

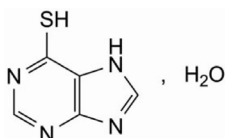
C. pirydyno-2-amina.

04/2020:0096

## MERCAPTOPURINUM MONOHYDRICUM

### Merkaptopuryna jednowodna

Mercaptopurine monohydrate; Mercaptopurine monohydraté



$C_5H_4N_4S_2H_2O$   
[6112-76-1]

m.cz. 170,2

#### DEFINICJA

7*H*-Puryno-6-tiol, jednowodny.

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

#### WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: żółty, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, trudno rozpuszczalna w etanolu (96%), praktycznie nierozpuszczalna w heptanie. Substancja rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków litowców.

#### TOŻSAMOŚĆ

- Rozpuścić 20 mg substancji badanej w 5 mL *dimetylosulfotlenku* OD i uzupełnić *kwadem solnym* OD (10,3 g/L) do 100 mL. Uzupełnić 5 mL tego roztworu *kwadem solnym* OD (10,3 g/L) do 200 mL. Roztwór badany spektrofotometrycznie w zakresie od 230 nm do 350 nm (2.2.25) wykazuje tylko jedno maksimum absorpcji przy 325 nm.
- Rozpuścić ok. 20 mg substancji badanej w 20 mL *etanolu* (96%) OD ogrzanego do temp. 60°C i dodać 1 mL nasyczonego roztworu *octanu rtęci(II)* OD w *etanolu* (96%) OD. Wytrąca się biały osad.
- Rozpuścić ok. 20 mg substancji badanej w 20 mL *etanolu* (96%) OD ogrzanego do temp. 60°C i dodać 1 mL roztworu *octanu ołowiu(II)* OD (10 g/L) w *etanolu* (96%) OD. Wytrąca się żółty osad.

#### BADANIA

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

Roztwór badany. Rozpuścić 12,0 mg substancji badanej w 2,5 mL *metanolu* OD i uzupełnić 0,1% (V/V) roztworem *bezwodnego kwasu mrówkowego* OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 3,0 mg *merkaptopuryny zanieczyszczenia B* CSP i 4,5 mg *merkaptopuryny zanieczyszczenia A* CSP w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 250,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu fazą ruchomą A do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego 0,1% (V/V) roztworem *bezwodnego kwasu mrówkowego* OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 3 mg *merkaptopuryny zanieczyszczenia D* CSP w 10 mL *dimetylosulfotlenku* OD i uzu-

pełnić fazą ruchomą A do 250 mL. Uzupełnić 1 mL roztworu fazą ruchomą A do 100 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,10 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (3 μm);
- temperatura: 30°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: *metanol* OD, roztwór *bezwodnego kwasu mrówkowego* OD (0,1% V/V) (2:98 V/V);
- faza ruchoma B: *metanol* OD, roztwór *bezwodnego kwasu mrówkowego* OD (0,1% V/V) (50:50 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 8	100	0
8 – 20	100 → 0	0 → 100
20 – 25	0	100

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 260 nm.

Wprowadzenie: 50 μL.

Dozownik automatyczny: przy 4°C.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i B użyć chromatogramu roztworu porównawczego (a); do identyfikacji pików zanieczyszczenia D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c).

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

Przydatność układu: roztwór porównawczy (a):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami zanieczyszczeń B i A.
- Obliczenie procentowych zawartości:
- współczynnik korekcyjny: powierzchnię pików zanieczyszczenia D pomnożyć przez 0,25;
- dla zanieczyszczeń A i B, użyć stężenia odpowiadającego zanieczyszczenia w roztworze porównawczym (a);
- dla zanieczyszczeń innych niż A i B, użyć stężenia jednowodnej merkaptopuryny w roztworze porównawczym (b).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż 0,15%;
- zanieczyszczenia B, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,3%;
- próg wykazywania: 0,05%.

**Woda** (2.5.12): od 10,0% do 12,0%; do wykonania badania użyć 0,250 g substancji badanej.

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

#### ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w 50 mL *dimetyloformamidu* OD. Miareczkować roztworem *wodorotlenku tetrabutylamoniowego* (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL roztworu *wodorotlenku tetrabutylamoniowego* (0,1 mol/L) RM odpowiada 15,22 mg *bezwodnej merkaptopuryny* ( $C_5H_4N_4S$ ).

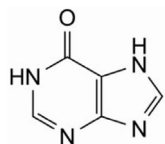
#### PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

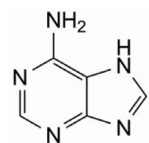
#### ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, D.

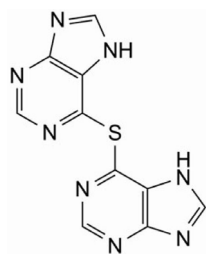
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



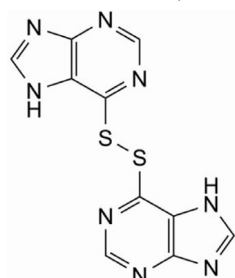
A. 1,7-dihydro-6H-purin-6-on (hipoksantyna),



B. 7H-purin-6-amina (adenina),



C. 6,6'-sulfanodiyłodi-7H-puryna,



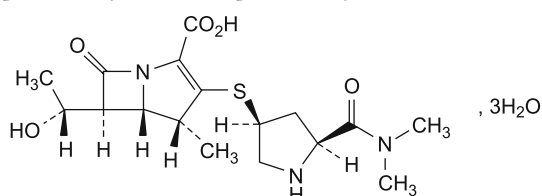
D. 6,6'-disulfanodiyłodi-7H-puryna.

01/2017:2234

## MEROPENEMUM TRIHYDRICUM

### Meropenem trójwodny\*

*Meropenem trihydrate; Méropénem trihydraté*



$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$   
[119478-56-7]

m.cz. 437,5

#### DEFINICJA

Kwas (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[(dimetyloamino)karbonylo]pirolidyn-3-yl]sulfanylo]-6-[(1R)-1-hydroksyetylo]-4-metylo-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-eno-2-karboksylowy, trójwodny.

Pólsyntetyczny produkt pochodzący z produktu fermentacji lub produkt syntetyczny.

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

#### WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub jasnożółty, krystaliczny proszek.

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

#### TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: meropenem trójwodny CSP.

#### BADANIA

**Wygląd roztworu.** Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego  $\checkmark_5$  (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w 20 mL roztworu wodorowęglanu sodu OD (50 g/L).

pH (2.2.3): od 4,0 do 6,0.

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

**Skęcalność optyczna właściwa** (2.2.7): od -21 do -17 (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

Rozpuścić 0,125 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25,0 mL.

**Substancje pokrewne.** Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory badane (a) i (b) oraz roztwór porównawczy (c) bezpośrednio przed użyciem. Przygotować i przechowywać roztwór porównawczy (a) w temp. 4°C i użyć w czasie 6 h.

Mieszanina rozpuszczalników. Do 1,0 mL trietyloaminy OD dodać 900 mL wody do chromatografii OD. Doprowadzić rozcieńczonym kwasem fosforowym OD do pH 5,0 i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000,0 mL.

Roztwór badany (a). Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Roztwór badany (b). Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

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

Roztwór porównawczy (b). W celu przygotowania zanieczyszczeń A i B *in situ*, ogrzewać 10 mL roztworu badanego (a) do temp. 60°C przez ok. 20 min lub pozostawić 10 mL roztworu badanego (a) w temperaturze pokojowej ok. 8 h.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 50,0 mg meropenemu trójwodnego CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

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

Faza ruchoma: acetonitryl OD1, mieszanina rozpuszczalników (7:100 V/V).

Szybkość przepływu: 1,6 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 10  $\mu$ L roztworu badanego (a) i roztworów porównawczych (a) i (b).

Czas analizy: 4-krotność czasu retencji meropenemu.

Retencja względna w porównaniu z meropenem (czas retencji = ok. 7 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,5; zanieczyszczenie B = ok. 2,2.