

Art. 3. Avec l'accord du chef d'entreprise d'une part et celui du conseil d'entreprise, à défaut, de la délégation syndicale, ou à défaut, de la majorité des ouvriers et ouvrières intéressés, d'autre part, des journées supplémentaires de vacances collectives peuvent être décidées au sein de l'entreprise.

Art. 4. Des dérogations aux dates fixées à l'article 2 peuvent être accordées par un comité restreint institué par la Sous-commission paritaire.

Les entreprises qui souhaitent pareille dérogation, soit pour l'ensemble de leur personnel, soit pour une partie, doivent obtenir l'accord du personnel intéressé et introduire, avant le 15 mai 2001, leur demande auprès de l'organisation patronale qui se charge d'en saisir le comité dont question à l'alinéa précédent.

La demande doit comporter les renseignements suivants :

- les dates qui remplaceront celles qui seraient à remplacer;
- la raison du remplacement;
- au cas où il s'agit d'une partie du personnel, le nom des intéressés;
- une copie de l'avis signé du Conseil d'Entreprise, à défaut de la délégation syndicale, à défaut de la majorité des ouvriers et ouvrières concernés, comme prévu à l'art. 3.

Vu pour être annexé à l'arrêté royal du 5 février 2001.

La Ministre de l'Emploi,
Mme L. ONKELINX
Le Ministre des Affaires sociales,
F. VANDENBROUCKE

Art. 3. Met het akkoord van het ondernemingshoofd enerzijds, en dit van de ondernemingsraad, bij ontstentenis, van de syndicale afvaardiging of bij ontstentenis, van de meerderheid van de betrokken arbeiders en arbeidsters, anderzijds, kunnen bijkomende collectieve vakantiedagen in de schoot van de onderneming beslist worden.

Art. 4. Afwijkingen van de data, vastgesteld in artikel 2 kunnen toegestaan worden door een beperkt comité, ingesteld door het Paritair Subcomité.

De ondernemingen die dergelijke afwijking wensen te bekomen, hetzij voor het geheel van het personeel, hetzij voor een gedeelte ervan, moeten het akkoord van het betrokken personeel bekomen en hun aanvraag vóór 15 mei 2001 indienen bij de patronale organisatie die gelast is deze aanhangig te maken bij het comité, waarvan sprake in het vorig lid.

De aanvraag moet volgende inlichtingen bevatten :

- de data die de te vervangen data vervangen;
- de reden van de vervanging;
- ingeval het een deel van het personeel betreft, de namen van de betrokkenen;
- een kopie van het ondertekend advies van de ondernemingsraad, bij ontstentenis van de syndicale afvaardiging, bij ontstentenis van de meerderheid van de betrokken arbeiders en arbeidsters zoals bepaald in art. 3.

Gezien om te worden gevoegd bij het koninklijk besluit van 5 februari 2001.

De Minister van Werkgelegenheid,
Mevr. L. ONKELINX
De Minister van Sociale Zaken,
F. VANDENBROUCKE

**MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT**

F. 2001 — 899

[C — [2001/22175]

21 FEVRIER 2001. — Arrêté royal approuvant la monographie révisée "Péthidine (chlorhydrate de)" de la 3^e édition de la pharmacopée européenne

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 4 juin 1969 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 20 mai 1997 approuvant la Pharmacopée européenne, 3^e édition;

Vu l'arrêté royal du 30 novembre 1998 approuvant le premier addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1998";

Vu l'arrêté royal du 25 janvier 2000 approuvant le deuxième addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1999";

Vu l'arrêté royal du 20 août 2000 approuvant le troisième addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2000";

Vu l'arrêté royal du 18 janvier 2001 approuvant le quatrième addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2001";

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, remplacé par la loi du 9 août 1980 et modifié par les lois des 16 juin 1989, 4 juillet 1989 et 4 août 1996;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article 1^{er} de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les dispositions issues de la Résolution AP-CSP (00) (5) du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord partiel) afin de ne pas entraver la libre circulation des médicaments; que ces dispositions doivent être mises en application le 1^{er} janvier 2001;

**MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN,
VOLKSGEZONDHEID EN LEEFMILIEU**

N. 2001 — 899

[C — 2001/22175]

21 FEBRUARI 2001. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziene monografie "Pethidinehydrochloride" van de 3^e uitgave van de Europese Farmacopee

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 4 juni 1969 houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 20 mei 1997 tot goedkeuring van de Europese Farmacopee, 3de uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 november 1998 tot goedkeuring van het eerste addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 1998";

Gelet op het koninklijk besluit van 25 januari 2000 tot goedkeuring van het tweede addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 1999";

Gelet op het koninklijk besluit van 20 augustus 2000 tot goedkeuring van het derde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 2000";

Gelet op het koninklijk besluit van 18 januari 2001 tot goedkeuring van het vierde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 2001";

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, vervangen door de wet van 9 augustus 1980 en gewijzigd door de wetten van 16 juni 1989, 4 juli 1989 en 4 augustus 1996;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat krachtens alinea (b) van artikel 1 van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit de Resolutie AP-CSP (00) (5) van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (Gedeeltelijk Akkoord) zo spoedig mogelijk toe te passen ten einde het vrije verkeer van geneesmiddelen niet te hinderen; dat deze beschikkingen van toepassing moeten gemaakt worden op 1 januari 2001;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. La monographie révisée "Péthidine (chlorhydrate de)", reprise dans l'Annexe 1 du présent arrêté, est approuvée.

Art. 2. Le présent arrêté produit ses effets le 1^{er} janvier 2001.

Art. 3. Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 21 février 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,
Mme M. AELVOET

Op de voordracht van Onze Minister Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De herziene monografie "Pethidinehydrochloride", opgenomen in Bijlage 1 van dit besluit, is goedgekeurd.

Art. 2. Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 januari 2001.

Art. 3. Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met het uitvoeren van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 21 februari 2001.

ALBERT

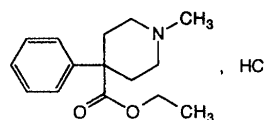
Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,
Mevr. M. AELVOET

Annexe I - Bijlage I

PÉTHIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Pethidini hydrochloridum



$C_{15}H_{22}ClNO_2$

M_r 283,8

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

PRODUCTION

Si le chlorhydrate de péthidine est destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale, le procédé de fabrication est validé pour démontrer que la teneur en impureté B n'est pas supérieure à 0,1 ppm.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (2.2.14) : 187 °C à 190 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : spectre de référence du chlorhydrate de péthidine de la Ph. Eur.

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de péthidine dans 10 ml d'éthanol R. Ajoutez 10 ml de solution d'acide picrique R. Il se forme un précipité cristallin. Lavez le précipité à l'eau R et desséchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (2.2.14) est de 186 °C à 193 °C. Mélangez en quantités égales le précipité et le chlorhydrate de péthidine. Le point de fusion du mélange est d'au moins 20 °C inférieur à celui du précipité.

D. A 5 ml de solution S (voir Essai), ajoutez 5 ml d'eau R. La solution donne la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de péthidine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2. Procédé II).

Acidité ou alcalinité. A 10 ml de solution S, ajoutez 0,2 ml de solution de rouge de méthyle R et 0,2 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M. La solution est jaune. Ajoutez 0,3 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. La solution est rouge.

Impureté B : au maximum 10 ppm, si le chlorhydrate de péthidine est destiné à un usage non parentéral.

Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de péthidine dans un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R, puis complétez à 25,0 ml avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de péthidine dans un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R, puis complétez à 10,0 ml avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 ml de la solution à examiner (a) et complétez à 100,0 ml avec un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'impureté A de péthidine SCR dans un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R, puis complétez à 100,0 ml avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 12,5 mg de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine R dans un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R, puis complétez à 10,0 ml avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 ml de solution témoin (b) et 1,0 ml de solution témoin (c) et complétez à 100,0 ml avec un mélange de 20 volumes d'acétonitrile R et de 80 volumes d'eau R.

Colonne :

- dimensions : l = 0,25 m, Ø 4,0 mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé post-greffé pour chromatographie R (5^m) (un) à particules sphérique, d'une surface spécifique de 340 m²/g, d'un diamètre de pores de 10 nm et présentant un taux de carbone de 19 pour cent.

(¹) Kromasil C-18 convient

phase mobile :

- phase mobile A : un mélange à volumes égaux d'une solution de perchlorate de sodium R à 42,0 g/l et d'une solution d'acide phosphorique R à 11,6 g/l. Ajustez à pH 2,0 avec de la triéthylamine R;

phase mobile B : acétonitrile R.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 15	80 → 75	20 → 25
15 - 31	75 → 55	25 → 45
31 - 40	55	45
40 - 41	55 → 80	45 → 20
41 - 50	80	20

Débit : 1,0 ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µl; injectez la solution à examiner (b) et la solution témoin (d).

Rétention relative par rapport à la péthidine (temps de rétention = environ 24 min) : impureté B = environ 0,66; impureté A = environ 0,68.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- Rapport signal/bruit : au minimum 10 pour le premier pic.
- Rapport pic/vallée : au minimum 4, avec h_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et h_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté A,

Limite :

- impureté B : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai de l'impureté B.

Injection : 20 µl; injectez la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

Limites :

- toute impureté : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- total : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- limite d'exclusion : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de péthidine.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de péthidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de péthidine dans 30 ml d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 5 ml de *solution d'acétate mercurique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 ml de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du bleu-violet au vert.

1 ml d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,38 mg de $C_{15}H_{22}ClNO_2$.

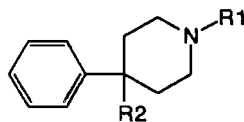
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

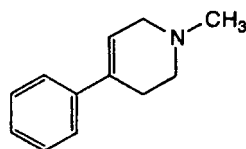
ETIQUETAGE

L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale.

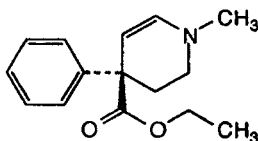
IMPURETES



- A. $R_1=CH_3, R_2=H$: 1-méthyl-4-phénylpipéridine (MPP),
 C. $R_1=CH_3, R_2=CO_2H$: acide 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,
 D. $R_1=CH_3, R_2=CO_2-CH_3$: 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate de méthyle,
 E. $R_1=H, R_2=CO_2-CH_2-CH_3$: 4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle,
 F. $R_1=CH_2-C_6H_5, R_2=CO_2H$: acide 1-benzyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,
 G. $R_1=CH_3, R_2=CO_2-CH(CH_3)_2$: 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate de 1-méthyl-éthyle,
 H. $R_1=CH_2-C_6H_5, R_2=CO_2-CH_2-CH_3$: 1-benzyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle,
 J. $R_1=CH_2-CH_3, R_2=CO_2-CH_2-CH_3$: 1-éthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle,



- B. 1-méthyl-4-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP),



et énantiomère

- I. (4*RS*) -1-méthyl-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyridine-4-carboxylate d'éthyle.

4.1.1. RÉACTIFS

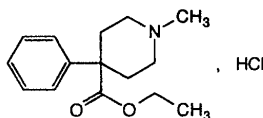
1-Méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine. $C_{12}H_{15}N$. (M_r 173,3). [28289-54-5]. MPTP.

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau.

F : voisin de 41 °C.

PETHIDINE HYDROCHLORIDE

Pethidini hydrochloridum



$C_{15}H_{22}ClNO_2$

M_r 283,8

DEFINITIE

1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-éthylcarboxylate hydrochloride.

Gehalte : 99,0 tot 101,0 procent (gedroogde stof).

KENMERKEN

Uiterlijk : wit kristallijn poeder.

Oplosbaarheid : zeer gemakkelijk oplosbaar in water, gemakkelijk oplosbaar in alcohol.

PRODUCTIE

Indien de stof bestemd is voor de bereiding van farmaceutische vormen voor parenterale toediening, wordt het fabricatieprocédé gevalideerd om aan te tonen dat het gehalte aan onzuiverheid B niet hoger is dan 0,1 ppm.

IDENTIFICATIE

Eerste identificatie : B, D.

Tweede identificatie : A, C, D.

A. Smeltpunt (2.2.14) : 187 °C tot 190 °C.

B. Infraroodspectrofotometrie (2.2.24).

Vergelijking : referentiespectrum van pethidinehydrochloride van de Ph. Eur.

C. Los op 0,1 g in 10 ml ethanol R. Voeg toe 10 ml picrinezuuroplossing R. Er vormt zich een kristallijn neerslag. Was het neerslag met water R en droog bij 100-105 °C. Het smeltpunt (2.2.14) bedraagt 186 °C tot 193 °C. Meng gelijke hoeveelheden van het neerslag en de te onderzoeken stof. Het smeltpunt van het mengsel ligt ten minste 20 °C lager dan dit van het neerslag.

D. Voeg toe aan 5 ml de oplossing S (zie onderzoek), 5 ml water R. De stof geeft de identiteitsreactie (a) op chloriden (2.3.1).

ONDERZOEK

Oplossing S. Los op 0,5 in koolstofdioxidevrij water R en verdun tot 25 ml met het zelfde oplosmiddel.

Uiterlijk van de oplossing. De oplossing S is helder (2.2.1) en kleurloos (Methode II, 2.2.2).

Aciditeit of alkaliteit. Voeg toe aan 10 ml oplossing S 0,2 ml methylroodoplossing R en 0,2 ml natriumhydroxide 0,01 M. De oplossing is geel. Voeg toe 0,3 ml zoutzuur 0,01 M. De oplossing is rood.

Onzuiverheid B : maximum 10 ppm, indien de stof bestemd is voor niet parenteraal gebruik.

Vloeistofchromatografie (2.2.29).

Te onderzoeken oplossing (a). Los op 0,100 g in een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R et de 80 volumedelen water R, en verdun tot 25,0 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

Te onderzoeken oplossing (b). Los op 0,125 g in een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R et de 80 volumedelen water R, en verdun tot 10,0 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

Vergelijkingsoplossing (a). Verdun 0,5 ml van de te onderzoeken oplossing (a) tot 100,0 ml met een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R en 80 volumedelen water R.

Vergelijkingsoplossing (b). Los op 10,0 mg onzuiverheid A van pethidine CRS in een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R en 80 volumedelen water R en verdun tot 100,0 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen.

Vergelijkingsoplossing (c). Los op 12,5 mg 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine R in een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R et de 80 volumedelen water R en verdun tot 10,0 ml met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen. Neem 1,0 ml oplossing en verdun tot 100,0 ml met een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R et de 80 volumedelen water R.

Vergelijkingsoplossing (d). Neem 5,0 ml van de vergelijkingsooplossing (b) en 1,0 ml vergelijkingsooplossing (c) en verdun tot 100,0 ml met een mengsel van 20 volumedelen acetonitril R et de 80 volumedelen water R.

Kolom :

- afmetingen : l = 0,25 m, Ø 4,0 mm,
- stationaire fase : silicagel voor chromatografie, octadecylsilyl, nageënt R (5m) ⁽¹⁾ met sferische deeltjes, met een specifieke oppervlakte van 340 m²/g, met een poriediameter van 10 nm en een koolstofgehalte van 19 procent.

⁽¹⁾ Kromasil C-18 voldoet.

Mobiele fase :

- mobiele fase A : een mengsel van gelijke volumedelen natriumperchloraat R aan 42,0 g/l en fosforzuur R aan 11,6 g/l. Breng op pH 2,0 met triethylamine R;
- mobiele fase B : acetonitril R.

Interval (min)	Mobiele fase A (procent V/V)	Mobiele fase B (procent V/V)
0 - 15	80 → 75	20 → 25
15 - 31	75 → 55	25 → 45
31 - 40	55	45
40 - 41	55 → 80	45 → 20
41 - 50	80	20

Debiet : 1,0 ml/min.

Detectie : spectrofotometer bij 210 nm.

Injectie : 50 µl; injecteer de te onderzoeken oplossing (b) en vergelijkingsooplossing (d).

Relatieve retentietijd ten opzichte van pethidine (retentietijd = ongeveer 24 min) : onzuiverheid B = ongeveer 0,66; onzuiverheid A = ongeveer 0,68.

Conformiteit van het systeem : vergelijkingsooplossingen (d) :

- signaal / ruis verhouding : niet minder dan 10 voor de eerste piek.
- verhouding piek/dal : niet minder dan 4, met h_p = hoogte boven de basislijn van de piek van onzuiverheid B en h_v = hoogte boven de basislijn van het laagste punt van het tracé tussen deze piek en deze van onzuiverheid A.

Limiet :

- onzuiverheid B : niet meer dan de oppervlakte van de piek in het chromatogram verkregen met de vergelijkingsoplossing (d).

Verwante verbindingen. Vloeistofchromatografie (2.2.29) volgens de aanduidingen in het onderzoek Onzuiverheid B.

Injectie : 20 µl; injecteer de te onderzoeken oplossing (a) en de vergelijkingsoplossing (a).

Limieten :

- *Elke onzuiverheid :* niet hoger dan de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (a) (0,5 procent),
- *totaal :* niet hoger dan twee maal de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (a) (1,0 procent),
- *exclusielimiet :* 0,1 maal de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (a) (0,05 procent).

Massaverlies na drogen (2.2.32). Na drogen van 1,000 g in een droogstoof bij 100-105 °C, bedraagt het massaverlies niet meer dan 0,5 procent.

Cendres sulfuriques (2.4.14). De massa van de sulfaat van 1,0 g bedraagt niet meer dan 0,1 procent.

GEHALTE

Los op 0,200 g in 30 ml *watervrij azijnzuur R*. Voeg toe 5 ml *mercuri-acetaatoplossing R*. Titreer met *perchlorzuur 0,1 M* met gebruik van 0,1 ml *kristalvioletooplossing R* als indicator, tot kleuromslag van violet-blauw naar groen.

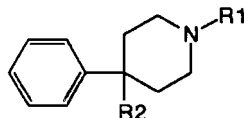
1 ml *perchlorzuur 0,1 M* is equivalent met 28,38 mg C₁₅H₂₂ClNO₂

BEWARING

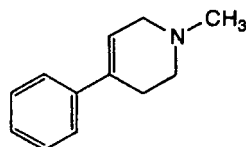
In luchtdichte recipiënten, buiten invloed van licht.

ETIKETTERING

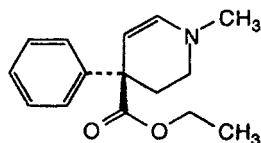
Het etiket vermeldt, indien toepasselijk, dat stof geschikt is voor de bereiding van farmaceutische vormen voor parenterale toediening.

ONZUIVERHEDEN

- A. R1=CH₃, R2=H : 1-methyl-4-fenylpiperidine (MPP),
 C. R1=CH₃, R2=CO₂H : 1-methyl-4-fenylpiperidine-4-carboxylzuur,
 D. R1=CH₃, R2=CO₂-CH₃ : 1-methyl-4-fenylpiperidine-4-methylcarboxylaat,
 E. R1=H, R2=CO₂-CH₂-CH₃ : 4-fenylpiperidine-4-ethylcarboxylaat,
 F. R1= CH₂-C₆H₅, R2= CO₂H : 1-benzyl-4-fenylpiperidine-4-carboxylzuur,
 G. R1=CH₃; R2=CO₂-CH (CH₃)₂ : 1-methyl-4-fenylpiperidine-4-1-methylethylcarboxylaat,
 H. R1= CH₂-C₆H₅, R2=CO₂-CH₂-CH₃ : 1-benzyl-4-fenylpiperidine-4-ethylcarboxylaat,
 J. R1= CH₂-CH₃, R2=CO₂-CH₂-CH₃ : 1-ethyl-4-fenylpiperidine-4-ethylcarboxylaat,



- B. 1-methyl-4-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP),



en enantiomeer

- I. (4R) -1-methyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-4-ethylcarboxylaat.

4.1.1. REAGENTIA

1-methyl-4-1,2,3,6-tetrahydropyridine. C₁₂H₁₅N. (M_r 173,3). [28289-54-5]. MPTP.

Wit of nagenoeg wit kristallijn poeder, moeilijk oplosbaar in water.

Smeltpunt : ongeveer 41 °C.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 21 février 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit 21 februari 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET