

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g de DL-méthionine dans de l'eau R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'eau R.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de DL-méthionine SCR dans de l'eau R et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'eau R.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 20 volumes d'acide acétique glacial R, de 20 volumes d'eau R et de 60 volumes de butanol R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvériser de la solution de ninhydrine R. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Chlorures. Dissolvez 0,25 g de DL-méthionine dans 35 mL d'eau R. Ajoutez 5 mL d'acide nitrique dilué R et 10 mL de solution de nitrate d'argent R2. Laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. La solution n'est pas plus fortement opalescente qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 10 mL de solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R et de 25 mL d'eau R. Examinez les tubes latéralement sur fond noir (200 ppm).

Sulfates (2.4.13). Dissolvez 1,0 g de DL-méthionine dans 20 mL d'eau distillée R en chauffant à 60 °C. Refroidissez à 10 °C puis filtrez. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des sulfates (200 ppm).

Perte à la dessiccation (2.2.32). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de DL-méthionine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (2.4.14). Déterminé sur 1,0 g de DL-méthionine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g de DL-méthionine dans 3 mL d'acide formique anhydre R. Ajoutez 30 mL d'acide acétique anhydre R. Titrez immédiatement après dissolution par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 14,92 mg de C₅H₁₁NO₂S.

CONSERVATION

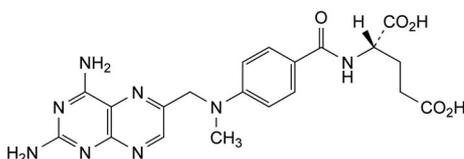
A l'abri de la lumière.



01/2017:0560

MÉTHOTREXATE

Methotrexatum



C₂₀H₂₂N₈O₅
[59-05-2]

M_r 454,4

DÉFINITION

Acide (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthyl-amino]benzoyl]amino]pentanedioïque.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou orange, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. Le méthotrexate se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

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

Comparaison : méthotrexate SCR.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40,0 mg de méthotrexate dans un mélange de 0,5 mL d'ammoniaque diluée R1 et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg de méthotrexate dans un mélange de 0,5 mL d'ammoniaque diluée R1 et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de méthotrexate SCR dans un mélange de 0,5 mL d'ammoniaque diluée R1 et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de méthotrexate, 5 mg d'acide 4-aminofolique R (impureté B), 5 mg d'impureté C de méthotrexate SCR, 5 mg d'impureté D de méthotrexate SCR et 5 mg d'impureté E de méthotrexate SCR dans un mélange de 0,5 mL d'ammoniaque diluée R1 et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 8 mg de méthotrexate pour identification des pics SCR (contenant les impuretés H et I) dans un mélange de 0,1 mL d'ammoniaque diluée R1 et de 1 mL de phase mobile A puis complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

- dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

- phase mobile A : mélangez 5 volumes d'acétonitrile pour chromatographie R et 95 volumes d'une solution de phosphate monosodique anhydre R à 3,4 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec une solution d'hydroxyde de sodium R à 42 g/L ;
- phase mobile B : mélangez 50 volumes d'acétonitrile pour chromatographie R et 50 volumes d'une solution de phosphate monosodique anhydre R à 3,4 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec une solution d'hydroxyde de sodium R à 42 g/L ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 10	100	0
10 - 20	100 → 95	0 → 5
20 - 28	95 → 50	5 → 50
28 - 37	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le méthotrexate pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés H et I ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C et E.

Rétention relative par rapport au méthotrexate (temps de rétention = environ 18 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,4 ; impureté I = environ 1,5 ; impureté H = environ 1,6.

Conformité du système :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et C, et au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au méthotrexate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d), et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés I et H dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e). Si la résolution entre l'impureté D et le méthotrexate n'est pas conforme, augmentez le débit pour satisfaire à l'exigence.

Limites :

- facteurs de correction : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,8 ; impureté I = 1,4 ;
- impureté C : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
- impuretés B, E : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
- impuretés H, I : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ;
- somme des impuretés autres que B, C et E : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
- limite d'exclusion : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,03 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de méthotrexate dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg de méthotrexate pour conformité du système SCR (contenant l'impureté F) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- dimensions : l = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,

- phase stationnaire : albumine bovine R greffée sur du gel de silice pour chromatographie R (7 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile : ajoutez 500 mL d'une solution de phosphate disodique anhydre R à 7,1 g/L à 600 mL d'une solution de phosphate monosodique monohydraté R à 6,9 g/L et mélangez. Ajustez à pH 6,9 avec de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R. A 920 mL de ce mélange, ajoutez 80 mL de propanol R.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 302 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport au méthotrexate (temps de rétention = environ 4 min) : impureté F = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus au méthotrexate et à l'impureté F.

Limite :

- impureté F : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3,0 pour cent).

Eau (2.5.12) : au maximum 13,0 pour cent, déterminé sur 0,10 g de méthotrexate.

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

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en C₂₀H₂₂N₈O₅ en tenant compte de la teneur assignée du méthotrexate SCR.

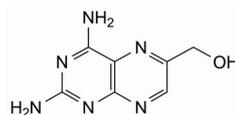
CONSERVATION

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

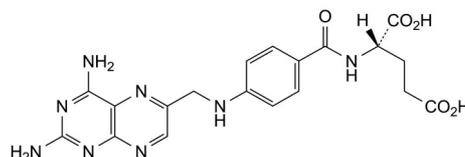
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, E, F, H, I.

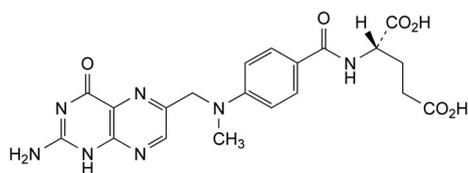
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : A, D, G, J, K, L.



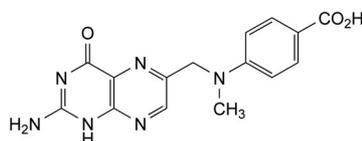
A. (2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthanol,



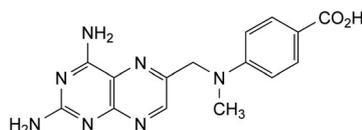
B. acide (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]-amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 4-aminofolique, aminoptéridine),



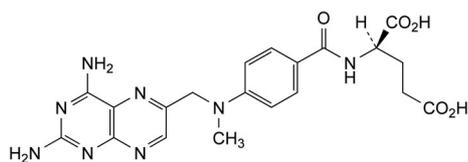
C. acide (2S)-2-[[4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide N-méthylfolique, méthoptérine),



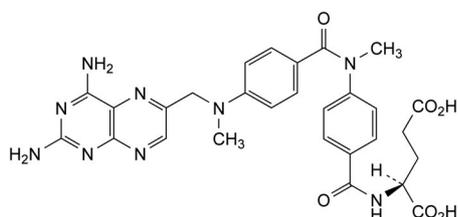
D. acide 4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoïque (acide N¹⁰-méthylptéroïque),



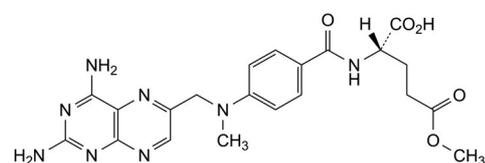
E. acide 4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoïque (acide 4-amino-N¹⁰-méthylptéroïque, APA),



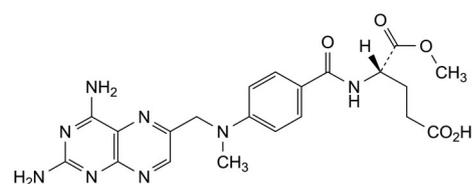
F. acide (2R)-2-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque ((R)-méthotrexate),



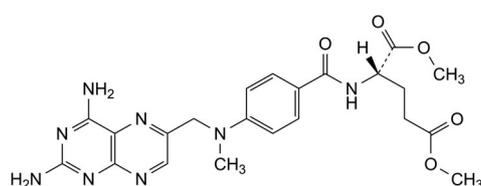
G. acide (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque,



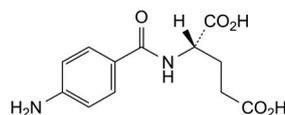
H. acide (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]-5-méthoxy-5-oxopentanoïque (ester 5-méthyle de méthotrexate),



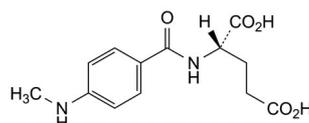
I. acide (4S)-4-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]-5-méthoxy-5-oxopentanoïque (ester 1-méthyle de méthotrexate),



J. (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioate de diméthyle (ester diméthyle de méthotrexate),



K. acide (2S)-2-[[4-aminobenzoyl]amino]pentanedioïque,



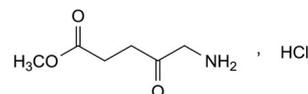
L. acide (2S)-2-[[4-(méthylamino)benzoyl]amino]pentanedioïque.

01/2022:3073



MÉTHYLAMINOLÉVULINATE (CHLORHYDRATE DE)

Methylaminolaevulinati hydrochloridum



C₆H₁₂ClNO₃
[79416-27-6]

M_r 181,6

DÉFINITION

Chlorhydrate de 5-amino-4-oxopentanoate de méthyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'heptane.

IDENTIFICATION

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

Comparaison : chlorhydrate de méthylaminolévulinate SCR.

B. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de méthylaminolévulinate dans 5 mL d'eau R. La solution donne la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de méthylaminolévulinate dans de l'eau R et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 22,0 mg de dichlorhydrate de 1,3-diaminopropan-2-one monohydraté R (impureté A) dans de l'eau R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'eau R.