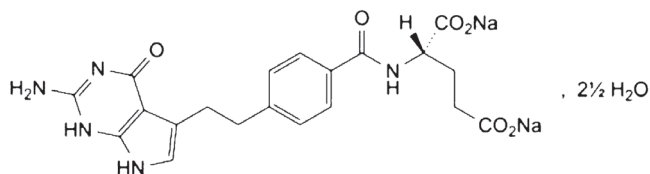


07/2021:3046

## PEMETREXEDUM DINATRICUM 2,5-HYDRICUM

### Pemetreksed disodowy 2,5-wodny

*Pemetrexed disodium 2.5-hydrate; Pémétrexed disodique 2,5-hydraté*



$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$   
[357166-30-4]

m.c. 516,4

#### DEFINICJA

Disodu (2S)-2-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,7-dihydro-1H-piolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etylo]benzamido]pentanodionian, 2,5-wodny.

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

#### WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, higroskopijny proszek.

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

#### TOŻSAMOŚĆ

- Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).  
Porównanie: pemetreksed disodowy 2,5-wodny CSP.
- Substancja badana wykazuje reakcję (a) na sól (2.3.1).
- Czystość enancjomeryczna (patrz „Badania”).
- Woda (patrz „Badania”).

#### BADANIA

**Roztwór S.** Rozpuścić 0,48 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL.

**Wygląd roztworu.** Opalizacja roztworu S nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej II (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego ZŻ<sub>4</sub> lub Ż<sub>4</sub> (2.2.2, metoda II).

**pH** (2.2.3): roztworu S od 7,5 do 8,4.

**Czystość enancjomeryczna.** Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem lub przechowywać w temp. 2–8°C i użyć w czasie 24 h.

**Roztwór A.** Rozpuścić 8 g β-cyklodekstryny OD w 900 mL wody do chromatografii OD. Dodać 15 mL trietyloaminy OD, następnie 6 mL kwasu fosforowego OD i doprowadzić kwasem fosforowym OD do pH 6,0. Uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000 mL.

**Roztwór badany.** Rozpuścić 12 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

**Roztwór porównawczy (a).** Rozpuścić 6 mg pemetreksedu do przydatności układu CSP (zawierającego zanieczyszczenie E) w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25 mL.

**Roztwór porównawczy (b).** Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 3,0 mL tego roztworu wodą OD do 10,0 mL.

**Kolumna:**

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktaedecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);

– temperatura: 40°C.

Faza ruchoma: acetonitryl do chromatografii OD, roztwór A (5:95 V/V).

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 230 nm.

Wprowadzenie: 50 µL.

Czas analizy: 1,5-krotność czasu retencji pemetreksedu.

Retencja względna w porównaniu z pemetreksedem (czas retencji = ok. 30 min): zanieczyszczenie E = ok. 0,94.

Przydatność układu:

- współczynnik symetrii: nie więcej niż 2,0 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 5,0, gdzie  $H_p$  = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia E i  $H_v$  = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików pemetreksedu na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

Obliczenie procentowych zawartości:

- dla zanieczyszczenia E, użyć stężenia pemetreksedu disodowego 2,5-wodnego w roztworze porównawczym (b).

Wartość graniczna:

- zanieczyszczenie E: nie więcej niż 0,3%.

Przemywanie kolumny: następujący program jest podany tylko dla informacji.

Wykonać przemywanie gradientowe kolumny przed jej przechowywaniem lub po 30 wprowadzeniach próbek, aby uniknąć ich kumulacji w kolumnie. Jeżeli obserwuje się dryf linii podstawowej, wydłużyć czas dla osiągnięcia równowagi z użyciem fazy ruchomej. Jeżeli chromatogram ślepej próby wykazuje szerokie garby, wykonać przemywanie gradientowe kolumny.

Roztwór do przemywania A: woda do chromatografii OD.

Roztwór do przemywania B: acetonitryl do chromatografii OD.

Czas (min)	Faza ruchoma (% V/V)	Roztwór do przemywania A (% V/V)	Roztwór do przemywania B (% V/V)
0 – 4	100 → 0	0 → 50	0 → 50
4 – 9	0	50	50
9 – 14	0	50 → 10	50 → 90
14 – 54	0	10	90
54 – 69	0	10 → 95	90 → 5
69 – 100	0	95	5

**Substancje pokrewne.** Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem lub przechowywać w temp. 2–8°C i użyć w czasie 24 h.

**Roztwór A.** Roztwór (1,45 g/L) mrówczanu amonowego OD w wodzie do chromatografii OD, doprowadzony bezwodnym kwasem mrówkowym OD do pH 3,5.

**Roztwór badany.** Rozpuścić 20 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL.

**Roztwór porównawczy (a).** Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu wodą OD do 10,0 mL.

**Roztwór porównawczy (b).** W celu przygotowania *in situ* zanieczyszczeń B i C, rozpuścić 30 mg substancji badanej w 10 mL roztworu wodorotlenku sodu OD (4,0 g/L), ogrzewać 40 min w temp. 70°C i pozostawić do ochłodzenia. Uzupełnić 1 mL roztworu wodą OD do 10 mL.

**Roztwór porównawczy (c).** Rozpuścić zawartość fiołki z pemetreksedu mieszaniną zanieczyszczeń CSP (zanieczyszczenia A i D) w 1 mL wody OD.

**Kolumna:**

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi OD (3,5 µm).

**Faza ruchoma:**

- faza ruchoma A: acetonitryl OD, roztwór A (5:95 V/V);
- faza ruchoma B: acetonitryl OD, roztwór A (30:70 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 3	100	0
3 – 45	100 → 0	0 → 100

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 250 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i D użyć chromatogramu dostarczonego z pemetreksedu mieszaniną zanieczyszczeń CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczeń B i C użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z pemetreksesem (czas retencji = ok. 26 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,82; zanieczyszczenie B = ok. 0,87; zanieczyszczenie C = ok. 0,88; zanieczyszczenie D = ok. 0,90.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- stosunek maksimum do minimum: nie mniej niż 1,5, gdzie  $H_p$  = wysokość powyżej linii podstawowej pików zanieczyszczenia B i  $H_v$  = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pików zanieczyszczenia C.

Obliczenie procentowych zawartości:

- współczynnik korekcyjny: powierzchnię pików zanieczyszczenia D pomnożyć przez 1,5;
- dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia pemetreksedu disodowego 2,5-wodnego w roztworze porównawczym (a).

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia A, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,15%;
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,6%;
- próg wykazywania: 0,05%.

**Woda** (2.5.12): od 8,0% do 11,0%; do wykonania badania użyć 0,050 g substancji badanej.

**ZAWARTOŚĆ**

Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem lub przechowywać w temp. 2–8°C i użyć w czasie 24 h.

**Bufor octanowy.** Zmieszać 1,7 mL lodowatego kwasu octowego OD i 900 mL wody do chromatografii OD, doprowadzić roztworem (760 g/L) wodorotlenku sodu OD w wodzie do chromatografii OD do pH 5,3 i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000 mL.

**Roztwór badany.** Rozpuścić 25,9 mg substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 200,0 mL.

**Roztwór porównawczy.** Rozpuścić 30,0 mg pemetreksedu disodowego siedmiowodnego CSP w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 200,0 mL.

**Kolumna:**

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosilowymi OD (3,5 µm);
- temperatura: 30°C.

**Faza ruchoma:** acetonitryl OD, bufor octanowy (11:89 V/V).

Szybkość przepływu: 2,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 285 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji pemetreksedu (czas retencji = ok. 3 min).

Obliczyć procentową zawartość bezwodnego pemetreksedu disodowego ( $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$ ), uwzględniając podaną zawartość pemetreksedu disodowego siedmiowodnego CSP.

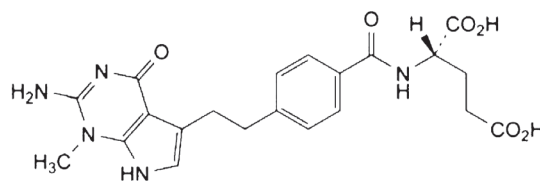
**PRZECHOWYWANIE**

W hermetycznym pojemniku, w temp. od 2°C do 8°C.

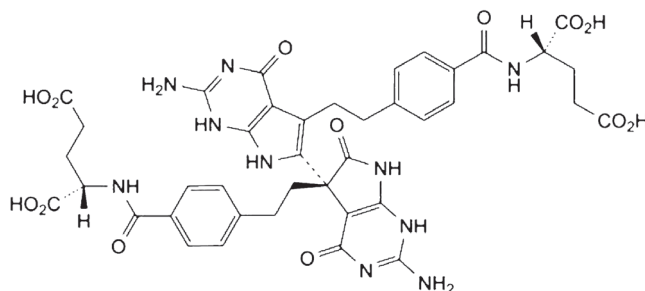
**ZANIECZYSZCZENIA**

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, D, E.

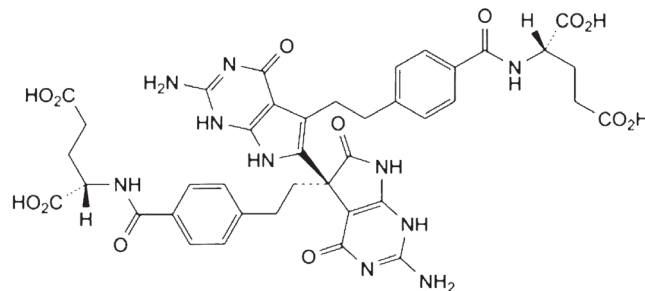
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora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



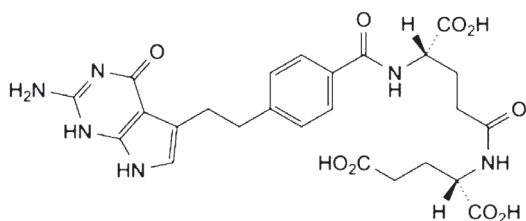
A. kwas (2S)-2-[4-[2-(2-amino-1-metylo-4-okso-4,7-dihydro-1H-piolo[2,3-d]pirymidyn-5-yl)etylo]benzamido]-pentanodiowy,



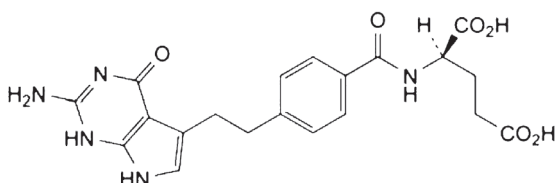
B. kwas (2S,2'S)-2,2'-[(4<sup>5</sup>R)-4<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>-diamino-4<sup>4</sup>,4<sup>6</sup>,5<sup>4</sup>-triokso-4<sup>1</sup>,4<sup>4</sup>,4<sup>6</sup>,4<sup>7</sup>,5<sup>4</sup>,5<sup>7</sup>-heksahydro-4<sup>5</sup>H,5<sup>1</sup>H-4(5,5),5(6,5)-dipirolo[2,3-d]pirymidyno-1,8(1)-dibenzenooktafano-1<sup>4</sup>,8<sup>4</sup>-dikarboksamido]dipentanodiowy,



C. kwas (2S,2'S)-2,2'-[(4<sup>5</sup>S)-4<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>-diamino-4<sup>4</sup>,4<sup>6</sup>,5<sup>4</sup>-triokso-4<sup>1</sup>,4<sup>4</sup>,4<sup>6</sup>,4<sup>7</sup>,5<sup>4</sup>,5<sup>7</sup>-heksahydro-4<sup>5</sup>H,5<sup>1</sup>H-4(5,5),5(6,5)-dipirolo[2,3-d]pirymidyno-1,8(1)-dibenzenooktafano-1<sup>4</sup>,8<sup>4</sup>-dikarboksamido]dipentanodiowy,



- D. kwas (2S)-2-[(4S)-4-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,7-dihydro-1H-pirol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etylo]benzamido]-4-karboksybutanamido]pentanodiowy,



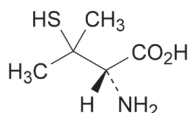
- E. kwas (2R)-2-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,7-dihydro-1H-pirol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etylo]benzamido]pentanodiowy.

07/2021:0566

## PENICILLAMINUM

### Penicylamina

*Penicillamine; Pénicillamine*



$C_5H_{11}NO_2S$   
[52-67-5]

m.cz. 149,2

#### DEFINICJA

Kwas (2S)-2-amino-3-metylo-3-sulfanylobutanowy.

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

#### WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

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

#### TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B, D.

Tożsamość druga: A, C, D.

- A. Rozpuścić 0,5 g substancji badanej w mieszaninie 0,5 mL kwasu solnego OD i 4 mL ciepłego acetonu OD, ochłodzić w wodzie z lodem i zapoczątkować krystalizację przez potarcie ściany probówki szklaną pałeczką. Wytrąca się biały osad. Przesączyć używając próżni, przemyć osad acetonem OD i osuszyć przez odsysanie. Roztwór osadu (10 g/L) jest prawoskrętny.

- B. Obejrzeć chromatogramy otrzymane w badaniu zanieczyszczenia A.

Wyniki: pik główny na chromatogramie roztworu badanego wykazuje czas retencji i wielkość zgodną z pikiem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

- C. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 10 mg substancji badanej w 4 mL wody OD.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 10 mg penicylaminy CSP w 4 mL wody OD.

Płytki: płytka TLC z żelą krzemionkowym G OD.

Faza ruchoma: lodowaty kwas octowy OD, woda OD, butanol OD (18:18:72 V/V/V).

Naniesienie: 2  $\mu$ L.

Rozwijanie: na odległość 10 cm.

Suszenie: 5–10 min w temp. 100–105°C.

Detekcja: 5–10 min poddawać działaniu par jodu.

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

- D. Rozpuścić 40 mg substancji badanej w 4 mL wody OD i dodać 2 mL roztworu kwasu fosforowolframowego OD. Pozostać 5 min. Powstaje niebieskie zabarwienie.

#### BADANIA

**Roztwór S.** Rozpuścić 2,5 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25 mL.

**Wygląd roztworu.** Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż intensywność roztworu 6 w szeregu roztworów porównawczych w zakresie najbardziej odpowiedniego zabarwienia (2.2.2, metoda II).

**pH** (2.2.3): od 4,5 do 5,5.

Uzupełnić 1 mL roztworu S wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD do 10 mL.

**Skreślność optyczna właściwa** (2.2.7): od –65,0 do –61,0 (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

Rozpuścić 0,500 g substancji badanej w roztworze wodorotlenku sodu OD (40 g/L) i uzupełnić takim samym roztworem do 10,0 mL.

**Substancje absorbujące w nadfiolecie:** nie więcej niż 0,5% kwasu peniloinowego.

Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL. Absorbancja (2.2.25) roztworu przy 268 nm nie jest większa niż 0,07.

**Zanieczyszczenie A.** Chromatografia cieczowa (2.2.29). Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

**Roztwór badany.** Rozpuścić 40,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL.

**Roztwór porównawczy (a).** Rozpuścić 40 mg penicylaminy CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10 mL.

**Roztwór porównawczy (b).** Rozpuścić 20,0 mg disiarczku penicylaminy CSP (zanieczyszczenie A) w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu fazą ruchomą do 20,0 mL.

**Roztwór porównawczy (c).** Rozpuścić 40 mg substancji badanej w roztworze porównawczym (b) i uzupełnić takim samym roztworem do 10 mL.

**Kolumna:**

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktylosililowymi OD (10  $\mu$ m).

**Faza ruchoma:** roztwór zawierający 0,1 g/L edetynianu sodu OD i 2 g/L kwasu metanosulfonowego OD.

**Szybkość przepływu:** 1,7 mL/min.

**Detekcja:** spektrofotometr przy 220 nm.

**Wprowadzenie:** 20  $\mu$ L.

**Czas analizy:** 2-krotność czasu retencji penicylaminy.

**Identyfikacja zanieczyszczeń:** do identyfikacji piku zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

**Retencja względna** w porównaniu z penicylaminą (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie A = ok. 1,8.

**Przydatność układu:** roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami penicylaminy i zanieczyszczenia A.

**Wartość graniczna:**

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego piku na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (1%).