

АЗИТРОМІЦИНУ ОЧНІ КРАПЛІ

Azithromycini guttae ophthalmicae

AZITHROMYCIN EYE DROPS

Азитроміцину очні краплі є стерильним розчином азитроміцину в підходящому середовищі.

Препарат має відповідати вимогам монографії «Очні краплі» й наведеним нижче вимогам.

Вміст азитроміцину (C₃₈H₇₂N₂O₁₂). Не менше 90.0 % 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 очних крапель, еквівалентної 0.1 г азитроміцину, додають 10 мл етанолу Р, перемішують і відстоюють. Етанольний шар випарюють у потоці азоту Р насухо. Залишок промивають 10 мл гексану Р, потім 50 мл гексану Р і сушать на повітрі 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

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. Наважку очних крапель розводять, якщо потрібно, сумішшю метиленхлорид Р – метанол Р (20:80), щоб одержати розчин із концентрацією 8 мг/мл азитроміцину.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю метиленхлорид Р – метанол Р (20:80) до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (б). Вміст віали з ФСЗ азитроміцину для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки F, H і J) розчиняють у 1.0 мл суміші метиленхлорид Р – метанол Р (20:80).

Розчин порівняння (с). Готують розчин із концентрацією 8 мг/мл ФСЗ азитроміцину для ідентифікації піка (містить домішки A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O й P) у суміші метиленхлорид Р – метанол Р (20:80).

Розчин порівняння (д). 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять сумішшю метиленхлорид Р – метанол Р (20:80) до об'єму 10.0 мл.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* полімер кремнієорганічний для мас-спектрометрії аморфний, октадецилсилільний, ендкепований Р (5 мкм)⁽¹⁾;

— 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 A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O й P;

— використовують хроматограму, що додається до ФСЗ азитроміцину для перевірки придатності хроматографічної системи (azithromycin for system suitability EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (б) для ідентифікації піка домішки H.

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 (б):

— *відношення «пік/западина»:* не менше 1.4, де H_p — висота піка домішки J над екстрапольованою базовою лінією; H_v — висота найнижчої точки

1) Наприклад, XTerra MS C18.

кривої, яка розділяє пік домішки J і пік домішки F, над екстрапольованою базовою лінією.

Нормування:

- *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 (а) (2.0 %);
- *домішки А, С, Е, 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 (а) (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 (а) (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 (а) (3.0 %);
- *не враховують*: будь-який пік, що елюється перед домішкою L і після домішки В, 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).

Випробовуваний розчин. Точну наважку очних крапель розводять сумішшю метиленхлорид Р — метанол Р (20:80), щоб одержати розчин із концентрацією 0.5 мг/мл азитроміцину.

Розчин порівняння (а). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину в суміші метиленхлорид Р — метанол Р (20:80).

Розчин порівняння (b). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину й 0.5 мг/мл ФСЗ азитроміцину домішки А в суміші метиленхлорид Р — метанол Р (20:80).

Колонка:

- *розмір*: 0.25 м × 4.6 мм;
- *нерухома фаза*: вінілполімер для хроматографії октадецилсилільний Р (5 мкм)⁽²⁾;
- *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: 10 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

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

Обчислюють вміст $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в очних краплях, 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 Eye Drops Британської Фармакопеї.

2) Наприклад, Asahipak ODP-50.