

АБАКАВІРУ ТА ЛАМІВУДИНУ ТАБЛЕТКИ

Abacaviri et Lamivudini tabulettae

ABACAVIR AND LAMIVUDINE TABLETS

Абакавіру таблетки містять абакавіру сульфат і ламівудин. Вони можуть бути вкриті оболонкою.

Лікарський засіб має відповідати вимогам загальної статті «Таблетки» та наведеним нижче вимогам.

Вміст абакавіру ($C_{14}H_{18}N_6O$) в таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

Вміст ламівудину ($C_8H_{11}N_3O_3S$) в таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.2 г абакавіру, додають 50 мл води Р, струшують і фільтрують.

Розчин порівняння (а). Готують розчин ФСЗ абакавіру сульфату або abacavir sulfate ВРСRS у воді Р з концентрацією 2.3 мг/мл абакавіру сульфату.

Розчин порівняння (б). Готують розчин ФСЗ ламівудину або lamivudine ВРСRS у воді Р з концентрацією 1.0 мг/мл ламівудину.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю F_{254} Р.

Рухома фаза: оцтова кислота льодяна Р – метанол Р – метиленхлорид Р (3:10:90).

Нанесення: 10 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 12 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: переглядають негайно в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Придатність хроматографічної системи: випробовуваний розчин: — на хроматограмі мають виявлятися дві чітко розділені плями.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися дві основні плями на рівні основних плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) і (б), відповідні їм за розміром і забарвленням.

В. Переглядають хроматограми, одержані при кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основних піків має відповідати часу утримування піків абакавіру та ламівудину на хроматограмах розчинів порівняння (а) і (б) відповідно.

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: 0.1 М розчин хлористоводневої кислоти, 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання – 75 об/хв.

Час розчинення: 45 хв.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки».

Випробовуваний розчин. Використовують фільтрат.

Розчин порівняння (а). Готують розчин, що містить ФСЗ абакавіру сульфату або abacavir sulfate RS і ФСЗ ламівудину або lamivudine ВРСRS у розчиннику А, описаному у випробуванні «Супровідні домішки», з концентрацією абакавіру та ламівудину, близькою до очікуваної концентрації випробовуваного розчину.

Розчин порівняння (б). Готують, як зазначено у випробуванні «Супровідні домішки» для розчину порівняння (с).

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

- одержана хроматограма має бути подібна до хроматограми, що додається до lamivudine impurity standard ВРСRS; відносне утримування абакавіру до ламівудину становить близько 2.6;
- ступінь розділення: не менше 2.0 між піками ламівудину домішки В та ламівудину.

Нормування: не менше 75 % (Q) від номінального вмісту $C_{14}H_{18}N_6O$; не менше 75 % (Q) від номінального вмісту $C_8H_{11}N_3O_3S$.

Однорідність дозованих одиниць (2.9.40). Витримують вимоги.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчинник А. 1.9 г амонію ацетату Р розчиняють у 900 мл води Р доводять рН до 3.9 оцтовою кислотою льодяною Р, доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл.

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.1 г абакавіру, додають 60 мл розчинника А, витримують в ультразвуковій бані протягом 30 хв, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і фільтрують. 2.0 мл одержаного розчину доводять тим самим розчинником до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчинником А до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять розчинником до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (с). Готують розчин, що містить 0.1 мг/мл lamivudine impurity standard ВРСRS і 0.16 мг/мл ФСЗ абакавіру сульфату або abacavir sulfate RS у розчиннику А.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р (5 мкм);

— температура: 30 °С.

Рухома фаза:

— рухома фаза А: розчин 1.93 г/л амонію ацетату Р, рН якого доведено до 3.9 оцтовою кислотою льодяною Р;

— рухома фаза В: метанол Р;

— рухома фаза С: ацетонітрил Р;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Рухома фаза С (% об/об)
0–15	95	5	0
15–30	95 → 70	5 → 30	0
30–38	70	30	0
38–60	70 → 0	30 → 0	0 → 100
60–65	0	0	100
65–66	0 → 95	0 → 5	100 → 0
66–75	95	5	0

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 270 нм.

Інжекція: 10 мкл.

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму, що додається до lamivudine impurity standard ВРСRS, і хроматограму розчину порівняння (с) для ідентифікації піків названих домішок ламівудину.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (с):

— одержана хроматограма має бути подібна до хроматограми, що додається до lamivudine impurity standard ВРСRS; відносне утримування абакавіру до ламівудину становить близько 2.6;

— ступінь розділення: не менше 2.0 між піками ламівудину домішки В та ламівудину.

Нормування:

— ламівудину домішка А: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка ламівудину домішки А не має перевищувати 1.5 площі піка ламівудину на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.3 %);

— будь-яка інша домішка: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати 2 площі піка абакавіру на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %);

— сума домішок: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 2.2 площі піка абакавіру на хроматограмі розчину порівняння (а) (2.2 %);

— не враховують: піки, площа яких не перевищує площі піка абакавіру на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки».

Випробовуваний розчин. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.2 г абакавіру, поміщеної у мірну колбу темного скла, додають 60 мл розчинника А, описаного у випробуванні «Супровідні домішки», витримують в ультразвуковій бані протягом 30 хв, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і фільтрують. 2.0 мл одержаного розчину доводять тим самим розчинником до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). Готують розчин ФСЗ абакавіру сульфату або abacavir sulfate ВРСRS у розчиннику А з концентрацією 0.046 мг/мл абакавіру сульфату.

Розчин порівняння (b). Готують розчин ФСЗ ламівудину або lamivudine ВРСRS у розчиннику А з концентрацією 0.02 мг/мл ламівудину.

Розчин порівняння (с). Готують, як зазначено у випробуванні «Супровідні домішки» для розчину порівняння (с).

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (с):

— одержана хроматограма має бути подібна до хроматограми, що додається до lamivudine impurity standard ВРСRS; відносне утримування абакавіру до ламівудину становить близько 2.6;

— ступінь розділення: не менше 2.0 між піками ламівудину домішки В та ламівудину.

Розраховують вміст $C_{14}H_{18}N_6O$ в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із заявленого вмісту $C_{14}H_{18}N_6O$ у ФСЗ абакавіру сульфату або abacavir sulfate ВРСRS і вміст $C_8H_{11}N_3O_3S$ в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із заявленого вмісту $C_8H_{11}N_3O_3S$ у ФСЗ ламівудину або lamivudine ВРСRS.

ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії Abacavir Sulfate і Lamivudine Європейської Фармакопеї.

Монографію розроблено на основі монографії Abacavir and Lamivudine Tablets Британської Фармакопеї.