

АЗИТРОМІЦИНУ КАПСУЛИ

Azithromycini capsulae

AZITHROMYCIN CAPSULES

Азитроміцину капсули містять азитроміцин.

Препарат має відповідати вимогам монографії «Капсули» й наведеним нижче вимогам.

Вміст азитроміцину ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$) у капсулі. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від вмісту азитроміцину, зазначеного в маркуванні.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

Підготування випробовуваного зразка. До наважки вмісту капсул, еквівалентної 0.5 г азитроміцину, додають 50 мл метиленхлориду Р, струшують і фільтрують крізь нейлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм. Фільтрат випарюють у потоці азоту Р насухо.

Відповідність: спектр ФСЗ ДФУ азитроміцину або *referens spectrum of azithromycin (RS 487)* Британської Фармакопеї.

В. Переглядають хроматограми, одержані в 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 15.6 г/л натрію дигідрофосфату Р, доведений до рН 6.0 фосфорною кислотою Р; 900 мл.

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

Час розчинення: 45 хв.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Розчинник А. Розчин 6.7 г/л дикалію гідрофосфату Р, доведений до рН 8.0 фосфорною кислотою Р, — ацетонітрил Р1 (40:60).

Випробовуваний розчин. Аліквоту фільтрату проби розводять середовищем розчинення, щоб одержати розчин з очікуваною концентрацією 0.27 мг/мл азитроміцину.

Розчин порівняння (а). Готують розчин із концентрацією 0.27 мг/мл ФСЗ азитроміцину в середовищі розчинення.

Розчин порівняння (b). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину й 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину домішки А в розчиннику А.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: вінілполімер для хроматографії октадецилсилільний Р (5 мкм)⁽¹⁾;

— температура: 40 °С.

Рухома фаза: розчин 6.7 г/л дикалію гідрофосфату Р, доведений до рН 11.0 розчином 560 г/л калію гідроксиду Р, — ацетонітрил Р1 (40:60).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

Інжекція: 20 мкл.

Час утримування азитроміцину: приблизно 10 хв.

Придатність хроматографічної системи:

— коефіцієнт симетрії: від 0.8 до 2.0 для піка азитроміцину на хроматограмі розчину порівняння (а);

— ступінь розділення: не менше 1.5 між піками домішки А й азитроміцину на хроматограмі розчину порівняння (b).

Обчислюють вміст $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ у середовищі розчинення, враховуючи заявлений вміст $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ у ФСЗ азитроміцину.

Нормування: не менше 75 % (Q) від вмісту $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, зазначеного в маркуванні.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчинник В. Розчин 1.73 г/л амонію дигідрофосфату Р, доведений до рН 10.0 аміаку розчином Р, — метанол Р1 — ацетонітрил Р1 (35:35:30).

Випробовуваний розчин. До наважки вмісту капсул, еквівалентної 0.2 г азитроміцину, додають 15 мл розчинника В, струшують, доводять тим самим розчинником до об'єму 25.0 мл і фільтрують крізь нейлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм.

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

Розчин порівняння (b). Вміст віали з ФСЗ азитроміцину для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки F, H і J) розчиняють у 1.0 мл розчинника В.

Розчин порівняння (c). Готують розчин із концентрацією 8 мг/мл ФСЗ азитроміцину для ідентифікації піка (містить домішки А, В, С, Е, F, G, I, J, L, M, N, O й Р) у розчиннику В.

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

1) Наприклад, Asahipak ODP-50.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: полімер кремнієорганічний для мас-спектрометрії аморфний, октадецилсилільний, енд-кепований Р (5 мкм)⁽²⁾;
- температура: 60 °С.

Рухома фаза:

- рухома фаза А: розчин 1.80 г/л динатрію гідрофосфату безводного Р, доведений до рН 8.9 фосфорною кислотою розведеною Р або натрію гідроксиду розчином розведеним Р;
- рухома фаза В: метанол Р1 — ацетонітрил Р1 (25:75);

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0–25	50 → 45	50 → 55
25–30	45 → 40	55 → 60
30–80	40 → 25	60 → 75
80–81	25 → 50	75 → 50
81–93	50	50

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

Інжекція: 50 мкл.

Ідентифікація домішок:

- використовують хроматограму, що додається до ФСЗ азитроміцину для ідентифікації піка (azithromycin for peak identification EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (с) для ідентифікації піків домішок А, В, С, Е, F, G, I, J, L, M, N, O й Р;
- використовують хроматограму, що додається до ФСЗ азитроміцину для перевірки придатності хроматографічної системи (azithromycin for system suitability EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (b) для ідентифікації піка домішки Н.

Відносне утримування до азитроміцину (час утримування — приблизно 45 хв): домішки L — приблизно 0.29; домішки M — приблизно 0.37; домішки E — приблизно 0.43; домішки F — приблизно 0.51; домішки D — приблизно 0.54; домішки J — приблизно 0.54; домішки I — приблизно 0.61; домішки C — приблизно 0.73; домішки N — приблизно 0.76; домішки H — приблизно 0.79; домішки A — приблизно 0.83; домішки P — приблизно 0.92; домішки O — приблизно 1.23; домішки G — приблизно 1.26; домішки B — приблизно 1.31.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

- відношення «пік/западина»: не менше 1.4, де H_p — висота піка домішки J над екстрапольованою базовою лінією; H_v — висота найнижчої точки кривої, яка розділяє пік домішки J і пік домішки F, над екстрапольованою базовою лінією.

Нормування:

2) Наприклад, XTerra MS C18.

- поправкові коефіцієнти: для розрахунку вмісту домішок F, G, H, L, M, N площу піка цих домішок на хроматограмі випробовуваного розчину множать на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки F — 0.3; домішки G — 0.2; домішки H — 0.1; домішки L — 2.3; домішки M — 0.6; домішки N — 0.7;
- домішка В: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки В не має перевищувати двох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (2.0 %);
- домішки A, C, E, F, H, I, L, M, N, O, P: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);
- сума домішок D і J: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків домішок D і J не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);
- будь-яка інша домішка: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати двох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) (0.2 %);
- сума домішок: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має перевищувати трьох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (3.0 %);
- не враховують: будь-який пік, що елюється перед домішкою L і після домішки B, і будь-який пік, площа якого не перевищує площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) (0.1 %).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у розділі «Розчинення», зі зміною.

Випробовуваний розчин. До точної наважки вмісту капсул, еквівалентної 0.5 г азитроміцину, додають 40 мл розчинника А, приготованого, як зазначено в розділі «Розчинення», струшують, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і фільтрують крізь нейлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм. 1.0 мл фільтрату доводять розчинником А до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (a). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину в розчиннику А.

Розчин порівняння (b). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину й 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину домішки А в розчиннику А.

Інжекція: 10 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

- ступінь розділення: не менше 1.5 між піками домішки А й азитроміцину.

Обчислюють вміст $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ у капсулі, у перерахунку на середню масу вмісту капсули, враховуючи заявлений вміст $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ у *ФСЗ азитроміцину*.

ДОМІШКИ

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

*Монографію розроблено на основі монографії *Azithromycin Capsules* Британської Фармакопеї.*