

КЛАРИТРОМІЦИНУ ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ОБОЛОНКОЮ

Clarithromycini tabulettae obductae

CLARITHROMYCIN TABLETS COATED

Кларитроміцину таблетки, вкриті оболонкою, містять кларитроміцин.

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

Вміст кларитроміцину (C₃₈H₆₉NO₁₃) в таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Підготування зразка: наважку порошку таблеток, еквівалентну 0.5 г кларитроміцину, струшують з 10 мл води Р і екстрагують 20 мл дихлорметану Р. Нижній дихлорметановий шар відокремлюють і центрифугують. Надосадову рідину фільтрують крізь фільтр зі скловолокна, фільтрат упарюють насухо і залишок сушать у вакуумі при кімнатній температурі протягом 2 год.

Відповідність: спектру ФСЗ кларитроміцину.

В. Переглядають хроматограми, одержані при кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення* (2.9.3).

Середовище розчинення: суміш 1000 об'ємів розчину 13.61 г/л натрію ацетату Р і 300 об'ємів розчину, приготованого таким чином: 5.7 мл оцтової кислоти льодяної Р доводять до об'єму 1000.0 мл; доводять рН суміші до 5.0 приготованим розчином оцтової кислоти льодяної Р, 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання — 50 об/хв.

Час розчинення: 45 хв.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Випробовуваний розчин. Готують розведенням аліквоти фільтрату рухомою фазою до одержання розчину з очікуваною концентрацією 0.11 мг/мл кларитроміцину.

Розчин порівняння (а). Готують розчин ФСЗ кларитроміцину або clarithromycin BPCRS у рухомій фазі з концентрацією 0.11 мг/мл кларитроміцину.

Розчин порівняння (б). Готують розчин ФСЗ кларитроміцину або clarithromycin BPCRS і або clarithromycin impurity E BPCRS у рухомій фазі з концентрацією 0.11 мг/мл кожного.

Колонка:

- розмір: 0.15 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний, ендкепований Р (5 мкм);
- температура: 50 °С.

Рухома фаза: розчин 9.12 г/л калію дигідрофосфату Р — метанол Р (35:65), доводять рН до 4.0 фосфорною кислотою Р.

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

Інжекція: 50 мкл.

Час утримування: кларитроміцину — близько 4 хв, кларитроміцину домішки Е — близько 6 хв.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

— ступінь розділення: не менше 2.0 між двома основними піками.

Нормування: не менше 75 % (Q) від номінального вмісту C₃₈H₆₉NO₁₃.

Однорідність дозованих одиниць (2.9.40). Витримують вимоги.

Супровідні домішки.* Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. Наважку порошку таблеток, еквівалентну 75 мг кларитроміцину, диспергують у 40 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р1 і води Р, витримують в ультразвуковій бані, доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р1 і води Р до об'єму 50.0 мл і фільтрують крізь фільтр зі скловолокна, а потім крізь шприцевий фільтр із діаметром пор 0.45 мкм.

Розчин порівняння (а). 5.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р1 і води Р до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (б). 10.0 мл розчину порівняння (а) доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р1 і води Р до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (с). Готують розчин з концентрацією 1.5 мг/мл ФСЗ кларитроміцину для ідентифікації піка у суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р1 і води Р.

Колонка:

- розмір: 0.10 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р (3 мкм);

— температура: 40 °С.

Рухома фаза:

- *рухома фаза А:* розчин 4.76 г/л калію дигідрофосфату Р, рН якого доведено до 4.4 фосфорною кислотою розведеною Р або розчином 45 г/л калію гідроксиду Р, профільтрований крізь картридж для твердофазової екстракції С18;
- *рухома фаза В:* ацетонітрил Р1;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0–32	75 → 40	25 → 60
32–34	40	60
34–36	40 → 75	60 → 25
36–42	75	25

Швидкість рухомої фази: 1.1 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 205 нм.

Інжекція: 10 мкл.

Відносний час утримування до кларитроміцину (час утримування кларитроміцину близько 11 хв): домішки І – близько 0.38; домішки А – близько 0.42; домішки J – близько 0.63; домішки L – близько 0.74; домішки В – близько 0.79; домішки М – близько 0.81; домішки С – близько 0.89; домішки D – близько 0.96; домішки N – 1.15; домішки Е – близько 1.27; домішки F – 1.33; домішки Р – близько 1.35; домішки О – близько 1.41; домішки К – близько 1.59; домішки G – близько 1.72; домішки Н – близько 1.82.

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму, що додається до ФСЗ кларитроміцину для ідентифікації піка, і хроматограму розчину порівняння (с) для ідентифікації піків домішок G і Н.

Придатність хроматографічної системи:

- **коефіцієнт симетрії:** не більше 1.75 для піка кларитроміцину на хроматограмі розчину порівняння (а);
- **відношення «пик/западина»:** не менше 3.0, де H_p – висота над базовою лінією піка домішки D; H_v – висота над базовою лінією найнижчої точки хроматограми між піком домішки D і піком кларитроміцину на хроматограмі розчину порівняння (с);
- хроматограма розчину порівняння (с) має бути подібна до хроматограми, що додається до ФСЗ кларитроміцину для ідентифікації піка.

Нормування:

- **поправкові коефіцієнти:** для розрахунку вмісту домішок G і Н площі піків зазначених домішок множать на поправковий коефіцієнт, що становить: для домішки G – 0.27, для домішки Н – 0.15;
- **будь-яка домішка:** на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої домішки не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %) і не більше чотирьох таких піків можуть мати площу,

що перевищує 0.8 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.4 %);

- **сума домішок:** на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 7 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3.5 %);
- **не враховують:** піки, площа яких не перевищує 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %); не враховують піки, що елюються перед домішкою І та після домішки Н.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 6.0 %. 1.000 г порошку таблеток сушать у вакуумі при температурі 110 °С і тиску не більше 0.67 кПа протягом 3 год.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ*

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

Випробовуваний розчин. Точну наважку порошку таблеток, еквівалентну 2 г кларитроміцину, кількісно переносять за допомогою 350 мл метанолу Р_у у мірну колбу місткістю 500.0 мл, витримують в ультразвуковій бані протягом 15 хв, енергійно струшують протягом 15 хв, залишають до охолодження, доводять метанолом Р_{до} позначки, перемішують і фільтрують крізь фільтр зі скловолокна. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл і фільтрують крізь фільтр із діаметром пор 0.45 мкм.

Розчин порівняння (а). Готують розчин ФСЗ кларитроміцину або clarithromycin ВРСRS у рухомій фазі з концентрацією 0.1 мг/мл кларитроміцину.

Розчин порівняння (b). Готують розчин ФСЗ кларитроміцину або clarithromycin ВРСRS і clarithromycin impurity E ВРСRS у рухомій фазі з концентрацією по 0.1 мг/мл кожного.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

- **ступінь розділення:** не менше 2.0 між двома основними піками.

Розраховують вміст $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із заявленого вмісту $C_{38}H_{69}NO_{13}$ у ФСЗ кларитроміцину або clarithromycin ВРСRS.

ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії Clarithromycin Європейської Фармакопеї.

* Використано матеріали монографії Clarithromycin Tablets Британської Фармакопеї.

**** Використано матеріали монографії Clarithromycin
Tablets Фармакопеї США.**

ПРОЕКТ