

# ВАРФАРИНУ ТАБЛЕТКИ

## Varfarini tabulettae

### WARFARIN TABLETS

Варфарину таблетки містять варфарин натрію або варфарин натрію клатрат.

Варфарину таблетки, що вироблені з варфарину натрію, не обов'язково взаємозамінні з Варфарину таблетками, що вироблені з варфарину натрію клатрату.

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

**Вміст варфарину натрію ( $C_{19}H_{15}NaO_4$ ) в таблетці.** Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** \*Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка:* наважку порошку таблеток, еквівалентну 0.10 г варфарину, струшують з 30 мл води P, додають 0.1 мл 2 M розчину кислоти хлористоводневої P, фільтрують, осад промивають водою P і сушать. Залишок обережно нагрівають з 3 мл етанолу (96 %) P і фільтрують. Фільтрат додають до 25 мл води P, яка містить 0.1 мл 2 M розчину кислоти хлористоводневої P, фільтрують, осад промивають водою P і залишок сушать при температурі 105 °С.

*Відповідність:* спектру ФСЗ варфарину натрію, якщо таблетки містять варфарин натрію або спектру ФСЗ варфарину натрію клатрату, якщо таблетки містять варфарин натрію клатрат.

**B.** 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:* розчин 6.8 г/л калію дигідрофосфату P, рН якого доведено до 6.8 0.1 M розчином натрію гідроксиду; 900 мл.

*Обладнання:* прилад 1, швидкість обертання — 100 об/хв.

*Час розчинення:* 45 хв.

*Дозована одиниця:* 3 таблетки, якщо номінальний вміст варфарину натрію в таблетці складає 2 мг або менше; 1 таблетка, якщо номінальний вміст варфарину натрію в таблетці складає більше 2 мг.

*Випробовуваний розчин.* Готують розведенням аліквоти фільтрату середовищем розчинення до одержання розчину з очікуваною концентрацією варфарину натрію.

*Компенсаційний розчин:* середовище розчинення.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють за довжин хвиль 307 нм та 360 нм відносно компенсаційного розчину. Обчислюють різницю значень оптичної густини виробовуваного розчину за довжин хвиль 307 нм та 360 нм ( $\Delta A$ ).

Розрахунок проводять, враховуючи що різниця значень питомих показників поглинання варфарину натрію ( $\Delta A^1\%_{1\text{cm}}$ ) за довжин хвиль 307 нм та 360 нм дорівнює 428.

*Нормування:* не менше 80 % (Q) від номінального вмісту  $C_{19}H_{15}NaO_4$ .

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

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

*Випробовуваний розчин.* До наважки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг варфарину натрію, додають 8 мл суміші метанол P — вода P (25:75), струшують, витримують в ультразвуковій бані, доводять тим самим розчинником до об'єму 10.0 мл і фільтрують.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю метанол P — вода P (25:75) до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять тим самим розчинником до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* Готують розчин 4-гідроксикумарину P (домішка B) та бензальацетону P (домішка C) у суміші метанол P — вода P (25:75) з концентрацією 0.02 мг/мл 4-гідроксикумарину та бензальацетону.

*Колонка:*

— розмір: 0.25 м × 4.0 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії ціано-силільний P (5 мкм).

*Рухома фаза:* оцтова кислота льодяана P — метанол P — вода P (1:15:85).

*Швидкість рухомої фази:* 1.5 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 283 нм.

*Інжекція:* 50 мкл.

*Час хроматографування:* у 2 рази більше часу утримування варфарину.

Відносно утримування до варфарину (час утримування варфарину близько 9 хв): домішки В — близько 0.4, домішки С — близько 0.6.

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

— *ступінь розділення:* не менше 3.0 між піками домішки В та домішки С.

*Нормування:*

— *поправкові коефіцієнти:* для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки В - 0.5; для домішки С - 0.4;

— *домішки В, С:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка кожної домішки не має перевищувати 1,5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.15 %);

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

— *сума будь-яких інших домішок:* на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ усіх піків будь-яких інших домішок не має перевищувати 5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);

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

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ \*

Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 5 мг варфарину, додають 50 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду, струшують протягом 15 хв, додають 50 мл розчину 2 % (об/об) *оцтової кислота льодяної Р в ацетонітрилі Р*, центрифугують протягом 10 хв. Використовують надосадову рідину.

*Розчин порівняння (a).* Готують розчин *ФСЗ варфарину натрію* або *warfarin ВРСRS* у 0.01 М розчині *натрію гідроксиду*, з концентрацією 0.1 мг/мл варфарину.

*Розчин порівняння (b).* 5.0 мл розчину порівняння (a) доводять рухомою фазою до до об'єму 10.0 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.10 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* *силікагель для хроматографії октодецилсилільний Р* (5 мкм).

*Рухома фаза:* *оцтова кислота льодяна Р — вода Р — ацетонітрил Р* (1:45:55).

*Швидкість рухомої фази:* 2.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 283 нм.

*Інжекція:* 20 мкл.

Розраховують вміст  $C_{19}H_{15}NaO_4$  в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із заявленого вмісту  $C_{19}H_{15}NaO_4$  у *ФСЗ варфарину натрію* або  $C_{19}H_{16}O_4$  *valsartan ВРСRS*.

1 мг  $C_{19}H_{16}O_4$  відповідає 1.071 мг  $C_{19}H_{15}NaO_4$ .

## ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії *Warfarin Sodium* Європейської Фармакопеї.

\* Використано матеріали монографії *Warfarin Tablets* Британської Фармакопеї.