

# МЕТОТРЕКСАТУ ТАБЛЕТКИ

## Methotrexati tabulettae

### METHOTREXATE TABLETS

Метотрексату таблетки містять метотрексат або метотрексат натрію, одержаний взаємодією метотрексату та натрію гідроксиду.

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

**Вміст метотрексату ( $C_{20}H_{22}N_8O_5$ ) в таблетці.** Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях (2.2.25).

*Випробовуваний розчин.* До наважки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг метотрексату, додають 0.1 М розчин натрію гідроксиду, струшують, доводять 0.1 М розчином натрію гідроксиду до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 М розчином натрію гідроксиду до об'єму 100.0 мл.

*Компенсаційний розчин.* 0.1 М розчин натрію гідроксиду.

*Спектральна область:* від 230 нм до 400 нм.

*Максимуми поглинання:* за довжин хвиль 258 нм, 303 нм і 371 нм.

**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

**Розпадання (2.9.1).**

Не більше 30 хв.

**Розчинення (2.9.3).**

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

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

*Час розчинення:* 45 хв.

*Випробовуваний розчин.* Готують розведенням аліквоти фільтрату 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти до одержання розчину з очікуваною концентрацією

метотрексату, близькою до концентрації розчину порівняння.

*Розчин порівняння.* Готують розчин ФСЗ метотрексату в 0.1 М розчині хлористоводневої кислоти з підхожою концентрацією метотрексату.

*Компенсаційний розчин.* 0.1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 303 нм відносно компенсаційного розчину.

*Нормування:* не менше 75 % (Q) від номінального вмісту  $C_{20}H_{22}N_8O_5$ .

**Однорідність дозованих одиниць (2.9.40).** Витримують вимоги.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* До наважки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг метотрексату, додають 70 мл рухомої фази, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл, перемішують і фільтрують крізь фільтр зі скловолокна.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 6.0 мг ФСЗ метотрексату домішки С розчиняють у 0.1 мл аміаку розчині розведеному РІ і 0.5 мл рухомої фази і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

*Розчин порівняння (c).* По 6.0 мг ФСЗ метотрексату і ФСЗ метотрексату домішки D розчиняють у 0.1 мл аміаку розчині розведеному РІ і 0.5 мл рухомої фази і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

*Колонка:*

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний, деактивований відносно основ Р (5 мкм).

*Рухома фаза:* ацетонітрил Р – цитратно-фосфатний буферний розчин (7:93). Цитратно-фосфатний буферний розчин готують таким чином: 7.8 г лимонної кислоти Р і 17.9 г динатрію гідрофосфату безводного Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл.

*Швидкість рухомої фази:* 1.2 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 265 нм.

*Інжекція:* 20 мкл.

*Час хроматографування:* у 3 рази більше часу утримування метотрексату.

*Відносне утримування* до метотрексату: домішки А — близько 0.2; домішки В — близько 0.3; домішки С — близько 0.4; домішки D — близько 0.8; домішки Е — близько 2.3.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (с):

— *ступінь розділення:* не менше 2.0 між піками домішки D і метотрексату.

*Нормування:*

— *домішка С:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки С не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3.0 %);

— *домішка В:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки В не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);

— *домішка Е:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки Е не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.3 %);

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

— *сума будь-яких інших домішок:* на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків будь-яких інших домішок не має перевищувати 5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %);

— *не враховують:* піки, площа яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.02 %).

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

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

*Випробовуваний розчин.* До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг метотрексату, додають 70 мл рухомої фази, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл, перемішують і фільтрують крізь фільтр зі скловолокна.

*Розчин порівняння (a).* Готують розчин ФСЗ метотрексату у рухомій фазі з концентрацією 0.1 мг/мл метотрексату.

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

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 302 нм.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (b):

— *ступінь розділення:* не менше 2.0 між піками домішки D і метотрексату.

Розраховують вміст  $C_{20}H_{22}N_8O_5$  в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із зазначеного вмісту  $C_{20}H_{22}N_8O_5$  у ФСЗ метотрексату.

## ДОМІШКИ

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

*Монографію розроблено на основі монографії Methotrexate Tablets Британської Фармакопеї.*