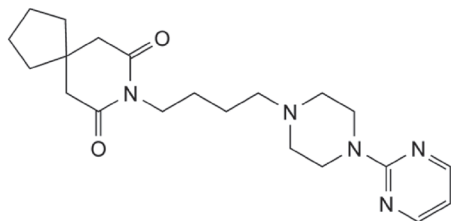


01/2008:1711  
zmieniona (6.0)**BUSPIRONI HYDROCHLORIDUM****Buspironu chlorowodorek***Buspirone hydrochloride; Buspirone (chlorhydrate de)* $C_{21}H_{32}ClN_5O_2$   
[33386-08-2]

m.cz. 422,0

**DEFINICJA**

8-[4-[4-(Pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]-8-aza-spiro[4.5]dekano-7,9-dionu chlorowodorek.

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

**WŁAŚCIWOŚCI**

**Wygląd:** biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

**Rozpuszczalność:** substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie i w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w acetonie.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

**TOŻSAMOŚĆ**

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

**Porównanie:** chlorowodorek buspironu CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w metanolu OD, odparować do sucha na łaźni wodnej i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

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

**BADANIA**

**Substancje pokrewne.** Chromatografia cieczowa (2.2.29).

**Roztwór badany.** Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej A i uzupełnić fazą ruchomą A do 25,0 mL.

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

**Roztwór porównawczy (b).** Rozpuścić zawartość fiołki z buspironem do przydatności układu CSP (zawierającym zanieczyszczenia E, G, J, L i N) w 2,0 mL fazy ruchomej A i 10 min poddać ultradźwiękom.

**Kolumna:**

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 µm);
- temperatura: 40°C.

**Faza ruchoma:**

- faza ruchoma A: mieszać 950 objętości roztworu zawierającego 6,8 g/L diwodorofosforanu potasu OD i 0,93 g/L jednowodnego heksanosulfonianu sodu OD, uprzednio doprowadzonego kwasem fosforowym OD do pH 3,4 i 50 objętości acetonitrylu OD1;
- faza ruchoma B: mieszać 250 objętości roztworu zawierającego 3,4 g/L diwodorofosforanu potasu OD i 3,52 g/L jednowodnego heksanosulfonianu sodu OD, uprzednio doprowa-

dzanego kwasem fosforowym OD do pH 2,2 i 750 objętości acetonitrylu OD1,

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 6	90	10
6 – 34	90 → 42	10 → 58
34 – 45	42	58
45 – 55	42 → 0	58 → 100
55 – 56	0 → 100	100 → 0
56 – 60	100	0
60 – 61	100 → 90	0 → 10

**Szybkość przepływu:** 1 mL/min.

**Detekcja:** spektrofotometr o zmiennej długości fali o możliwości pomiaru przy 240 nm i 210 nm.

**Wprowadzenie:** 20 µL.

**Identyfikacja zanieczyszczeń:** do identyfikacji pików zanieczyszczeń E, G, J, L i N użyć chromatogramu dostarczonego z buspironem do przydatności układu CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

**Retencja względna przy 240 nm** w porównaniu z buspironem (czas retencji = ok. 25 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,2; zanieczyszczenie B = ok. 0,3; zanieczyszczenie C = ok. 0,6; zanieczyszczenie D = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 0,8; zanieczyszczenie F = ok. 0,9; zanieczyszczenie G = ok. 1,05; zanieczyszczenie H = ok. 1,1; zanieczyszczenie I = ok. 1,2; zanieczyszczenie J = ok. 1,5.

**Retencja względna przy 210 nm** w porównaniu z buspironem (czas retencji = ok. 25 min): zanieczyszczenie K = ok. 0,6; zanieczyszczenie L = ok. 1,7; zanieczyszczenie M = ok. 1,8; zanieczyszczenie N = ok. 1,9.

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

- **stosunek maksimum do minimum przy 240 nm:** nie mniej niż 5,0, gdzie  $H_p$  = wysokość powyżej linii podstawowej pik zanieczyszczenia G, a  $H_i$  = wysokość powyżej linii podstawowej najniższego punktu krzywej oddzielającej ten pik od pik buspironu;
- **rozdzielczość przy 210 nm:** nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia L i zanieczyszczenia N;
- otrzymane chromatogramy są zgodne z chromatogramami dostarczonymi z buspironem do przydatności układu CSP.

**Wartości graniczne:** spektrofotometr przy 240 nm:

- **współczynnik korekcyjny:** dla obliczenia zawartości, powierzchnię pik zanieczyszczenia J pomnożyć przez 2;
- **zanieczyszczenie E:** nie więcej niż 3-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,3%);
- **zanieczyszczenie J:** nie więcej niż 2-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- **każde inne zanieczyszczenie:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 4-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,4%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,5-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

**Wartości graniczne:** spektrofotometr przy 210 nm:

- **zanieczyszczenie K:** nie więcej niż powierzchnia pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- **każde inne wymywane zanieczyszczenie o retencji względnej większej niż 1,6:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- **suma zanieczyszczeń:** nie więcej niż 2-krotność powierzchni pik głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);

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

**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 10 mL *lodowatego kwasu octowego OD* i dodać 50 mL *bezwodnika kwasu octowego OD*. Miareczkować *kwasem nadchlorowym* (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

1 mL *kwasu nadchlorowego* (0,1 mol/L) RM odpowiada 21,10 mg chlorowodoru buspironu ( $C_{21}H_{32}ClN_5O_2$ ).

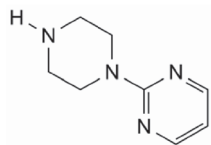
#### PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

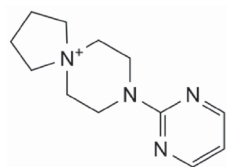
#### ZANIECZYSZCZENIA

*Zanieczyszczenia indywidualnie określone*: E, J, K.

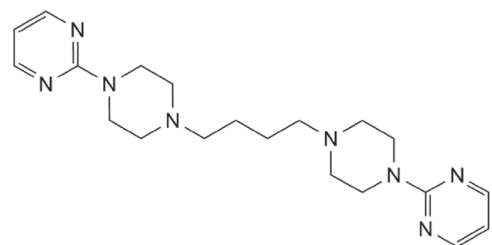
*Inne wykrywalne zanieczyszczenia* (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślonych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora 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, F, G, H, I, L, M, N.



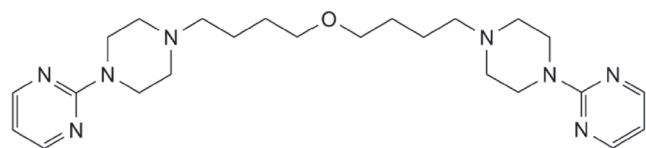
A. 2-(piperazin-1-yl)pyrimidyna,



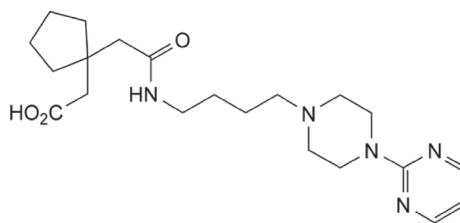
B. 8-(pyrimidin-2-yl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]dekan,



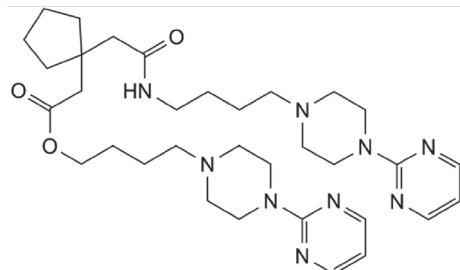
C. 2,2'-(butano-1,4-diylbis(piperazyno-1,4-diyl))-dipirymidyna,



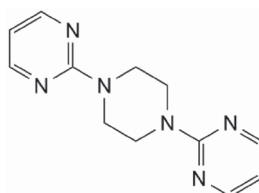
D. 2,2'-(oksybis[butano-1,4-diyl(piperazyno-1,4-diyl)])-dipirymidyna,



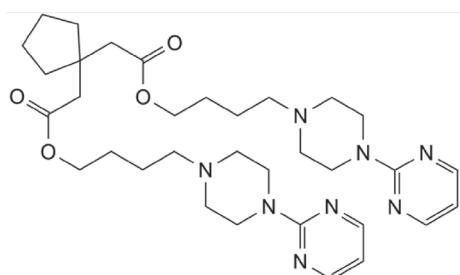
E. kwas [1-[2-okso-2-[[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]-butylo]amino]etylo]cyklopentyl]octowy,



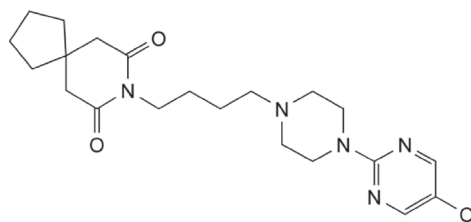
F. 4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylu [1-[2-okso-2-[[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]-amino]etylo]cyklopentyl]octan,



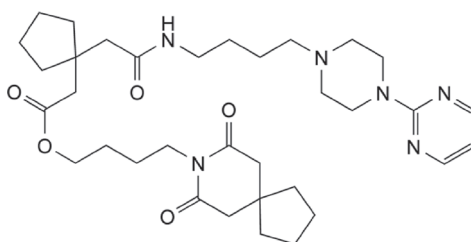
G. 2,2'-(piperazyno-1,4-diyl)dipirymidyna,



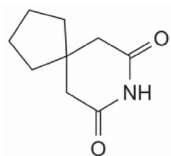
H. bis[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylu] (cyklopentano-1,1-diyl)diocan,



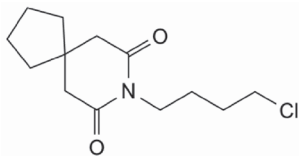
I. 8-[4-[4-(5-chloropirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylu]-8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dion,



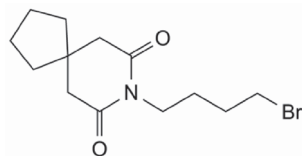
J. 4-(7,9-diokso-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylo)butylu [1-[2-okso-2-[[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo]butylo]amino]etylo]cyklopentyl]octan,



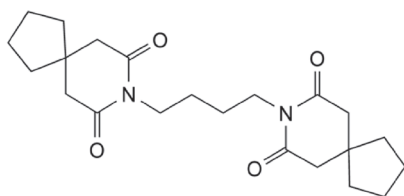
K. 8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dion,



L. 8-(4-chlorobutyl)-8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dion,



M. 8-(4-bromobutyl)-8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dion,



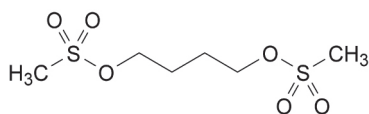
N. 8,8'-(butano-1,4-diyl)bis(8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dion).

01/2008:0542

## BUSULFANUM

## Busulfan

Busulfan\*

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>  
[55-98-1]

m.cz. 246,3

## DEFINICJA

Butano-1,4-dyłu di(metanosulfonian).

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

## WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w acetonie i w acetonitrylu, bardzo trudno rozpuszczalna w etanolu (96%).

\* Jednobrzmiąca nazwa angielska i francuska.

Temperatura topnienia: ok. 116°C.

## TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A.

Tożsamość druga: B, C, D.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: busulfan CSP.

B. Chromatografia cienkowarstwowa (2.2.27).

Roztwór badany. Rozpuścić 20 mg substancji badanej w 2 mL acetonu OD.

Roztwór porównawczy. Rozpuścić 20 mg busulfanu CSP w 2 mL acetonu OD.

Płytki: płytka TLC z żelalem krzemionkowym G OD.

Faza ruchoma: aceton OD, toluen OD (50:50 V/V).

Naniesienie: 5 µL.

Rozwijanie: na odległość 15 cm.

Suszenie: w strumieniu ciepłego powietrza.

Detekcja: spryskać roztworem aldehydu anyżowego OD i ogrzać w temp. 120°C.

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

C. Do 0,1 g substancji badanej dodać 5 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM. Ogrzewać do uzyskania przezroczystego roztworu. Pozostawić do ochłodzenia. Do 2 mL roztworu dodać 0,1 mL roztworu nadmanganianu potasu OD. Roztwór zmienia zabarwienie z purpurowego przez fioletowe do niebieskiego, a na końcu do zielonego. Przesączyć i dodać 1 mL amoniakalnego roztworu azotanu srebra OD. Wytrąca się osad.

D. Do 0,1 g substancji badanej dodać 0,1 g azotanu potasu OD i 0,25 g wodorotlenku sodu OD, zmieszać, i ogrzać do stopienia. Pozostawić do ochłodzenia i rozpuścić pozostałość w 5 mL wody OD. Doprowadzić rozcieńczonym kwasem solnym OD do pH 1–2. Roztwór wykazuje reakcję (a) na siarczany (2.3.1).

## BADANIA

Wygląd roztworu. Roztwór jest przezroczysty (2.2.1), a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego B<sub>7</sub> (2.2.2, metoda II).

Rozpuścić 0,25 g substancji badanej w 20 mL acetonitrylu OD, uzupełnić wodą OD do 25 mL i natychmiast badać.

Kwasowość. Rozpuścić, ogrzewając, 0,20 g substancji badanej w 50 mL bezwodnego etanolu OD. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Do zmiany zabarwienia wskaźnika zużywa się nie więcej niż 0,05 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 2,0%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w próżni w temp. 60°C.

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

## ZAWARTOŚĆ

Do 0,250 g substancji badanej dodać 50 mL wody OD. Wstrząsnąć. Utrzymywać 30 min we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną i, jeżeli to konieczne, uzupełnić do początkowej objętości wodą OD. Pozostawić do ochłodzenia. Używając 0,3 mL roztworu fenoloftaleiny OD jako wskaźnika, miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do różowego zabarwienia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 12,32 mg busulfanu (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>).

## PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła.