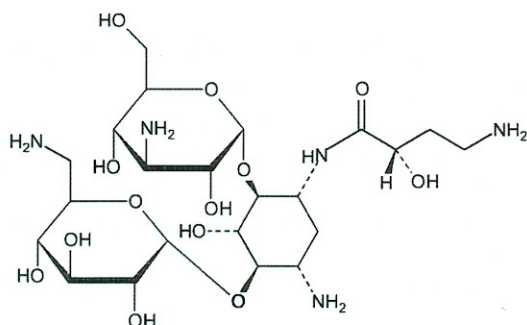


AMIKACINUM

8.2:1289

Amikacin

 $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ M_r 585,62

CAS 37517-28-5

DEFINICE

Je to 6-*O*-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamin.

Antibiotikum získané z kanamycinu A.

Semisyntetický produkt odvozený z fermentačního produktu.

Obsah. 96,5 % až 102,5 % sloučeniny $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ (bezvodá látka).

VLASTNOSTI

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý prášek.

Rozpustnost. Mírně rozpustný ve vodě, těžce rozpustný v methanolu, prakticky nerozpustný v acetonu a v ethanolu 96%.

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

A. Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

Porovnání. S amikacinem CRL.

B. Tenkovrstvá chromatografie (2.2.27).

Zkoušený roztok. 25 mg se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 10 ml.

Porovnávací roztok (a). 25 mg amikacinu CRL se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 10 ml.

Porovnávací roztok (b). 5 mg kanamycin-monosulfátu CRL se rozpustí v 1 ml zkoušeného roztoku a zředí se vodou R na 10 ml.

Stacionární fáze. Deska s vrstvou silikagelu pro TLC R.

Mobilní fáze. Směs objemových dílů dichlormethanu R, amoniaku R a methanolu R (25 + 30 + 40).

Nanášení. 5 μ l.

Vyvíjení. Po dráze odpovídající 3/4 desky.

Sušení. Na vzduchu.

Detekce. Postříká se ninhydrinem RS1 a 5 min se zahřívá při teplotě 110 °C.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (b):

– na chromatogramu jsou dvě zřetelně oddělené skvrny.

Hodnocení. Hlavní skvrna na chromatogramu zkoušeného roztoku odpovídá polohou, zbarvením a velikostí

hlavní skvrně na chromatogramu porovnávacího roztoku (a).

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Hodnota pH (2.2.3). 9,5 až 11,5; 0,1 g se rozpustí ve vodě prosté oxidu uhličitého R a zředí se jí na 10 ml.

Specifická optická otáčivost (2.2.7). +97 až +105 (bezvodá látka); 0,50 g se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 25,0 ml.

Příbuzné látky. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. 25 mg se rozpustí v mobilní fázi A a zředí se jí na 50,0 ml.

Porovnávací roztok (a). 1,0 ml zkoušeného roztoku se zředí mobilní fází A na 100,0 ml.

Porovnávací roztok (b). 1,0 ml porovnávacího roztoku (a) se zředí mobilní fází A na 10,0 ml.

Porovnávací roztok (c). 5 mg amikacinu pro test způsobilosti CRL (obsahuje nečistoty A, B, F a H) se rozpustí v mobilní fázi A a zředí se jí na 10 ml.

Porovnávací roztok (d). 5,0 mg amikacinu nečistoty I CRL se rozpustí v mobilní fázi A a zředí se jí na 20,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí mobilní fází A na 100,0 ml.

Kolona:

- rozměry: délka 0,25 m, vnitřní průměr 4,6 mm;
- stacionární fáze: silikagel pro chromatografii oktadecylilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R (5 μ m);
- teplota: 40 °C.

Mobilní fáze:

- mobilní fáze A: směs připravená s vodou prostou oxidu uhličitého R, která obsahuje natrium-oktansulfonát R (1,8 g/l), síran sodný bezvodý R1 (20 g/l), tetrahydrofuran R 1,4% (V/V) a dihydrogenfosforečnan draselný 0,2 mol/l RS 5% (V/V), jehož pH bylo předem upraveno kyselinou fosforečnou zředěnou RS na hodnotu 3,0, a odplyněná;
- mobilní fáze B: směs připravená s vodou prostou oxidu uhličitého R, která obsahuje natrium-oktansulfonát R (1,8 g/l), síran sodný bezvodý R1 (28 g/l), tetrahydrofuran R 1,4% (V/V) a dihydrogenfosforečnan draselný 0,2 mol/l RS 5% (V/V), jehož pH bylo předem upraveno kyselinou fosforečnou zředěnou RS na hodnotu 3,0, a odplyněná.

Čas (min)	Mobilní fáze A (% V/V)	Mobilní fáze B (% V/V)
0–3	100	0
3–38,0	100 → 30	0 → 70
38,0–38,1	30 → 0	70 → 100
38,1–68	0	100

Průtoková rychlost. 1,0 ml/min.

Roztok pro úpravu mobilní fáze za kolonou. Směs objemových dílů hydroxidu sodného prostého uhličitánů RS a předem odplyněné vody prosté oxidu uhličitého R (1 + 24).

Tato směs se bezpulzně přidává k eluátu odtékajícímu z kolony za použití polymerní směšovací spirály o objemu 375 μ l.

Průtoková rychlost roztoku pro úpravu mobilní fáze za kolonou. 0,3 ml/min.

Detekce. Pulzní ampérometrický detektor nebo ekvivalentní, se zlatou indikační elektrodou, argentchloridovou srovnávací elektrodou a ocelovou nerezovou pomocnou elektrodou, která tvoří vlastní článek, udržovaný při detekčním potenciálu +0,05 V, oxidačním potenciálu +0,75 V a redukčním potenciálu -0,15 V, s trváním pulzů podle použitého přístroje.

Nástřik. 20 μ l.

Identifikace nečistot. K identifikaci piků nečistot A, B, F a H se použije chromatogram dodávaný s amikacinem pro test způsobilosti CRL a chromatogram porovnávacího roztoku (c). K identifikaci piků nečistoty I se použije chromatogram porovnávacího roztoku (d).

Relativní retence vztažená k amikacinu (retenční čas asi 28 min). Nečistota I asi 0,13; nečistota F asi 0,92; nečistota B asi 0,95; nečistota A asi 1,62; nečistota H asi 1,95.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (c):

– *poměr výšky píku k sedlu:* nejméně 5, kde H_p je výška píku nečistoty B nad základní linií a H_s je výška nejnižšího bodu křivky oddělující tento pík od píku amikacinu nad základní linií; je-li třeba, upraví se objem tetrahydrofuranu v mobilní fázi.

Výpočet obsahů v procentech:

– pro nečistotu I se použije koncentrace nečistoty I v porovnávacím roztoku (d);
– pro nečistoty jiné než nečistota I se použije koncentrace amikacinu v porovnávacím roztoku (a).

Limity:

– *nečistoty A, B, F, H a I:* pro každou nečistotu nejvýše 0,5 %;
– *jakákoliv jiná nečistota:* pro každou nečistotu nejvýše 0,5 %;
– *celkový obsah nečistot:* nejvýše 1,5 %;
– *mez uvádění:* 0,1 %.

Voda, semimikrostanovení (2.5.12). Nejvýše 8,5 %, stanoví se s 0,200 g zkoušené látky.

Síranový popel (2.4.14). Nejvýše 0,5 %, stanoví se s 1,00 g zkoušené látky.

STANOVENÍ OBSAHU

Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. 50,0 mg se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 10,0 ml.

Porovnávací roztok. 50,0 mg amikacinu CRL se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 10,0 ml.

Kolona:

– *rozměry:* délka 0,25 m, vnitřní průměr 4,6 mm;
– *stacionární fáze:* silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R (5 μ m);
– *teplota:* 40 °C.

Mobilní fáze. Směs připravená s vodou prostou oxidu uhličitého R, která obsahuje natrium-oktansulfonát R (1,8 g/l), síran sodný bezvodý R1 (20 g/l), acetonitril R1 5,8% (V/V) a dihydrogenfosforečnan draselný 0,2 mol/l RS 5% (V/V),

jehož pH bylo předem upraveno kyselinou fosforečnou zředěnou RS na hodnotu 3,0, a odplyněná.

Průtoková rychlost. 1,0 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 200 nm.

Nástřik. 20 μ l.

Doba záznamu. 1,3násobek retenčního času amikacinu.

Retenční čas. Amikacin asi 30 min.

Test způsobilosti, porovnávací roztok:

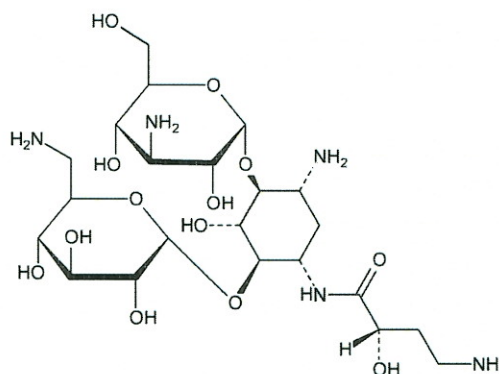
– *faktor symetrie:* nejvýše 1,5 pro pik amikacinu; je-li třeba, upraví se množství acetonitrilu R1 v mobilní fázi; pokud je retenční čas příliš krátký, může se objevit rozštěpení píku;
– *opakovatelnost:* relativní směrodatná odchylka je nejvýše 1,5 % po šesti nástřicích.

Obsah $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ v procentech se vypočítá za použití deklarovaného obsahu amikacinu CRL.

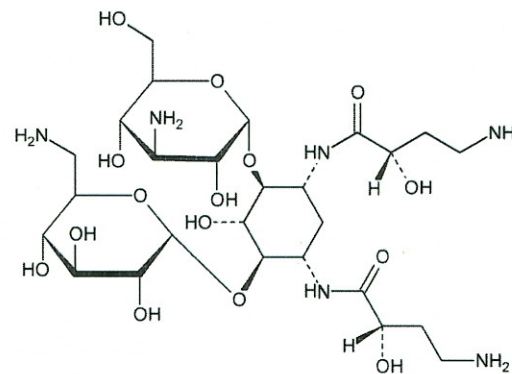
NEČISTOTY

Specifikované nečistoty: A, B, F, H a I.

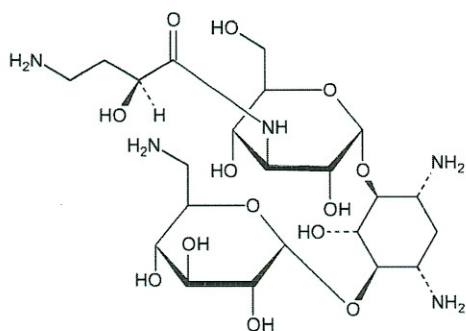
Jiné detekovatelné nečistoty (následující látky by mohly, pokud jsou přítomny v dostatečném množství, být detekovány některou ze zkoušek uvedených v článku; jsou limitovány obecným kritériem přijatelnosti pro jiné/nеспециfikované nečistoty a/nebo obecným článkem *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034); k prokázání shody není proto nutné tyto nečistoty identifikovat, viz též 5.10 *Kontrola nečistot v látkách pro farmaceutické použití*): C, D, E a G.



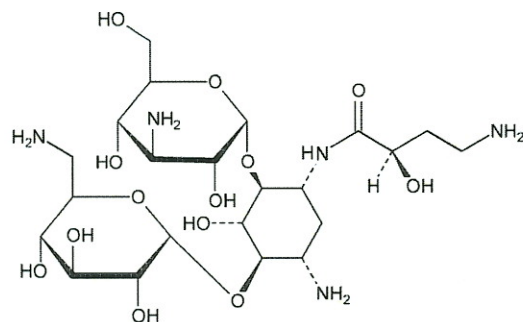
A. 4-O-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-6-O-(6-amino-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-L-streptamin,



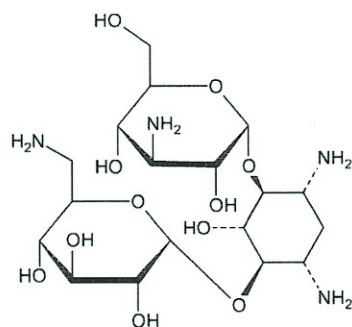
B. 4-O-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-6-O-(6-amino-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-1,3-N-bis[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-L-streptamin,



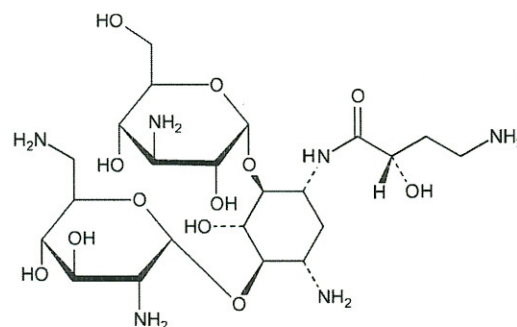
C. 4-*O*-(6-amino-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-6-*O*-(3-[[[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]amino]-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl]-2-deoxy-D-streptamin,



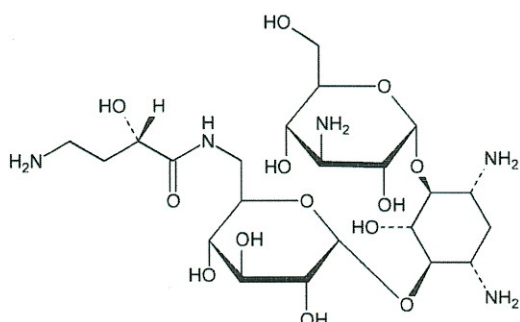
G. 6-*O*-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-1-*N*-[(2*R*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamin,



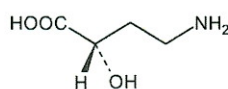
D. 6-*O*-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-2-deoxy-D-streptamin (kanamycin),



H. 6-*O*-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-di-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-2-deoxy-D-streptamin,



E. 4-*O*-(3-amino-3-deoxy- α -D-glukopyranosyl)-6-*O*-(6-[[[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]amino]-6-deoxy- α -D-glukopyranosyl]-2-deoxy-L-streptamin,

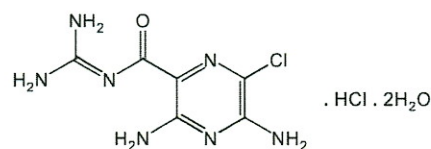


I. kyselina (2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanová.

AMILORIDI HYDROCHLORIDUM DIHYDRICUM

8.6:0651

Amilorid-hydrochlorid dihydrát



$C_6H_9Cl_2N_7O \cdot 2H_2O$ M_r 302,12 CAS 17440-83-4
 M_r bezvodého 266,09

DEFINICE

Je to dihydrát 3,5-diamino-6-chlór-*N*-(diaminomethyliden)-pyrazin-2-karboxamid-hydrochloridu.

Obsah. 98,0 % až 101,0 % sloučeniny $C_6H_9Cl_2N_7O$ (bezvodá látka).

VLASTNOSTI

Vzhled. Světle žlutý nebo zelenožlutý prášek