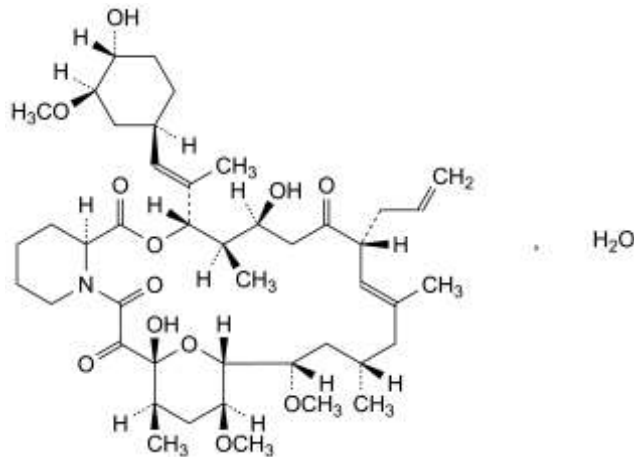


01/2018:2244

TACROLIMUSUM MONOHYDRICUM

Takrolimusz-monohidrát



$C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$
[109581-93-3]

M_r 822

DEFINÍCIÓ

(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(prop-2-én-1-il)-3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron monohidrát.

A *Streptomyces tsukubaensis* bizonyos törzseinek tenyésztésével állítják elő.

Tartalom: takrolimusz, takrolimusz-I és takrolimusz-II összesen: 97,0–102,0% (vízmentes anyagra).

SAJÁTSÁGOK

Küllem: fehér vagy csaknem fehér, kristályos por.

Oldékonyság: vízben gyakorlatilag nem oldódik; etanolban (96%) oldódik; heptánban gyakorlatilag nem oldódik.

AZONOSÍTÁS

Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

Összehasonlítás: CRS takrolimusz-monohidrátal.

VIZSGÁLATOK

Az oldat külleme. Az oldat tiszta legyen (2.2.1). Színe nem lehet erősebb, mint a ZS₇ szín-mértékkoldaté (2.2.2, II. módszer).

A vizsgálathoz 0,20 g anyagot *R etanollal* (96%) 20,0 ml-re oldunk.

Rokon vegyületek. Folyadékkromatográfia (2.2.29). A vizsgálatot fénytől védett helyen végezzük. Felhasználás előtt mind a vizsgálati oldatot, mind az összehasonlító oldatokat 3 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni.

Oldószerkelet: *R víz* – *R acetonitril* (30+70 V/V).

Vizsgáló oldat. 30,0 mg vizsgálandó anyagot az oldószerkelettel 10,0 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (a). 30,0 mg *CRS takrolimusz-monohidrátot* az oldószerkelettel 10,0 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (b). 3,0 mg *CRS rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt takrolimuszt* (amely A-szennyezőt is tartalmaz) az oldószerkelettel 1,0 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (c). A vizsgálati oldat 1,0 ml-ét az oldószerkelettel 100,0 ml-re hígítjuk. Ezen oldat 1,0 ml-ét az oldószerkelettel 10,0 ml-re hígítjuk.

Oszlop:

- *méretei:* $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$;
- *állófázis:* *R kromatográfias célra szánt, utókezelt, oktadecilszililezett szilikagél* (3 μm);
- *hőmérséklet:* 60 °C.

Mozgófázis:

- *A-mozgófázis:* *R 1,1-dimetil-etil-metil-éter* (19 térfogatrész) és *R kromatográfias célra szánt acetonitril* (81 térfogatrész) elegye – *R tömény foszforsav* 0,04% V/V-os oldata (20+80 V/V);
- *B-mozgófázis:* *R tömény foszforsav* 0,04% V/V-os oldata – *R 1,1-dimetil-etil-metil-éter* (19 térfogatrész) és *R kromatográfias célra szánt acetonitril* (81 térfogatrész) elegye (20+80 V/V).

Idő (perc)	A-mozgófázis (%V/V)	B-mozgófázis (%V/V)
0 - 30	72	28
30 - 53	72 → 15	28 → 85

Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc.

Detektálás: spektrofotométerrel, 220 nm-en.

Automata mintaadagoló: 4 °C-ra beállítva.

Injektálás: 20 μl ; vizsgálati oldat, valamint *b)* és *c)* összehasonlító oldat.

Szennyezők azonosítása: az A-szennyező azonosítására a *CRS rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt takrolimuszhoz* mellékelt kromatogramot és a *b)* összehasonlító oldat kromatogramját használjuk.

Relatív retenciók a takrolimuszra (retenciósideje kb. 24 perc) vonatkoztatva: takrolimusz-I kb. 0,5-nél széles csúcs; B-szennyező kb. 0,5-nél éles csúcs; takrolimusz-II kb. 0,6; A-szennyező kb. 0,9.

Rendszeralkalmasság: *b)* összehasonlító oldat:

- *csúcsfelbontás:* legalább 3,0, az A-szennyező és a takrolimusz között.

Integrálás: a B-szennyezőnek megfelelő csúcsot, amely együtt eluálódik a takrolimusz-I-gyel, tangenciálisan leválasztva kell integrálni. A takrolimusz-I-nek megfelelő, integrált csúcsterületnek meg kell őriznie a Gauss-görbe alakját.

Százalékos mennyiségek kiszámítása:

- valamennyi szennyező esetében a *c)* összehasonlító oldat takrolimusz-koncentrációját vesszük figyelembe.

Követelmények:

- *A*-szennyező: legfeljebb 0,5%;
- *egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezők*: egyenként legfeljebb 0,15%;
- *összes szennyező*: legfeljebb 1,0%;
- *jelentési határérték*: 0,05%; sem a takrolimusz-I, sem a takrolimusz-II csúcsát nem vesszük figyelembe.

Víztartalom (2.5.12): 1,5–4,0%. 0,250 g anyagot vizsgálunk.

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

TARTALMI MEGHATÁROZÁS

Folyadékkromatográfia (2.2.29) a "Rokon vegyületek" vizsgálat előirata szerint, a következő módosítással.

Injektálás: vizsgálati oldat és *a*) összehasonlító oldat.

Az összes takrolimusz, a takrolimusz-I és a takrolimusz-II százalékos mennyiségét a *CRS takrolimusz-monohidrát* deklarált tartalma alapján számítjuk ki.

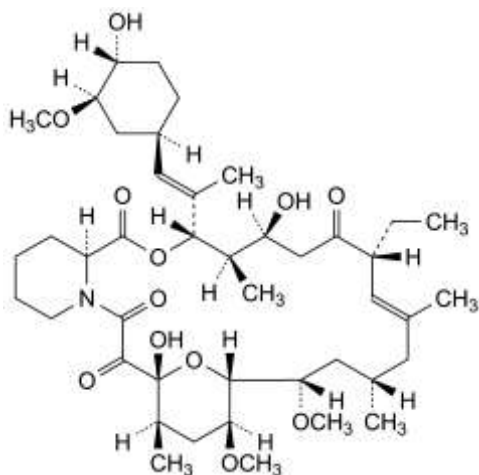
ELTARTÁS

Légmentesen záró tartályban. Amennyiben az anyag steril, a tartály is steril és garanciazáras legyen.

SZENNYEZŐK

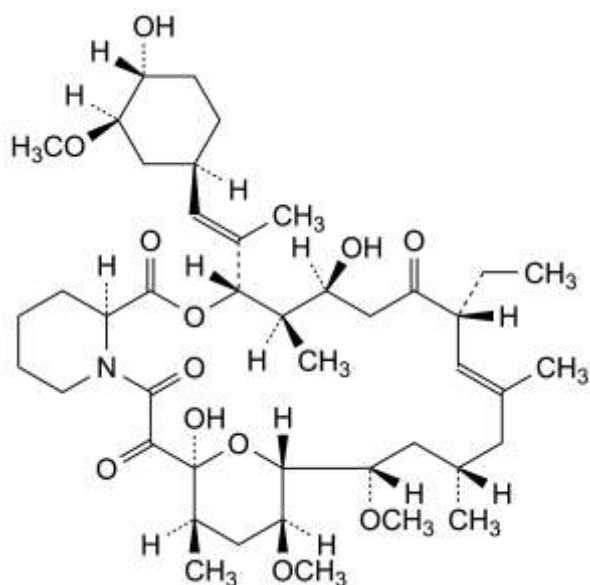
Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyező: *A*.

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) című 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): *B, C, D, E, H, I*.

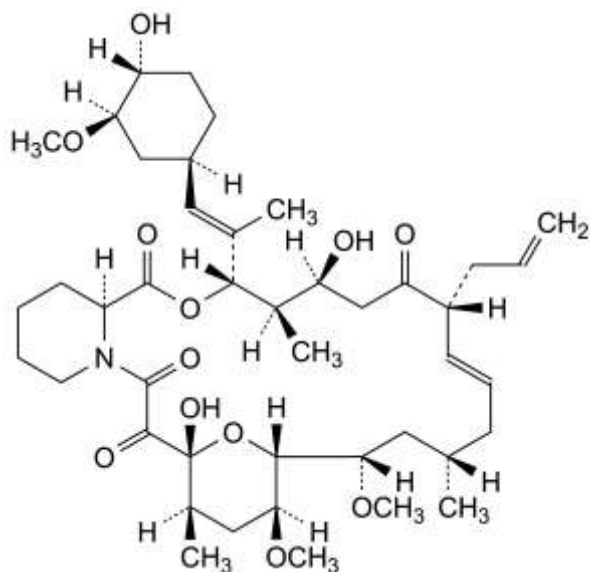


A (3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)8-etil-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-

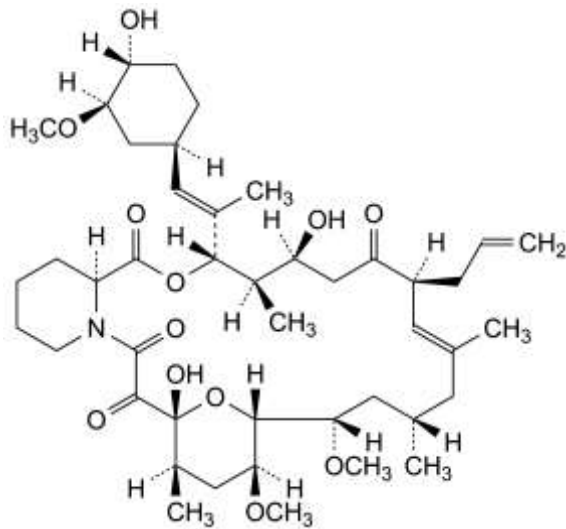
3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron,



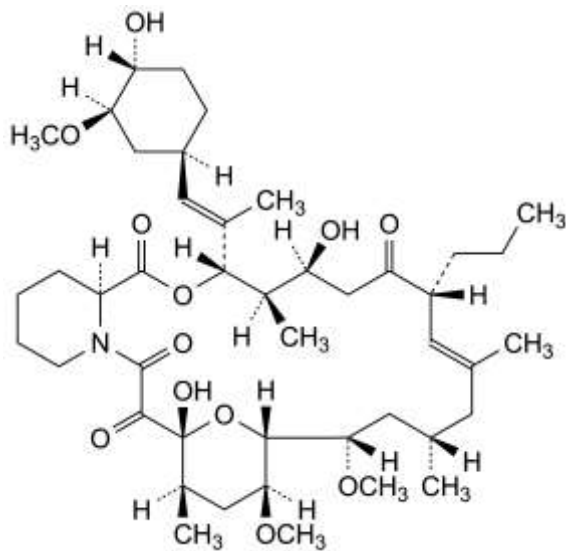
B. (3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*S*,26*aS*)-8-etil-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron,



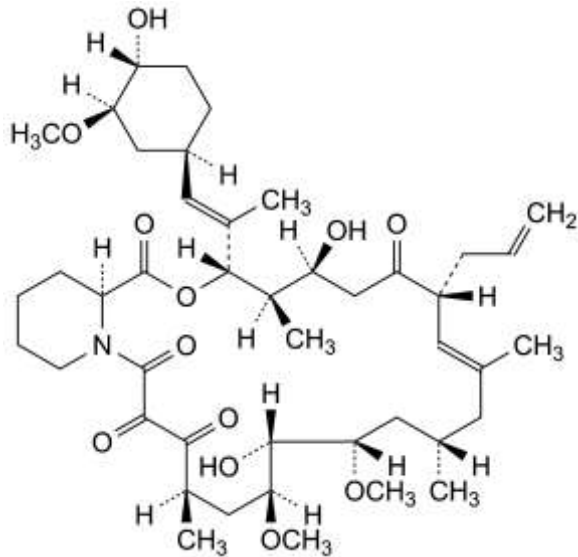
C. (3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,12,18-trimetil-8-(prop-2-én-1-il)3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron,



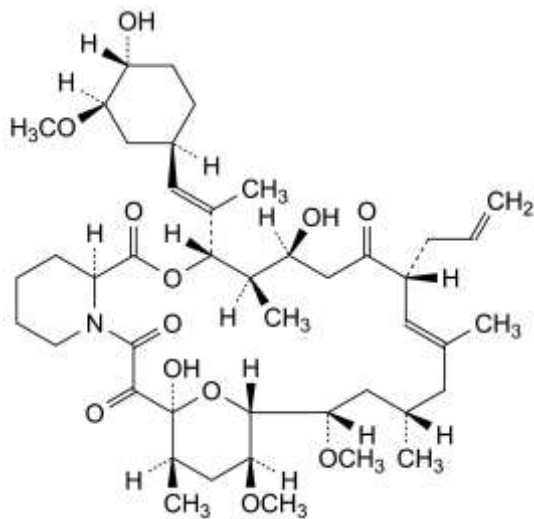
- D. (3*S*,4*R*,5*S*,8*S*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoksi-4,10,12,18-tetrametil-8-(prop-2-én-1-il)3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron,



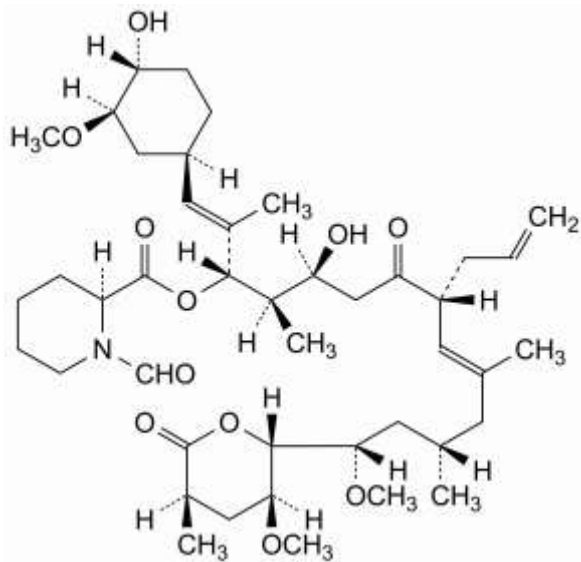
- E. (3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoksi-4,10,12,18-tetrametil-8-propil-3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron,



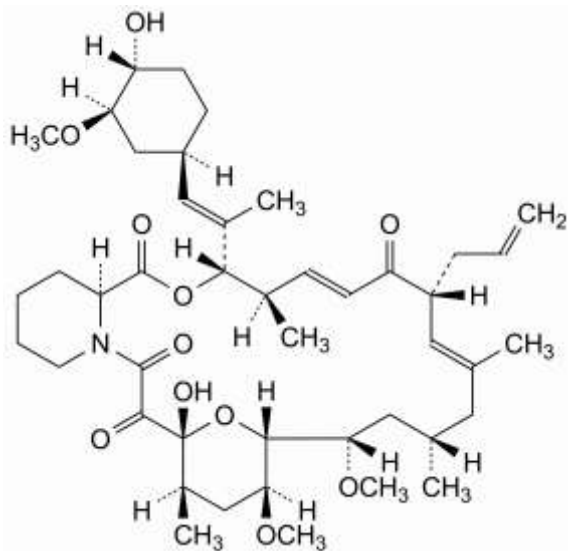
- F. (3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-5,15-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-prop-2-én-1-il-3,4,5,6,11,12,13,14,15,16,17,18,24,25,26,26*a*-hexadekahidro-7*H*-pirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,19,20,21(23*H*)-pentón, (takrolimusz-I),



- G. (3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*S*,26*aS*)-5,19-dihidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(prop-2-én-1-il)3,4,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-oktadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron (takrolimusz-II),



- H. (1*E*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*)-5-hidroxi-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]-14-metoxi-14-[(2*R*,3*S*,5*R*)-3-metoxi-5-metil-6-oxoxán-2-yl]-2,4,10,12-tetrametil-7-oxo-8-(prop-2-én-1-il)tetradeka-1,9-dién-3-il(2*S*)-1-formilpiperidin-2-karboxilát,



- I. (3*S*,4*R*,5*E*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-19-hidroxi-3-[(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciklohexil]prop-1-én-2-il]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(prop-2-én-1-il)-3,4,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-hexadekahidro-7*H*-15,19-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciklotrikozín-1,7,20,21(23*H*)-tetron.