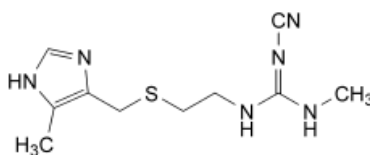


01/2010:0756  
javított 6.8**CIMETIDINUM**

## Cimetidin

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S  
[51481-61-9]M<sub>r</sub> 252,3

## DEFINÍCIÓ

2-Ciano-1-metil-3-[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etil]guanidin.*Tartalom:* 98,5–101,5% (száritott anyagra).

## SAJÁTSÁGOK

*Küllem:* fehér vagy csaknem fehér por.*Oldékonyság:* vízben kevésbé oldódik; etanolban (96%) oldódik; diklórmetánban gyakorlatilag nem oldódik. Híg ásványi savak oldják.

Polimorfíára hajlamos (5.9).

## AZONOSÍTÁS

*Első azonosítás:* B.*Második azonosítás:* A, C.

A. Olvadáspont (2.2.14): 139–144 °C.

A vizsgálandó anyagot szükség esetén *R* 2-propanolban feloldjuk, az oldatot szárazra párologtatjuk, és az olvadáspontot újra meghatározzuk.

B. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

*Összehasonlítás:* CRS cimetidinnel.

Amennyiben a szilárd anyagok spektrumai között eltérés mutatkozik, a vizsgálandó anyagot és a referenciaanyagot *R 2-propanol*-ban külön-külön oldjuk, az oldatokat szárazra párologtatjuk és a maradékokból új spektrumokat veszünk fel.

C. Vékonyréteg-kromatográfia (2.2.27).

*Vizsgálati oldat.* 10 mg vizsgálandó anyagot *R metanol*-al 10 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat.* 10 mg CRS cimetidint *R metanol*-al 10 ml-re oldunk.

*Lemez:* *R VRK szilikagél GF<sub>254</sub>* lemez.

*Kifejlesztőszer:* *R tömény ammónia-oldat* – *R metanol* – *R etil-acetát* (15+20+65 V/V).

*Felvitel:* 5 µl.

*Kifejlesztés:* a lemezmagasság háromnegyedéig.

*Szárítás:* hideg levegőáramban.

*Előhívás:* a lemezt a maximális kontraszt eléréséig jódgőztérbe helyezük, majd a kromatogramokat 254 nm-es ultraibolya fényben értékeljük.

*Értékelés:* a vizsgálati oldat kromatogramjának főfoltja – helyét és méretét tekintve – egyezték meg az összehasonlító oldat kromatogramjának főfoltjával.

## VIZSGÁLATOK

**Az oldat külleme.** Az oldat tiszta legyen (2.2.1). Színe nem lehet erősebb, mint az S<sub>5</sub> szín-mértékoldaté (2.2.2, II. módszer).

A vizsgálathoz 3,0 g anyagot 12 ml *I M sósav*-ban oldunk és az oldatot *R vízzel* 20 ml-re hígítjuk.

**Rokon vegyületek.** Folyadékkromatográfia (2.2.29).

*Vizsgálati oldat.* 20 mg vizsgálandó anyagot az A-mozgófázissal 50,0 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat (a).* 1,0 ml vizsgálati oldatot az A-mozgófázissal 100,0 ml-re hígítunk. Ezen oldat 2,0 ml-ét az A-mozgófázissal 10,0 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat (b).* CRS rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt cimetidin (amely B-, C-, D-, E-, G- és H-szennyezőt tartalmaz) egy üvegcséjének tartalmát az A-mozgófázis 1,0 ml-ében oldjuk.

Összehasonlító oldat (c). 4 mg CRS csúcsazonosításra szánt cimetidint (amely F-szennyezőt tartalmaz) az A-mozgófázissal 10,0 ml-re oldunk.

Oszlop:

- méretei:  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm;
- állófázis: R kromatográfias célra szánt, utókezelt, oktadecilszililezett szilikagél (5  $\mu$ m).

A-mozgófázis: 0,4 térfogatrész R dietilamint és R nátrium-hexánszulfonát 1,1 g/l töménységű oldatának 780 térfogatrészét elegyítjük. Az így kapott oldat pH-ját R tömény foszforsavval 2,8-re beállítjuk, majd az oldatot 250 térfogatrész R2 metanollal elegyítjük;

B-mozgófázis: R2 metanol;

Idő (perc)	A-mozgófázis (%V/V)	B-mozgófázis (%V/V)
0 – 60	100	0
60 – 65	100 → 90	0 → 10
65 – 120	90	10

Áramlási sebesség: 1,1 ml/perc.

Detektálás: spektrofotométerrel, 220 nm-en.

Injektálás: 50  $\mu$ l.

Szennyezők azonosítása: a B-, C-, D-, E-, G- és H-szennyező csúcsát a CRS rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt cimetidinhez mellékelt kromatogram és a b) összehasonlító oldat kromatogramjának felhasználásával azonosítjuk; az F-szennyező csúcsát a CRS csúcsazonosításra szánt cimetidinhez mellékelt kromatogram és c) összehasonlító oldat kromatogramjának felhasználásával azonosítjuk.

Relatív retenciók a cimetidinre (retenciós ideje kb.18 perc) vonatkoztatva: G-szennyező kb. 0,2; E-szennyező kb. 0,4; D-szennyező kb. 1,5; C-szennyező kb. 1,6; B-szennyező kb. 2,0; H-szennyező kb. 2,3; F-szennyező kb. 4,6.

Rendszeralkalmasság: b) összehasonlító oldat:

- csúcsfelbontás: legalább 1,5, a D-szennyező és a C-szennyező között.

Követelmények:

- korrekciós faktorok: a szennyezők mennyiségének számításához csúcsterületüket a következő korrekciós tényezőkkel szorozzuk: C-szennyező 2,5; D-szennyező 3,3; E-szennyező 0,7; G-szennyező 0,6;
- B-, C-, D-, E-, F-, G- és H-szennyező: csúcsterületük egyenként nem lehet nagyobb, mint az a) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területe (0,2%);

- *egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezők:* csúcsterületük egyenként nem lehet nagyobb, mint az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének fele (0,10%);
- *szennyezők összesen:* csúcsterületük összege nem lehet nagyobb, mint az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének 5-szöröse (1,0%);
- *elhanyagolási határ:* az *a*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének negyedrésze (0,05%).

**Nehézfémek (2.4.8/C):** legfeljebb 20 ppm.

Az anyag 1,0 g-ját vizsgáljuk. Az összehasonlító oldatot 2 ml *R ólom mértékoldattal (10 ppm Pb)* készítjük.

**Szárítási veszteség (2.2.32):** legfeljebb 0,5%. Az anyag 1,000 g-ját szárítószekrényben 105 °C-on szárítjuk.

**Szulfáthamu (2.4.14):** legfeljebb 0,2%. Az anyag 1,0 g-ját vizsgáljuk.

## TARTALMI MEGHATÁROZÁS

Az anyag 0,200 g-ját 60 ml *R vízmentes ecetsavban* oldjuk, majd az oldatot, potenciometriás végpontjelzést alkalmazva (2.2.20), *0,1 M perklórsav-mérőoldattal* titráljuk.

1 ml *0,1 M perklórsav-mérőoldattal* 25,23 mg C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S egyenértékű.

## ELTARTÁS

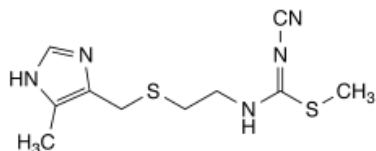
Fénytől védve.

## SZENNYEZŐK

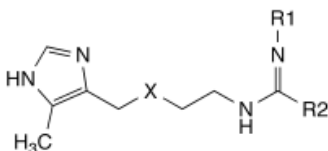
*Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyezők: B, C, D, E, F, G, H.*

*Egyéb kimutatható szennyezők* (a következő szennyezők a cikkely valamelyik vizsgálatával kimutathatók, ha bizonyos határon felüli mennyiségben vannak jelen. Határértéküket az egyéb/egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezőkre vonatkozó általános követelmény és/vagy a *Gyógyszeranyagok (2034)* általános cikkely előírásai határozzák meg. Ezért ezeket a szennyezőket nem szükséges a megfelelés bizonyítása céljából

azonosítani. Lásd még a *Gyógyszeranyagok szennyezésvizsgálata (5.10)* című általános fejezetet): *A,I,J*.



A. metil-[3-ciano-1-[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etil]karbamimidotioát],

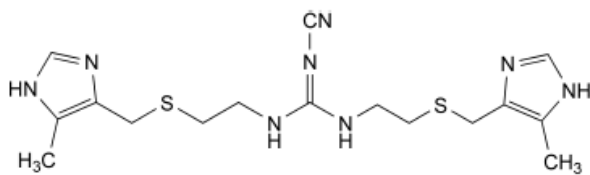


B. R1 = CN, R2 = O-CH<sub>3</sub>, X = S: metil-[3-ciano-1-[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etil]karbamimidát],

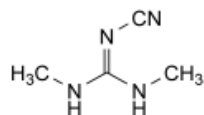
C. R1 = CO-NH<sub>2</sub>, R2 = NH-CH<sub>3</sub>, X = S: *N*-[(metilamino)-[[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etil]amino]metilidén]karbamid,

D. R1 = H, R2 = NH-CH<sub>3</sub>, X = S: 1-metil-3-[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etil]guanidin,

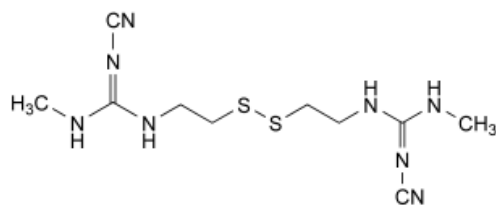
E. R1 = CN, R2 = NH-CH<sub>3</sub>, X = SO: 2-ciano-1-metil-3-[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metánszulfanil]etil]guanidin,



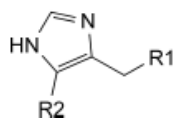
F. 2-ciano-1,3-bisz[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etil]guanidin,



G. 2-ciano-1,3-dimetilguanidin,



H. 1,1'-(diszulfándiildietilén)bisz(2-ciano-3-metilguanidin),



I. R1 = OH, R2 = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: (5-etil-1*H*-imidazol-4-il)metanol,

J. R1 = S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>: 2-[[5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]szulfanil]etánamin.