkę 30 min działaniu par jodu; chromatogram wykazuje 2 wyraźnie rozdzielone plamy.

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

C. Do 1,5 mL substancji badanej dodać 4 mL wody OD. Przepuszczać pęcherzyki powietrza przez roztwór i kierować gazową mieszaniną nad powierzchnię roztworu zawierającego 1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM i 0,05 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Zabarwienie roztworu zmienia się z czerwonego na żółte. Dodać 1 mL roztworu kobaltoazotynu sodu OD. Wytrąca się żółty osad.

BADANIA

Roztwór S. Odparować 220 mL substancji badanej prawie do sucha na łaźni wodnej. Ochłodzić, dodać 1 mL rozcieńczonego kwasu octowego OD i uzupełnić wodą destylowaną OD do 20 mL.

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

Do 2 mL roztworu S dodać 8 mL wody OD.

Substancje utleniające się. Ostrożnie dodawać, chłodząc, 8,8 mL substancji badanej do 100 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD. Dodać 0,75 mL roztworu nadmanganianu potasu (0,002 mol/L) RM. Pozostawić 5 min. Roztwór pozostaje jasnoróżowy.

Pirydyna i substancje pokrewne: nie więcej niż 2 µg/g, w przeliczeniu na pirydynę.

Zmierzyć absorbancję (2.2.25) przy 252 nm używając wody OD jako odnośnika. Absorbancja nie jest większa niż 0,06.

Węglany: nie więcej niż 60 µg/g.

Do 10 mL substancji badanej w probówce z doszlifowanym korkiem dodać 10 mL roztworu wodorotlenku wapnia OD. Zamknąć natychmiast i mieszać. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja roztworu przygotowanego w tym samym czasie i w taki sam sposób używając 10 mL roztworu bezwodnego węglanu sodu OD (0,1 g/L).

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 1 µg/g.

Uzupełnić 5 mL roztworu S wodą OD do 15 mL.

Siarczany (2.4.13): nie więcej niż 5 µg/g.

Uzupełnić 3 mL roztworu S wodą destylowaną OD do 15 mL.

Żelazo (2.4.9): nie więcej niż 0,25 µg/g.

Uzupełnić 4 mL roztworu S wodą OD do 10 mL.

Metale ciężkie (2.4.8): nie więcej niż 1 µg/g.

Uzupełnić 4 mL roztworu S wodą OD do 20 mL. 12 mL roztworu spełnia wymagania badania (metoda A). Przygotować roztwór porównawczy używając roztworu wzorcowego ołowiu (2 µg Pb/mL) OD.

Pozostałość po odparowaniu: nie więcej niż 30 mg/L.

Odparować 50 mL substancji badanej do sucha na łaźni wodnej i suszyć 1 h w temp. 100–105°C. Masa pozostałości nie jest większa niż 1,5 mg.

ZAWARTOŚĆ

Zważyć dokładnie kolbę z doszlifowanym korkiem zawierającą 25,0 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM. Dodać 2,0 mL substancji badanej i ponownie zważyć. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD jako wskaźnika. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z czerwonego na żółte.

1 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM odpowiada 17,03 mg amoniaku (NH₃).

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

AQUA PRO USU OFFICINALE

Woda do receptury aptecznej

Woda do receptury aptecznej jest to woda używana jako rozpuszczalnik w procesie przygotowywania leków recepturowych i leków aptecznych.

Do receptury aptecznej może być używana woda wytwarzana w aptece (*Woda do bezpośredniego użycia*) lub *Woda w pojemnikach*.

Woda do bezpośredniego użycia

Woda do bezpośredniego użycia jest to woda otrzymywana w aptece metodą destylacji, wymiany jonowej, odwróconej osmozy lub inną metodą, z wody przeznaczanej do spożycia przez ludzi odpowiadającej obowiązującym wymaganiom ustalonym przez organ upoważniony.

Woda do bezpośredniego użycia do sporządzania leków niejałowych spełnia wymagania monografii *Aqua purificata (0008)* część „Woda oczyszczona produkcyjna”.

Woda do bezpośredniego użycia do sporządzania leków pozajelitowych poddawanych wyjaławianiu spełnia wymagania monografii *Aqua ad iniectabile (0169)* część „Woda do wstrzykiwań produkcyjna”. Otrzymywana jest metodą destylacji.

Woda do bezpośredniego użycia do sporządzania innych leków jałowych, w tym leków do oczu, spełnia wymagania monografii *Aqua ad iniectabile (0169)* część „Woda do wstrzykiwań produkcyjna” lub monografii *Aqua valde purificata (1927)*. Nie jest wymagane badanie endotoksyn bakteryjnych.

Do sporządzania leków jałowych niepoddawanych końcowemu wyjaławianiu należy użyć wody wyjałowionej.

Kontrola jakości

Jakość wody wytwarzanej w aptece powinna być poddana kontroli, której częstotliwość jest zależna od objętości wody wytwarzanej przez dane urządzenie:

- do 25 L dziennie – nie rzadziej niż co 90 dni,
- od 25 L do 150 L dziennie – nie rzadziej niż co 30 dni,
- ponad 150 L dziennie – zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Kontrolę jakości wody do bezpośredniego użycia należy również przeprowadzić po likwidacji każdej awarii urządzenia.

Woda w pojemnikach

Woda w pojemnikach do sporządzania leków niejałowych spełnia wymagania monografii *Aqua purificata (0008)* część „Woda oczyszczona w pojemnikach” i wymagania dodatkowe. Woda w pojemnikach do sporządzania leków pozajelitowych spełnia wymagania monografii *Aqua ad iniectabile (0169)* część „Woda do wstrzykiwań wyjałowiona”. Do sporządzania innych leków jałowych, w tym leków do oczu, należy użyć jeden z tych rodzajów wody.

„Woda oczyszczona w pojemnikach” używana jako rozpuszczalnik do sporządzania leków niejałowych i leków jałowych spełnia następujące wymagania dodatkowe:

Jałowość (2.6.1). Woda spełnia wymagania badania jałowości.

Przechowywanie. W pojemnikach o pojemności nie większej niż 1000 mL, zapewniających utrzymanie jałowości. Nie przechowywać dłużej niż 16 h po otwarciu pojemnika.

Oznakowanie. Pojemniki zawierają na etykietce uwagę: „Produkt jałowy; nie stosować do leków pozajelitowych. Po otwarciu pojemnika wodę zużyć w ciągu 16 h”. Na etykietce powinno być miejsce do wpisania przez użytkownika daty i godziny otwarcia pojemnika.

AURANTII AMARI EPICARPPII ET MESOCARPPII EXTRACTUM FLUIDUM

Wyciąg płynny z owocni pomarańczy gorzkiej

DEFINICJA

Wyciąg płynny etanolowo-wodny otrzymany z *Owocni pomarańczy gorzkiej (1603)*.

WYKAZ DAWEK

*(zastępuje wykaz dawek opublikowany w Suplemencie 2013 FP IX;
zastępuje wykaz dawek opublikowany w FP VI 2002 (str. 1066) w zakresie pozycji
zawartych jednocześnie w wykazie FP VI 2002 oraz w wykazie FP X 2014)*

WYJAŚNIENIA

Działanie i/lub zastosowanie

Podana w Farmakopei przynależność do grupy farmakologiczno-terapeutycznej oraz określenie działania farmakologicznego i/lub najczęstszego zastosowania danej substancji czynnej ma charakter informacyjny i nie wyklucza istnienia innych jej właściwości farmakologicznych, działania lub możliwości zastosowania.

Dawki zwykle stosowane (dawki zalecane) i maksymalne

Wielkość dawek podano w jednostkach masy (g), o ile nie zaznaczono inaczej.

W przypadku podania zewnętrznego zwykle nie podaje się wartości dawek tylko zakres zalecanych stężeń substancji czynnej w danej postaci leku. Ze względu na specyfikę podania zewnętrznego zwykle nie zamieszczono wartości dawek maksymalnych.

Dawki zwykle stosowane (dawki zalecane)

Podane dawki zwykle stosowane są to dawki przeciętne wywołujące zamierzone działanie zapobiegawcze, diagnostyczne lub lecznicze u chorego. Zakres dawek dla określonej drogi podania leku przyjęto dla mężczyzny w wieku 20–40 lat, o masie ciała ok. 70 kg.

Dawki zalecane mają charakter orientacyjny. Lekarz zapisując lub podając lek, z określonych wskazań, każdorazowo ustala jego dawkę w zależności od cech indywidualnych chorego (wiek, płeć, masa ciała) oraz ewentualnych chorób towarzyszących i dotychczas stosowanych leków. Jeżeli ustalona dawka przekra-

cza dawkę maksymalną lekarz zobowiązany jest zapewnić odpowiedni nadzór nad chorym.

Zakres dawek zwykle stosowanych ustalono odpowiednio dla najczęściej używanych dróg podania leku. Przy podawaniu pozajelitowym określono również dawki dla sposobu wprowadzenia leku (np. dożylnie, domięśniowo). Dla leków do użytku zewnętrznego, zamiast dawki, podano zwykle stosowane stężenia.

Ustalona w Farmakopei wielkość dawki zwykle stosowanej (zalecanej) jednorazowej lub dobowej nie oznacza, że dany lek może być stosowany przez dowolnie długi okres czasu.

Dawki maksymalne

Ustalone w Farmakopei dawki maksymalne są to największe dawki stosowane w lecznictwie. Podane dawki maksymalne, które lekarz może przekroczyć świadomie tylko w przypadkach szczególnych, przyjęto dla mężczyzny w wieku 20–40 lat o masie ciała do 70 kg, bez chorób towarzyszących.

Przepisując dawkę przekraczającą dawkę maksymalną lekarz zobowiązany jest fakt ten oznaczyć na receptycie.

W przypadku, gdy z treści recepty wynika zastosowanie przez lekarza dawki przekraczającej dawkę maksymalną, a brak jest właściwego oznaczenia dawki na receptycie, farmaceuta wydający lek powinien porozumieć się z lekarzem, który wystawił receptę, w celu potwierdzenia świadomego przekroczenia przepisanej dawki. W przypadku niemożności wyjaśnienia celowości przekroczenia maksymalnej dawki, jednorazowej lub dobowej, farmaceuta wykonuje lub wydaje lek w dawce odpowiadającej dawce maksymalnej z uwzględnieniem przepisanej drogi podania leku i częstotliwości podawania.

WYKAZ DAWEK SUBSTANCJI CZYNNYCH

Dawki zwykle stosowane (dawki zalecane) i dawki maksymalne

(zastępuje wykaz dawek opublikowany w Suplemencie 2013 FP IX;
zastępuje wykaz dawek opublikowany w FP VI 2002 (str. 1066) w zakresie pozycji
zawartych jednocześnie w wykazie FP VI 2002 oraz w wykazie FP X 2014)

NAZWA SUBSTANCJI	DROGA PODANIA	DAWKI, w g lub: mg, mEq, stężenie w %				DZIAŁANIE I/LUB ZASTOSOWANIE
		zwykle stosowane (zalecane)		maksymalne		
		jednorazowa	dobowa	jednorazowa	dobowa	
<i>Abacaviri sulfas</i>	doustnie	0,3	0,6	0,6	0,6	nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; w skojarzonym leczeniu zakażeń HIV
<i>Absinthii herba</i>	doustnie (odwary)	1,0 (w 100 mL)	3,0			pobudzające łaknienie
<i>Acamprosatum calcicum</i>	doustnie	0,333	0,666	0,333	1,332	w leczeniu uzależnienia od alkoholu
<i>Acarbosum</i>	doustnie	0,025 – 0,050	0,075 – 0,15	0,2	0,6	inhibitor α-glukozydazy; pomocniczo w cukrzycy
<i>Acebutololi hydrochloridum</i>	doustnie	0,2	0,4 – 0,8	0,4	1,2	w chorobie nadciśnieniowej, w chorobie niedokrwiennej serca, zaburzenia rytmu serca
<i>Aceclofenacum</i>	doustnie	0,1			0,2	przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe
<i>Acemetacinum</i>	doustnie	0,06	0,12	0,06	0,18	przeciwzapalne, przeciwbólowe, choroby reumatyczne
<i>Acetazolamidum</i>	doustnie	0,25 – 0,5	0,5 – 1,5	0,5	1,5	inhibitor anhidrazy węglanowej; w jaskrze, w chorobie wysokościowej
<i>Acetylcholini chloridum</i>	zewnętrznie (w okulistyce)	roztwór 0,5% (przygotowywany <i>ex tempore</i>)				zwięźnienie źrenicy po operacji
<i>Acetylcysteinum</i>	doustnie	0,1	0,3	0,2	0,9	mukolityczne, wyksztuśne *w zatruciach paracetamolem
	dożylnie	*0,15 mg/kg masy ciała	*0,3 mg/kg masy ciała		do 20,0	
<i>β-Acetyldigoxinum</i>	doustnie	0,2 – 0,3 mg		0,4 mg		glikozyd nasercowy; w niewydolności zastoinowej
<i>Aciclovirum</i>	zewnętrznie	5,0%				przeciwwirusowy; w leczeniu opryszczki
	zewnętrznie (do oczu)	3,0%				
	doustnie	0,2	1,0	0,4 – 0,8	4,0	
<i>Acidum acetylsalicylicum</i>	doustnie	0,3 – 1,0	1,0 – 3,0	1,0	3,0	inhibitor cyklooksigenazy; przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne *antyagregacyjne
		*0,03 – 0,15	*0,03 – 0,15			
<i>Acidum aminocaproicum</i>	dożylnie	1,0 – 5,0	5,0 – 10,0	5,0	30,0	inhibitor fibrynolizy; przeciwkrwotoczne
	doustnie	1,0 – 5,0	5,0 – 10,0			
<i>Acidum ascorbicum</i>	dożylnie	0,1	0,5			witamina; zapobiegawczo i leczniczo w gnilcu
	doustnie	0,06 – 0,18	0,5		1,0	
<i>Acidum amidotrizoicum dihydricum</i>					do 30,0	środek kontrastowy
<i>Acidum benzoicum</i>	zewnętrznie	0,1% – 1,0% 1,0% – 6,0%				przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze
<i>Acidum boricum</i>	zewnętrznie	roztwór 1,0% – 3,0% maść 1,0% – 3,0% maść do oczu 3,0% zasyпка 1,0% – 10,0% dopochwowo: roztwory 1,0% – 2,0%; globulki 0,06				słabe przeciwbakteryjne; tylko do użytku zewnętrznego; nie stosować do konserwacji produktów spożywczych

NAZWA SUBSTANCJI	DROGA PODANIA	DAWKI, w g lub: mg, mEq, stężenie w %				DZIAŁANIE I/LUB ZASTOSOWANIE
		zwykle stosowane (zalecane)		maksymalne		
		jednorazowa	dobowa	jednorazowa	dobowa	
<i>Ebastinum</i>	doustnie	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	przeciwhistaminowe; w alergiach
<i>Econazoli nitras</i>	dopochwowo	0,05	0,15	0,15	0,15	przeciwgrzybicze
	zewnętrznie	1,0%				
<i>Econazolum</i>	dopochwowo	0,05	0,15	0,15	0,15	przeciwgrzybicze
	zewnętrznie	1,0%				
<i>Edrophonii chloridum</i>	dożylnie	0,002 – 0,01				sympatykomimetyk
	domięśniowo, podskórnie	0,01		0,04		
<i>Emedastini difumaras</i>	zewnętrznie	0,005% roztwór; 1 kropla do 4 razy dziennie				przeciwhistaminowe
<i>Emetini hydrochloridum pentahydricum</i>	domięśniowo, podskórnie	0,02	0,04	0,04	0,06	przeciwpełzakowe (przeciw- pierwotniakowe)
<i>Enalaprilatum dihydricum</i>	dożylnie	1,25 mg	5 mg	5 mg	20 mg	inhibitor konwertazy; w prze- łomie nadciśnieniowym
<i>Enalapriili maleas</i>	doustnie	0,005	0,02	0,02	0,04	inhibitor konwertazy; w nad- ciśnieniu, w niewydolności krążenia
<i>Enoxaparinum natricum</i>	podskórnie	20 mg	20 mg	1,5 mg/kg masy ciała	2 mg/kg masy ciała w 2 dawkach podzielonych	w zakrzepicy żył głębokich, w niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca, w zawale bez fali Q
<i>Enoxolonum</i>	zewnętrznie	krem 2,0%				przeciwzapalne, przeciw- świądowe
<i>Entacaponum</i>	doustnie	0,2			2,0	inhibitor katecholo-O- -metylotransferazy (COMT); w chorobie Parkinsona
<i>Ephedrini hydrochloridum</i>	domięśniowo	0,025	0,05 – 0,075			sympatykomimetyk; rozsze- rzające oskrzela
	doustnie	25 mg	50 mg – 100 mg	50 mg	150 mg	
	zewnętrznie	krople i maść do nosa 0,5% – 1,0%				zwężające naczynia krwio- nośne
<i>Ephedrini racemici hydrochloridum</i>	doustnie	25 mg	50 mg – 100 mg	50 mg	150 mg	sympatykomimetyk
	domięśniowo	15 mg	45 mg			
	dożylnie	3 mg – 6 mg		9 mg	30 mg	
	zewnętrznie	krople i maść do nosa 0,5% – 1,0%				zwężające naczynia krwio- nośne
<i>Ephedrinum anhydricum, Ephedrinum hemihydricum</i>	zewnętrznie	krople do nosa 0,5%				sympatykomimetyk; zwęża- jące naczynia krwionośne
	doustnie	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	rozszerzające oskrzela
<i>Epinastini hydrochloridum</i>	zewnętrznie	krople do oczu (roztwór) 0,05%				w alergicznym zapaleniu spojówek
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	dożylnie	0,075 – 0,09/m ² powierzchni ciała co 21 dni		0,12/m ² powierzchni ciała co 21 dni	całkowita dawka nie może przekroczyć 0,9 – 1,0 g/m ² powierzchni ciała	cytostatyk; antybiotyk antracyklinowy
<i>Ergocalciferolum</i>	doustnie	10 µg – 25 µg			2,5 mg (prowadząc okresowo kontrolę stężenia wapnia)	niedobory witaminy D, w zapobieganiu krzywicy, w niedoczynności przy- tarczyc
	domięśniowo	7,5 mg raz w miesiącu				
<i>Ergometrini maleas</i>	doustnie	5 mg	15 mg	10 mg	20 mg	małocząsteczkowy alkaloid sporyszu; kurczy mięśnie macycy (w atonii poporodo- wej)
	podskórnie, domięśniowo	2,5 mg	7,5 mg	5 mg	10 mg	
	dożylnie	1 mg	5 mg			
<i>Ergotamini tartras</i>	doustnie	1 mg	2 – 4 mg	2 mg	6 mg	alkaloid sporyszu; w napa- dach migrenowych

NAZWA SUBSTANCJI	DROGA PODANIA	DAWKI, w g lub: mg, mEq, stężenie w %				DZIAŁANIE I/LUB ZASTOSOWANIE
		zwykle stosowane (zalecane)		maksymalne		
		jednorazowa	dobowa	jednorazowa	dobowa	
<i>Mycophenolas mofetil</i>	dożylnie, doustnie	1,0 – 1,5	2,0 – 3,0	1,5	3,0	immunosupresyjne
<i>Nabumetonum</i>	doustnie	1,0	1,0		2,0	przeciwzapalne; w reumatologii
<i>Nadololum</i>	doustnie	0,04	0,08	0,08	0,24	β-adrenolityk
<i>Nadroparinum calcicum</i>	podskórnie, dożylnie	2850 j.m. – 142 500 j.m.				przeciwwkrzepowe
<i>Naftidrofuryli hydrogenoaxalas</i>	doustnie	0,1	0,3	0,2	0,6	naczyniorozszerzające
	dożylnie	0,2	0,4			
<i>Naloxoni hydrochloridum dihydricum</i>	domięśniowo, dożylnie, podskórnie	0,4 mg			10 mg	antagonista receptorów opioidowych; zatrucia opioidami
<i>Naltrexoni hydrochloridum</i>	doustnie	0,025		0,1		antagonista receptorów opioidowych
<i>Nandroloni decanoas</i>	domięśniowo	0,1 – 0,5/tydzień				anabolik
<i>Naphazolini hydrochloridum</i>	zewnętrznie	krople do oczu 0,1%				miejscowo zwężające naczynia
		krople do nosa 0,05% – 0,1%				
<i>Naphazolini nitras</i>	zewnętrznie	krople do oczu 0,1%				miejscowo zwężające naczynia
		krople do nosa 0,05% – 0,1%				
<i>Naproxenum</i>	doodbytniczo	0,25	0,5	0,5	1,5	niesteroidowy lek przeciwzapalny
	doustnie	0,25	0,5	1,0	1,5	
	zewnętrznie	żel 10,0%				
<i>Naproxenum natricum</i>	doustnie	0,25	0,5	1,0	1,5	niesteroidowy lek przeciwzapalny
<i>Nateglinidum</i>	doustnie	0,06	0,18	0,18	0,54	inhibitor dipeptydylopeptydazy IV; w cukrzycy typu II (w połączeniu z metforminą)
<i>Natrii acetat trihydricus</i>	doustnie	1,0 – 4,0	6,0 – 12,0			alkalizujące; do preparatów farmaceutycznych
<i>Natrii alendronas</i>	doustnie	0,01	0,01	0,07 raz w tygodniu		w osteoporozie
<i>Natrii amidotrizoas</i>	dożylnie, dotętniczo	roztwór 32,0% – 80,0%				środek cieniujący w rentgenodiagnostyce
<i>Natrii aminosalicylas dihydricus</i>	doustnie	2,0	12,0	4,0	12,0	przeciwgruźlicze
	doodbytniczo	2,0				we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego
<i>Natrii ascorbas</i>	doustnie	0,05				witamina
<i>Natrii aurothiomalas</i>	domięśniowo	50 mg 1 – 2 razy w tygodniu; leczniczo: 1,6 – 2,0				w chorobach reumatycznych
<i>Natrii benzoas</i>	doustnie	0,3 – 1,0	3,0			wykrztuśne
<i>Natrii bromidum</i>	doustnie				1,0 UWAGA: dla preparatów zawierających więcej niż jedną sól bromkową maksymalna łączna dawka dobową – 1,0 (w tym bromku amonowego maksymalnie 0,5)	uspokajające, przeciwdrgawkowe
<i>Natrii calcii edetas</i>	dożylnie	1,0	1,0 – 2,0	2,0	4,0	w zatruciach metalami ciężkimi
<i>Natrii caprylas</i>	zewnętrznie	maść 10,0% – 20,0%				przeciwgrzybicze
<i>Natrii chloridum</i>	dożylnie (w tym wlewy)	0,9%				roztwór izoosmotyczny
<i>Natrii citras</i>	pozaustrojowo	1,0% – 3,5%				hamuje krzepnięcie krwi <i>in vitro</i>

NAZWA SUBSTANCJI	DROGA PODANIA	DAWKI, w g lub: mg, mEq, stężenie w %				DZIAŁANIE I/LUB ZASTOSOWANIE
		zwykle stosowane (zalecane)		maksymalne		
		jednorazowa	dobowa	jednorazowa	dobowa	
<i>Tetracosactidum</i>	domięśniowo	0,25 mg	0,5 mg	0,5 mg	1 mg	syntetyczny odpowiednik ACTH
<i>Tetracyclini hydrochloridum</i>	doustnie	0,25 – 0,5	1,0 – 2,0	1,0	4,0	antybiotyk; przeciwbakteryjne
	domięśniowo	0,1	0,3	0,3	1,0	
	zewnętrznie	krople do oczu 0,5% maść 3,0% maść do oczu 1,0%				
<i>Tetracyclinum</i>	doustnie	0,25 – 0,5	1,0 – 2,0	1,0	4,0	antybiotyk; przeciwbakteryjne
	domięśniowo	0,1	0,3	0,3	1,0	
	zewnętrznie	krople do oczu 0,5% maść 3,0% maść do oczu 1,0%				
<i>Tetrazepamum</i>	doustnie	0,05	0,1	0,1	0,15	benzodiazepina; sedatywno-nasenne, miorelaksujące
<i>Tetryzolini hydrochloridum</i>	zewnętrznie	krople do nosa (roztwór) 0,05% – 0,1%				miejscowo zwężające naczynia
<i>Theobrominum</i>	doustnie	0,3 – 0,5	0,9 – 1,5	0,75	3,0	moczopędne
<i>Theophyllum</i>	doodbytniczo	0,24	0,24	0,48	0,48	rozkurczające mięśnie gładkie, w dychawicy oskrzelowej
	doustnie	0,1 – 0,2	0,3 – 0,6	0,4	0,9	
	doustnie (tabletki o przedłużonym uwalnianiu)	0,2 – 0,5	0,4 – 0,6	0,3	0,6	
<i>Theophyllum et ethylenediaminum anhydricum</i>	dożylnie (wlewy)	0,3 mg/kg masy ciała/h – 0,75 mg/kg masy ciała/h				rozkurczające, w dychawicy oskrzelowej
	doustnie	0,24	0,48	0,48	0,72	
<i>Theophyllum monohydricum</i>	doustnie	0,1 – 0,2	0,3 – 0,6	0,4	0,9	rozkurczające mięśnie gładkie, w dychawicy oskrzelowej
<i>Thiamazolium</i>	doustnie	0,005	0,015	0,06	0,12	hamuje czynność tarczycy
<i>Thiamini hydrochloridum</i>	domięśniowo	0,01		0,025		witamina B ₁ ; w niedoborach
	doustnie	0,003		0,025		
<i>Thiamini nitras</i>	doustnie	0,003		0,025		witamina B ₁ ; w niedoborach
<i>Thiamphenicolium</i>	doustnie	0,75			3,0	antybiotyk; przeciwbakteryjne
	domięśniowo	0,75			3,0	
<i>Thiopentalum natriicum et natrii carbonas</i>	dożylnie	0,25	0,75	1,0	2,0	barbituran; w znieczuleniu ogólnym
<i>Threoninum</i>	doustnie	składnik diet odżywczych				aminokwas
<i>Tiabendazolium</i>	doustnie	0,025/kg masy ciała	0,05/kg masy ciała		3,0	przeciwrobacze
<i>Tianeptinum natriicum</i>	doustnie	0,125	0,375			antydepresyjne
<i>Tiapridi hydrochloridum</i>	doustnie	0,1	0,4			neuroleptyk
	domięśniowo, dożylnie	0,2	0,8	0,4	1,8	
<i>Tibolonum</i>	doustnie	2,5 mg	2,5 mg			syntetyczny steroid; po menopauzie (osteoporoza, objawy wypadowe)
<i>Ticaracillinum natriicum</i>	domięśniowo, dożylnie	2,0	8,0	3,0	18,0	antybiotyk β-laktamowy
<i>Ticlopidini hydrochloridum</i>	doustnie	0,25	0,5	0,25	0,5	przeciwagregacyjne
<i>Tilidini hydrochloridum hemihydricum</i>	doustnie	0,05	0,2			opiod; przeciwbólowe
	domięśniowo, dożylnie	0,1	0,2	0,1	0,4	
<i>Timololi maleas</i>	doustnie	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg	blokuje receptory β-adrenergiczne; hipotensyjne * w jaskrze
	zewnętrznie	krople do oczu *0,1% – 0,5%				

WYKAZ SUBSTANCJI BARDZO SILNIE DZIAŁAJĄCYCH, SILNIE DZIAŁAJĄCYCH ORAZ ŚRODKÓW ODURZAJĄCYCH (WYKAZY A, B, N)

*(zastępuje wykazy opublikowane w FP IX;
zastępuje wykaz opublikowany w FP VI 2002 (str. 1091) w zakresie substancji czynnych,
których monografie opublikowane są jednocześnie w FP VI 2002 i FP X 2014)*

WYJAŚNIENIA

Ustawodawstwo farmaceutyczne, w tym przepisy dotyczące Zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania (*Good Manufacturing Practices, GMP*), przepisy o wydawaniu leków z aptek oraz regulujące wystawianie recept lekarskich, przewidują zachowanie szczególnej ostrożności bądź specjalnych zasad postępowania z substancjami określonymi jako bardzo silnie działające (*Venena*) i silnie działające (*Separanda*). Szczególne zasady postępowania dotyczą też substancji, które podlegają przepisom o przeciwdziałaniu narkomanii, tj. środków odurzających, substancji psychotropowych i prekursorów.

Dla ułatwienia przestrzegania zasad wynikających z wymienionych przepisów zamieszczono substancje czynne opisane

w monografiach farmakopealnych w następujących wykazach: wykaz substancji bardzo silnie działających (Wykaz A), wykaz substancji silnie działających (Wykaz B) oraz wykaz środków odurzających (Wykaz N).

W wykazie substancji bardzo silnie działających i w wykazie substancji silnie działających, substancje podlegające przepisom o przeciwdziałaniu narkomanii oznakowano dodatkowo, jak następuje:

- znakiem „§” substancje zaliczone do grup III-P i IV-P substancji psychotropowych oraz prekursorów kategorii 1;
- znakiem „§§” substancje zaliczone do grupy II-N środków odurzających i II-P substancji psychotropowych.

W wykazie środków odurzających zamieszczono tylko substancje zaliczone, zgodnie z przepisami o przeciwdziałaniu narkomanii, do grupy I-N środków odurzających.

WYKAZ SUBSTANCJI BARDZO SILNIE DZIAŁAJĄCYCH
WYKAZ A

<i>β</i> -Acetyldigoxinum	<i>Formoteroli fumaras dihydricus</i>
<i>Acidum phosphoricum concentratum</i>	<i>Gemcitabini hydrochloridum</i>
<i>Adrenalini tartras (Epinephrini tartras)</i>	<i>Glyceroli trinitratis solutio</i>
<i>Adrenalinum (Epinephrinum)</i>	<i>Halothanum</i>
<i>Aether</i>	<i>Heparinum calcicum</i>
<i>Aether anaestheticus</i>	<i>Heparinum natricum</i>
<i>Alcuronii chloridum</i>	<i>Histamini dihydrochloridum</i>
<i>Alfacalcidolum</i>	<i>Homatropini hydrobromidum</i>
<i>Alprostadilum</i>	<i>Homatropini methylbromidum</i>
<i>Aminoglutethimidum</i>	<i>Hydrargyri dichloridum</i>
<i>Argentii nitras</i>	<i>Hydrogenii peroxidum 30 per centum</i>
<i>Arsenii trioxidum ad praeparationes homoeopathicas</i>	<i>Hydroxycarbamidum</i>
<i>Atracurii besilas</i>	<i>Hyoscini hydrobromidum (Scopolamini hydrobromidum)</i>
<i>Atropini sulfas</i>	<i>Hyoscinum (Scopolaminum)</i>
<i>Atropinum</i>	<i>Hyoscyamini sulfas</i>
<i>Benperidolum</i>	<i>Isoprenalini hydrochloridum</i>
<i>Bleomycini sulfas</i>	<i>Isoprenalini sulfas</i>
<i>Brimonidini tartras</i>	<i>Ketamini hydrochloridum §§</i>
<i>Busulfanum</i>	<i>Ketorolacum trometamolum</i>
<i>Carboplatinum</i>	<i>Letrozolum</i>
<i>Chlorali hydras</i>	<i>Lomustinum</i>
<i>Chlorambucilum</i>	<i>Malathionum</i>
<i>Calcitriolum</i>	<i>Mercaptopurinum</i>
<i>Carmustinum</i>	<i>Methanolum</i>
<i>Ciclosporinum</i>	<i>Methotrexatum</i>
<i>Cisplatinum</i>	<i>Methylergometrini maleas</i>
<i>Cladribinum</i>	<i>Misoprostolum</i>
<i>Clenbuteroli hydrochloridum</i>	<i>Mitomycinum</i>
<i>Codergocrini mesilas</i>	<i>Mitoxantroni hydrochloridum</i>
<i>Colchicinum</i>	<i>Modafinilum</i>
<i>Cresolum crudum</i>	<i>Natrii fluoridum</i>
<i>Cyclophosphamidum</i>	<i>Neostigmini bromidum</i>
<i>Cytarabinum</i>	<i>Neostigmini metilsulfas</i>
<i>Dacarbazinum</i>	<i>Nicotini ditartras dihydricus</i>
<i>Danaparoidum natricum</i>	<i>Nicotini resinas</i>
<i>Daunorubicini hydrochloridum</i>	<i>Nicotinum</i>
<i>Desfluranum</i>	<i>Nilotamidum</i>
<i>Deslanosidum</i>	<i>Noradrenalini hydrochloridum (Norepinephrini hydrochloridum)</i>
<i>Diethylstilbestrolum</i>	<i>Noradrenalini tartras (Norepinephrini tartras)</i>
<i>Digitoxinum</i>	<i>Orciprenalini sulfas</i>
<i>Digoxinum</i>	<i>Ouabainum</i>
<i>Dihydroergocristini mesilas</i>	<i>Oxaliplatinum</i>
<i>Dihydroergotamini mesilas</i>	<i>Paclitaxelum</i>
<i>Dihydroergotamini tartras</i>	<i>Pancuronii bromidum</i>
<i>Dihydrotachysterolum</i>	<i>Pergolidi mesilas</i>
<i>Dipivefrini hydrochloridum</i>	<i>Phenolum</i>
<i>Dobutamini hydrochloridum</i>	<i>Physostigmini salicylas (Eserini salicylas)</i>
<i>Dopamini hydrochloridum</i>	<i>Pilocarpini hydrochloridum</i>
<i>Dopexamini dihydrochloridum</i>	<i>Pilocarpini nitras</i>
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	<i>Rocuronii bromidum</i>
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	<i>Salmeteroli xinafoas</i>
<i>Ergotamini tartras §</i>	<i>Streptokinasi solutio concentrata</i>
<i>Erythropoietini solutio concentrata</i>	<i>Suxamethonii chloridum</i>
<i>Esketamini hydrochloridum</i>	<i>Thiomersalum</i>
<i>Etomidatum</i>	<i>Thiopentalum natricum et natrii carbonas</i>
<i>Etoposidum</i>	<i>Tramazolini hydrochloridum monohydricum</i>
<i>Fludarabini phosphas</i>	<i>Urokinasum</i>
<i>Fluorouracilum</i>	<i>Vecuronii bromidum</i>
<i>Flupentixoli dihydrochloridum</i>	<i>Vinblastini sulfas</i>
<i>Flutamidum</i>	<i>Vincristini sulfas</i>

**WYKAZ SUBSTANCJI SILNIE DZIAŁAJĄCYCH
WYKAZ B**

<i>Abacaviri sulfas</i>	<i>Aprotinini solutio concentrata</i>
<i>Absinthii herba</i>	<i>Aprotininum</i>
<i>Absinthii tinctura</i>	<i>Argentum colloidal ad usum externum</i>
<i>Acamprosatum calcicum</i>	<i>Aripiprazolum</i>
<i>Acarbosum</i>	<i>Articaini hydrochloridum</i>
<i>Acebutololi hydrochloridum</i>	<i>Atenololum</i>
<i>Aceclofenacum</i>	<i>Atomoxetini hydrochloridum</i>
<i>Acemetacinum</i>	<i>Atorvastatinum calcicum trihydricum</i>
<i>Acetazolamidum</i>	<i>Atovaquonum</i>
<i>Acetylcholini chloridum</i>	<i>Azathioprinum</i>
<i>Aciclovirum</i>	<i>Azelastini hydrochloridum</i>
<i>Acidum amidotrizoicum dihydricum</i>	<i>Azithromycinum</i>
<i>Acidum aminocaproicum</i>	<i>Bacampicillini hydrochloridum</i>
<i>Acidum chenodeoxycholicum</i>	<i>Bacitracinum</i>
<i>Acidum etacrynicum</i>	<i>Bacitracinum zincum</i>
<i>Acidum folicum</i>	<i>Baclofenum</i>
<i>Acidum fusidicum</i>	<i>Bambuteroli hydrochloridum</i>
<i>Acidum iopanoicum</i>	<i>Barbitatum §</i>
<i>Acidum ioxaglicum</i>	<i>Beclometasoni dipropionas anhydricus</i>
<i>Acidum mefenamicum</i>	<i>Beclometasoni dipropionas monohydricus</i>
<i>Acidum nalidixicum</i>	<i>Belladonnae folii extractum siccum normatum</i>
<i>Acidum niflumicum</i>	<i>Belladonnae folii tinctura normata</i>
<i>Acidum oxolinicum</i>	<i>Belladonnae folium</i>
<i>Acidum pipemidicum trihydricum</i>	<i>Belladonnae pulvis normatus</i>
<i>Acidum salicylicum</i>	<i>Benazeprili hydrochloridum</i>
<i>Acidum tiaprofenicum</i>	<i>Bendroflumethiazidum</i>
<i>Acidum tolfenamicum</i>	<i>Benserazidi hydrochloridum</i>
<i>Acidum tranexamicum</i>	<i>Benzbromaronum</i>
<i>Acidum trichloroaceticum</i>	<i>Benzocainum</i>
<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	<i>Benzoylis peroxidum cum aqua</i>
<i>Acidum valproicum</i>	<i>Benzylpenicillinum benzathinum</i>
<i>Acitretinum</i>	<i>Benzylpenicillinum kalicum</i>
<i>Adenosinum</i>	<i>Benzylpenicillinum natricum</i>
<i>Albendazolum</i>	<i>Benzylpenicillinum procainum</i>
<i>Alfuzosini hydrochloridum</i>	<i>Betahistini dihydrochloridum</i>
<i>Alimemazini hemitartras</i>	<i>Betahistini mesilas</i>
<i>Allopurinolum</i>	<i>Betamethasoni acetas</i>
<i>Alprazolamum §</i>	<i>Betamethasoni dipropionas</i>
<i>Alprenololi hydrochloridum</i>	<i>Betamethasoni natrii phosphas</i>
<i>Alteplasum ad iniectabile</i>	<i>Betamethasoni valeras</i>
<i>Altizidum</i>	<i>Betamethasonum</i>
<i>Alverini citras</i>	<i>Betaxololi hydrochloridum</i>
<i>Amantadini hydrochloridum</i>	<i>Bezafibratum</i>
<i>Ambroxoli hydrochloridum</i>	<i>Bicalutamidum</i>
<i>Amfetamini sulfas §§</i>	<i>Bifonazolum</i>
<i>Amikacini sulfas</i>	<i>Biperideni hydrochloridum</i>
<i>Amikacinum</i>	<i>Bisacodylum</i>
<i>Amiloridi hydrochloridum</i>	<i>Bisoprololi fumaras</i>
<i>Amiodaroni hydrochloridum</i>	<i>Bromazepamum §</i>
<i>Amisulpridum</i>	<i>Bromhexini hydrochloridum</i>
<i>Amitriptylini hydrochloridum</i>	<i>Bromocriptini mesilas</i>
<i>Amlodipini besilas</i>	<i>Bromperidoli decanoas</i>
<i>Amobarbitatum §</i>	<i>Bromperidolum</i>
<i>Amobarbitatum natricum §</i>	<i>Brotizolamum §</i>
<i>Amoxicillinum natricum</i>	<i>Budesonidum</i>
<i>Amoxicillinum trihydricum</i>	<i>Buflomedili hydrochloridum</i>
<i>Amphotericinum B</i>	<i>Bumetanidum</i>
<i>Ampicillinum anhydricum</i>	<i>Bupivacaini hydrochloridum</i>
<i>Ampicillinum natricum</i>	<i>Buprenorphini hydrochloridum §</i>
<i>Ampicillinum trihydricum</i>	<i>Buprenorphinum §</i>
<i>Anastrozolum</i>	<i>Buserelinum</i>
<i>Antazolini hydrochloridum</i>	<i>Buspironi hydrochloridum</i>
<i>Apomorphini hydrochloridum</i>	<i>Butylhydroxytoluenum</i>

<i>Diazepamum</i> §	<i>Estradioli benzoas</i>
<i>Diazoxidum</i>	<i>Estradioli valeras</i>
<i>Dibutylis phthalas</i>	<i>Estradiolum hemihydricum</i>
<i>Diclofenacum kalicum</i>	<i>Estriolum</i>
<i>Diclofenacum natricum</i>	<i>Estrogeni coniuncti</i>
<i>Dicloxacillinum natricum</i>	<i>Etamsylatum</i>
<i>Dicycloverini hydrochloridum</i>	<i>Ethambutoli hydrochloridum</i>
<i>Didanosinum</i>	<i>Ethinylestradiolum</i>
<i>Digitalis purpureae folium</i>	<i>Ethionamidum</i>
<i>Dihydralazini sulfas hydricus</i>	<i>Ethosuximidum</i>
<i>Dihydrocodeini hydrogenotartras</i> §§	<i>Ethylmorphini hydrochloridum</i> §§
<i>Dikalii clorazepas</i> §	<i>Etilefrini hydrochloridum</i>
<i>Diltiazemi hydrochloridum</i>	<i>Etodolacum</i>
<i>Dimenhydrinatum</i>	<i>Eugenolum</i>
<i>Dimercaprolum</i>	<i>Factor VII coagulationis humanus</i>
<i>Dimethylis sulfoxidum</i>	<i>Factor VIII coagulationis humanus</i>
<i>Dimetindeni maleas</i>	<i>Factor VIII coagulationis humanus (ADNr)</i>
<i>Dinatrii etidronas</i>	<i>Factor IX coagulationis humanus</i>
<i>Dinatrii pamidronas pentahydricus</i>	<i>Factor XI coagulationis humanus</i>
<i>Dinoprostomum</i>	<i>Factor humanus von Willebrandi</i>
<i>Dinoprostum trometamolom</i>	<i>Factoris VIIa coagulationis humani (ADNr) solutio concentrata</i>
<i>Diphenhydramini hydrochloridum</i>	<i>Factoris IX coagulationis humani (ADNr) solutio concentrata</i>
<i>Diprophyllinum</i>	<i>Famotidinum</i>
<i>Dipyridamolom</i>	<i>Felbinacum</i>
<i>Dirithromycinum</i>	<i>Felodipinum</i>
<i>Disopyramidi phosphas</i>	<i>Felypressinum</i>
<i>Disopyramidum</i>	<i>Fenbufenum</i>
<i>Disulfiramum</i>	<i>Fenofibratum</i>
<i>Docetaxelum anhydricum</i>	<i>Fenoteroli hydrobromidum</i>
<i>Docetaxelum trihydricum</i>	<i>Fenticonazoli nitras</i>
<i>Domperidoni maleas</i>	<i>Fexofenadini hydrochloridum</i>
<i>Domperidonum</i>	<i>Filgrastimi solutio concentrata</i>
<i>Dosulepini hydrochloridum</i>	<i>Finasteridum</i>
<i>Doxaprami hydrochloridum</i>	<i>Flavoxati hydrochloridum</i>
<i>Doxazosini mesilas</i>	<i>Flecainidi acetas</i>
<i>Doxepini hydrochloridum</i>	<i>Flubendazolom</i>
<i>Doxycyclini hyclas</i>	<i>Flucloxacillinum magnesticum octahydricum</i>
<i>Doxycyclinum monohydricum</i>	<i>Flucloxacillinum natricum</i>
<i>Doxylamini hydrogenosuccinas</i>	<i>Fuconazolom</i>
<i>Droperidolum</i>	<i>Flucytosinum</i>
<i>Drospirenonum</i>	<i>Fludrocortisoni acetas</i>
<i>Duloxetini hydrochloridum</i>	<i>Flumazenilum</i>
<i>Dutasteridum</i>	<i>Flumequinum</i>
<i>Dydrogesteronum</i>	<i>Flumetasoni pivalas</i>
<i>Ebastinum</i>	<i>Flunarizini dihydrochloridum</i>
<i>Econazoli nitras</i>	<i>Flunitrazepamum</i> §
<i>Econazolom</i>	<i>Fluocinoloni acetamidum</i>
<i>Edrophonii chloridum</i>	<i>Fluocortoloni pivalas</i>
<i>Emedastini difumaras</i>	<i>Fluoresceinum</i>
<i>Emetini hydrochloridum pentahydricum</i>	<i>Fluoxetini hydrochloridum</i>
<i>Enalaprilatum dihydricum</i>	<i>Fluphenazini decanoas</i>
<i>Enalapriili maleas</i>	<i>Fluphenazini dihydrochloridum</i>
<i>Enoxaparinum natricum</i>	<i>Fluphenazini enantas</i>
<i>Entacaponum</i>	<i>Flurazepami monohydrochloridum</i> §
<i>Ephedrini hydrochloridum</i> §	<i>Flurbiprofenom</i>
<i>Ephedrini racemici hydrochloridum</i> §	<i>Fluspirilenum</i>
<i>Ephedrinum anhydricum</i> §	<i>Fluticasoni proptonas</i>
<i>Ephedrinum hemihydricum</i> §	<i>Flutrimazolom</i>
<i>Ergocalciferolum</i>	<i>Fluvastatinum natricum</i>
<i>Ergometrini maleas</i> §	<i>Fluvoxamini maleas</i>
<i>Erythromycini estolas</i>	<i>Follitropinum</i>
<i>Erythromycini ethylsuccinas</i>	<i>Fosfomicinum calcicum</i>
<i>Erythromycini lactobionas</i>	<i>Fosfomicinum natricum</i>
<i>Erythromycini stearas</i>	<i>Fosfomicinum trometamolom</i>
<i>Erythromycinum</i>	<i>Fosinoprilum natricum</i>
<i>Esomeprazolom magnesticum dihydricum</i>	<i>Framycetini sulfas</i>
<i>Esomeprazolom magnesticum trihydricum</i>	<i>Fulvestrantum</i>

<i>Loperanidi hydrochloridum</i>	<i>Naphazolini hydrochloridum</i>
<i>Loperanidi oxidum monohydricum</i>	<i>Naphazolini nitras</i>
<i>Lopinavirum</i>	<i>Naproxenum</i>
<i>Loratadinum</i>	<i>Naproxenum natricum</i>
<i>Lorazepamum §</i>	<i>Nateglinidum</i>
<i>Losartanum kalicum</i>	<i>Natrii alendronas</i>
<i>Lovastatinum</i>	<i>Natrii amidotrizoas</i>
<i>Lymecyclinum</i>	<i>Natrii aurothiomalas</i>
<i>Lynestrenolum</i>	<i>Natrii calcii edetas</i>
<i>Maprotilini hydrochloridum</i>	<i>Natrii docusas</i>
<i>Mebendazolium</i>	<i>Natrii fusidas</i>
<i>Meclozini dihydrochloridum</i>	<i>Natrii nitris</i>
<i>Medroxyprogesteroni acetat</i>	<i>Natrii picosulfas</i>
<i>Mefloquini hydrochloridum</i>	<i>Natrii risedronas 2,5-hydricus</i>
<i>Megestrol acetat</i>	<i>Natrii selenis pentahydricus</i>
<i>Meloxicamum</i>	<i>Natrii valproas</i>
<i>Melphalanum</i>	<i>Neomycini sulfas</i>
<i>Mepivacaini hydrochloridum</i>	<i>Netilmicini sulfas</i>
<i>Meprobamatum §</i>	<i>Nevirapinum anhydricum</i>
<i>Mepyramini maleas</i>	<i>Nevirapinum hemihydricum</i>
<i>Meropenenum trihydricum</i>	<i>Nicergolinum</i>
<i>Mesalazinum</i>	<i>Nicethamidum</i>
<i>Mesterololum</i>	<i>Niclosamidum</i>
<i>Mestranolum</i>	<i>Niclosamidum anhydricum</i>
<i>Metacresolum</i>	<i>Niclosamidum monohydricum</i>
<i>Metamizolum natricum</i>	<i>Nicotinamidum</i>
<i>Metformini hydrochloridum</i>	<i>Nicotinamidum anhydricum</i>
<i>Methenaminum</i>	<i>Nifedipinum</i>
<i>Methyldopum</i>	<i>Nifuroxazidum</i>
<i>Methylphenidati hydrochloridum §§</i>	<i>Nimesulidum</i>
<i>Methylphenobarbitatum §</i>	<i>Nimodipinum</i>
<i>Methylprednisoloni acetat</i>	<i>Nitrazepamum §</i>
<i>Methylprednisoloni hydrogenosuccinas</i>	<i>Nitrendipinum</i>
<i>Methylprednisolonum</i>	<i>Nitrofuralem</i>
<i>Methyltestosteronum</i>	<i>Nitrofurantoinum</i>
<i>Methylthioninii chloridum</i>	<i>Nomegestrol acetat</i>
<i>Metixeni hydrochloridum</i>	<i>Norethisteroni acetat</i>
<i>Metoclopramidi hydrochloridum</i>	<i>Norethisteronum</i>
<i>Metoclopramidum</i>	<i>Norfloracinum</i>
<i>Metolazonum</i>	<i>Norgestimatum</i>
<i>Metoprololi succinas</i>	<i>Norgestrelum</i>
<i>Metoprololi tartras</i>	<i>Nortriptylini hydrochloridum</i>
<i>Metronidazoli benzoas</i>	<i>Noscapini hydrochloridum</i>
<i>Metronidazolium</i>	<i>Noscapinum</i>
<i>Mexiletini hydrochloridum</i>	<i>Nystatinum</i>
<i>Mianserini hydrochloridum</i>	<i>Ofloxacinum</i>
<i>Miconazoli nitras</i>	<i>Olanzapinum</i>
<i>Miconazolium</i>	<i>Olmesartanum medoxomilum</i>
<i>Midazolamum §</i>	<i>Olsalazinum natricum</i>
<i>Minocyclini hydrochloridum dihydricum</i>	<i>Omeprazolium</i>
<i>Minoxidilum</i>	<i>Omeprazolium magnesticum</i>
<i>Mirtazapinum</i>	<i>Omeprazolium natricum</i>
<i>Molgramostimi solutio concentrata</i>	<i>Ondansetroni hydrochloridum dihydricum</i>
<i>Molsidominum</i>	<i>Orphenadrini citras</i>
<i>Mometasoni furoas</i>	<i>Orphenadrini hydrochloridum</i>
<i>Montelukastum natricum</i>	<i>Oseltamiviri phosphas</i>
<i>Moxifloxacini hydrochloridum</i>	<i>Oxacillinum natricum monohydricum</i>
<i>Moxonidinum</i>	<i>Oxazepamum §</i>
<i>Mupirocinum</i>	<i>Oxcarbazepinum</i>
<i>Mupirocinum calcicum</i>	<i>Oxelacini hydrogenocitras</i>
<i>Nabumetonum</i>	<i>Oxitropii bromidum</i>
<i>Nadololum</i>	<i>Oxprenololi hydrochloridum</i>
<i>Nadroparinum calcicum</i>	<i>Oxybuprocaini hydrochloridum</i>
<i>Naftidrofuryli hydrogenooxalas</i>	<i>Oxybutynini hydrochloridum</i>
<i>Naloxoni hydrochloridum dihydricum</i>	<i>Oxytetracyclini hydrochloridum</i>
<i>Naltrexoni hydrochloridum</i>	<i>Oxytetracyclinum dihydricum</i>
<i>Nandroloni decanoas</i>	<i>Oxytocini solutio concentrata</i>

<i>Spectinomycini dihydrochloridum pentahydricum</i>	<i>Tibolonum</i>
<i>Spiramycinum</i>	<i>Ticarcillinum natricum</i>
<i>Spirapriili hydrochloridum monohydricum</i>	<i>Ticlopidini hydrochloridum</i>
<i>Spiroolactonum</i>	<i>Timololi maleas</i>
<i>Stannosi chloridum dihydricum</i>	<i>Tinidazolium</i>
<i>Stanozololum</i>	<i>Tinzaparinum natricum</i>
<i>Stavudinum</i>	<i>Tioconazolium</i>
<i>Stramonii folium</i>	<i>Tiotropii bromidum monohydricum</i>
<i>Stramonii pulvis normatus</i>	<i>Tobramycinum</i>
<i>Streptomycini sulfas</i>	<i>α-Tocopheroli acetatis pulvis</i>
<i>Sulbactamum natricum</i>	<i>int-rac-α-Tocopherolum</i>
<i>Sulfacetamidum natricum</i>	<i>RRR-α-Tocopherolum</i>
<i>Sulfadiazinum</i>	<i>int-rac-α-Tocopherylis acetas</i>
<i>Sulfadimidinum</i>	<i>RRR-α-Tocopherylis acetas</i>
<i>Sulfadoxinum</i>	<i>DL-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas</i>
<i>Sulfafurazolium</i>	<i>RRR-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas</i>
<i>Sulfaguandinum</i>	<i>Tolbutamidum</i>
<i>Sulfamerazinum</i>	<i>Torasemidum anhydricum</i>
<i>Sulfamethizolum</i>	<i>Tosylchloramidum natricum</i>
<i>Sulfamethoxazolium</i>	<i>Tramadoli hydrochloridum</i>
<i>Sulfanilamidum</i>	<i>Trandolaprilum</i>
<i>Sulfasalazinum</i>	<i>Trapidilum</i>
<i>Sulfathiazolum</i>	<i>Tretinoinum</i>
<i>Sulfapyrazonum</i>	<i>Triamcinoloni acetonidum</i>
<i>Sulindacum</i>	<i>Triamcinoloni hexacetonidum</i>
<i>Sulpiridum</i>	<i>Triamcinolonum</i>
<i>Sultamicillini tosilas dihydricus</i>	<i>Triamterenum</i>
<i>Sultamicillinum</i>	<i>Tribenosidum</i>
<i>Sumatriptani succinas</i>	<i>Trifluoperazini hydrochloridum</i>
<i>Suxibuzonum</i>	<i>Triflusalum</i>
<i>Tadalafilum</i>	<i>Trihexyphenidyli hydrochloridum</i>
<i>Tamoxifeni citras</i>	<i>Trimebutini maleas</i>
<i>Tamsulosini hydrochloridum</i>	<i>Trimetazidini dihydrochloridum</i>
<i>Tanacetii parthenii herba</i>	<i>Trimethadionum</i>
<i>Teicoplaninum</i>	<i>Trimethoprimum</i>
<i>Telmisartanum</i>	<i>Trimipramini maleas</i>
<i>Temazepamum §</i>	<i>Tropicamidum</i>
<i>Tenoxicamum</i>	<i>Tropisetroni hydrochloridum</i>
<i>Terazosini hydrochloridum dihydricum</i>	<i>Trospii chloridum</i>
<i>Terbinafini hydrochloridum</i>	<i>Tyrothricinum</i>
<i>Terbutalini sulfas</i>	<i>Urofollitropinum</i>
<i>Terconazolium</i>	<i>Valacicloviri hydrochloridum hydricum</i>
<i>Testosteroni decanoas</i>	<i>Valsartanum</i>
<i>Testosteroni enantas</i>	<i>Vancomycini hydrochloridum</i>
<i>Testosteroni isocaproas</i>	<i>Vardenafili hydrochloridum trihydricum</i>
<i>Testosteroni propionas</i>	<i>Venlafaxinum hydrochloridum</i>
<i>Testosteronum</i>	<i>Verapamili hydrochloridum</i>
<i>Tetracaini hydrochloridum</i>	<i>Vigabatrinum</i>
<i>Tetracosactidum</i>	<i>Vindesini sulfas</i>
<i>Tetracyclini hydrochloridum</i>	<i>Vinorelbini tartras</i>
<i>Tetracyclinum</i>	<i>Vinpocetinum</i>
<i>Tetrazepamum §</i>	<i>Vitaminum A</i>
<i>Tetryzolini hydrochloridum</i>	<i>Vitaminum A densatum oleosum</i>
<i>Theobrominum</i>	<i>Vitaminum A in aqua dispergibile</i>
<i>Theophyllinum</i>	<i>Vitaminum A pulvis</i>
<i>Theophyllinum et ethylenediaminum anhydricum</i>	<i>Voriconazolium</i>
<i>Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum</i>	<i>Warfarinum natricum</i>
<i>Theophyllinum monohydricum</i>	<i>Warfarinum natricum clathratum</i>
<i>Thiamazolium</i>	<i>Xylometazolini hydrochloridum</i>
<i>Thiamini hydrochloridum</i>	<i>Yohimbini hydrochloridum</i>
<i>Thiamini nitras</i>	<i>Zidovudinum</i>
<i>Thiamphenicolium</i>	<i>Zinci acexamas</i>
<i>Thioridazini hydrochloridum</i>	<i>Zinci chloridum</i>
<i>Thioridazinum</i>	<i>Ziprasidoni hydrochloridum monohydricum</i>
<i>Tiabendazolium</i>	<i>Ziprasidoni mesilas trihydricus</i>
<i>Tianeptinum natricum</i>	<i>Zolpidemi tartras §</i>
<i>Tiapridi hydrochloridum</i>	<i>Zopiclonum</i>
	<i>Zuclopenthixoli decanoas</i>

UWAGA: Informacja dotycząca obliczeń ilości efedryny chlorowodorku w leku recepturowym.

Ilość efedryny chlorowodorku w sporządzonym leku recepturowym oblicz w mg, a ostateczną wartość zapisz z zaokrągleniem do 0,001 g.

Ulotka informacyjna – opracowanie własne na podstawie ulotki informacyjnej dla pacjenta

TUSSIPECT

(622 mg + 4,35 mg + 1,43 mg)/5 ml, syrop

Thymi extractum + Ephedrini hydrochloridum + Saponinum

Zawartość opakowania

5 ml syropu zawiera substancje czynne:

- 622 mg wyciągu tymiankowego (*Thymi extractum*), DER 1 : 3-5; ekstrahent: mieszanina etanolu 96% (v/v), wody i glicerolu; substancja pomocnicza: amonu wodorotlenek stężony - 0,1%,
- 4,35 mg efedryny chlorowodorku (*Ephedrini hydrochloridum*),
- 1,43 mg saponiny (*Saponinum*).

Substancje pomocnicze:

kwas benzoesowy, sacharoza, kwas primulowy, amonu wodorotlenek stężony, etylu parahydroksybenzoesan, woda oczyszczona.

Lek zawiera etanol: 3,8% (v/v).

1. Co to jest lek Tussipect i w jakim celu się go stosuje

Tussipect w postaci syropu działa rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli, zmniejsza przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, prowadząc do zmniejszenia obrzęku i ilości powstającej wydzieliny.

Tussipect syrop stosuje się w stanach przebiegających z trudnością w odkrztuszaniu (np. w trakcie przeziębień).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tussipect

Kiedy nie przyjmować leku Tussipect

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników leku,
- ze względu na zawartość efedryny chlorowodorku nie należy stosować leku w nadciśnieniu tętniczym, chorobie niedokrwiennej mięśnia sercowego, zaburzeniach rytmu serca, nadczynności tarczycy, cukrzycy, jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, przerostie gruczołu krokowego, padaczce.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie leku u osób ze schorzeniami układu krążenia, schorzeniami psychicznymi oraz z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby wymaga porady lekarskiej.

Nie należy stosować równocześnie innych preparatów zawierających substancje o podobnym mechanizmie działania, np. leków zawierających efedryny chlorowodorek, pseudoefedrynę lub środki przeciwastmatyczne bez konsultacji z lekarzem.

Nie należy przyjmować leku w godzinach wieczornych, gdyż przyjęcie leku może wywołać trudności z zaśnięciem.

Syrop zawiera efedryny chlorowodorek i nie może być stosowany w czasie zawodów sportowych.

Ze względu na zawartość saponin ostrożnie stosować u osób z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

Dzieci

Nie stosować leku u dzieci poniżej 12 lat.

Ciąża i karmienie piersią

Leku nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia znacznego pobudzenia psychoruchowego, nie stosować przed i w trakcie prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Po zastosowaniu leku nie należy prowadzić pojazdów oraz obsługiwać urządzeń do czasu ustąpienia objawów ze strony układu nerwowego.

3. Jak przyjmować lek Tussipect

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek stosować doustnie.

Dorośli i młodzież powyżej 12 roku życia: 2-3 razy dziennie co 6 do 8 godzin po 5 ml.

Lek wstrząsnąć przed użyciem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tussipect

Ze względu na zawartość efedryny chlorowodoru przedawkowanie może powodować pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, ból głowy, osłabienie, kołatanie serca, zawroty głowy, drżenie, przejściowe zaparcia oraz może przedłużać zaleganie treści pokarmowej w żołądku.

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Tussipect

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Tussipect może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ze względu na obecność efedryny chlorowodoru mogą wystąpić następujące objawy:

- ze strony układu nerwowego: pobudzenie, zawroty głowy, rozdrażnienie, niepokój, drżenie rąk, zaburzenia snu,

- ze strony układu krążenia: kołatanie serca, wzrost ciśnienia krwi.

Ze względu na obecność w syropie saponin istnieje możliwość podrażnienia błony śluzowej żołądka, objawiająca się wystąpieniem mdłości, wymiotów, bólów brzusznych.

5. Jak przechowywać lek Tussipect

Przechowywać w suchych pomieszczeniach, w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.