**Урсодезоксихолевая кислота,**

**суспензия для приема внутрь ФС**

**Урсодезоксихолевая кислота,**

**суспензия для приема внутрь**

**Acidum ursodeoxycholicum,**

**suspensio ad usum peroralem Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат урсодезоксихолевая кислота, суспензия для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» и ниже приведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества урсодезоксихолевой кислоты C24H40O4.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суспензии».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты(раздел «Количественное определение»).

Седиментационная устойчивость. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение не менее 2 мин (ОФС «Суспензии»).

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

**pH**. От 3,8 до 5,2 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Динамическая вязкость.** От 25 до 60 мПа∙с (ОФС «Вязкость»).

**Относительная плотность**. От 1,040 до 1,149  (ОФС «Плотность», Метод 1).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ледяная уксусная кислота – толуол – циклогексан – ацетон 1:20:38:41.

*Раствор для детектирования*. В химический стакан вместимостью 100 мл помещают 2,0 г фосфорномолибденовой кислоты, прибавляют 40 мл ледяной уксусной кислоты, при перемешивании прибавляют 2,0 мл серной кислоты концентрированной.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объем суспензии, соответствующий около 50 мг урсодезоксихолевой кислоты, прибавляют 8 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты, растворяют в 3 мл метанола и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца холевой кислоты*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца холевой кислоты, растворяют в 30 мл метанола и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объем раствора метанолом до метки. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца урсохолевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца урсохолевой кислоты, растворяют в 30 мл метанола, перемешивают и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объем раствора метанолом до метки. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца литохолевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца литохолевой кислоты, растворяют в 30 мл метанола и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и, доводят объём раствора метанолом до метки. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца хенодезоксихолевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца хенодезоксихолевой кислоты, растворяют в 30 мл метанола и доводят объём раствора метанолом до метки. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца хенодезоксихолевой кислоты, растворяют в 1 мл раствора стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты, перемешивают и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора, растворов стандартных образцов - урсодезоксихолевой кислоты, холевой кислоты, урсохолевой кислоты, литохолевой кислоты,хенодезоксихолевой кислоты. Пластинку с нанесенными пробами сушат в струе холодного воздуха в течение 30 минут, помещают в хроматографическую камеру с подвижной фазой и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдёт около 80-90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в струе холодного воздуха в течение 10 мин, затем опрыскивают проявляющим реагентом и нагревают при температуре 105-120° С до появления синих зон адсорбции на более светлом фоне. После нагревания пластинку просматривают при дневном освещении. Идентифицируют основную зону адсорбции урсодезоксихолевой кислоты с помощью раствора стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты.

Дополнительные зоны адсорбции, соответствующие кислотам холевой, урсохолевой, литохолевой и хенодезоксихолевой на хроматограмме испытуемого раствора идентифицируют с помощью растворов стандартных образцов (холевой кислоты, урсохолевой кислоты, литохолевой кислоты,хенодезоксихолевой кислоты).

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы отчётливо видны две разделённых зоны адсорбции урсодезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот;

- Rf основной зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должно быть около 0,22.

На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции не должны превышать по совокупности размеров и интенсивности окраски аналогичные зоны адсорбции на хроматограммах растворов стандартных образцов *холевой кислоты* (0,2 %), *урсохолевой кислоты* (0,25%), *литохолевой кислоты* (0,1 %), *хенодезоксихолевой кислоты* (1 %). Суммарное содержание посторонних примесей должно быть не более 2 %.

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*0,001 М раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 0,26 г калия дигидрофосфата, прибавляют 1,5 л воды, перемешивают до растворения и, доводят объём раствора водой до метки. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза А.* В химический стакан вместимостью 2 л помещают 1280 мл 0,001 М раствора калия дигидрофосфата, прибавляют 500 мл ацетонитрила. Доводят рН раствора фосфорной кислоты 85 % до 2,20 и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Подвижная фаза Б.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 500 мл 0,001 М раствор калия дигидрофосфата, прибавляют 1 л ацетонитрила. Доводят рН раствора фосфорной кислотой 85 % до 2,20 и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки

*Растворитель:* вода очищенная – метанол 30:70.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл сразу после взбалтывания помещают объём препарата, соответствующий около 100 мг урсодезокихолевой кислоты, прибавляют 4 мл метанола, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 5 минут, прибавляют 10 мл растворителя, повторно обрабатывают ультразвуком в течение 15 минут. Охлаждают до комнатной температуры. Доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (в 1 мл раствора содержится около 5 мг кислоты урсодезоксихолевой и около 0,15 мг кислоты бензойной).

*Раствор стандартного образца бензойной кислоты*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 41 мг (точная навеска) стандартного образца бензойной кислоты, прибавляют 40 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 минут и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца урсодезоксихолевой кислоты, прибавляют 2 мл раствора стандартного образца бензойной кислоты и 6 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 минут и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25,0 × 0,46 см, 5 мкм;  |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 100 | 0 |
| 15 – 40 | 100 → 0  | 0 → 100 |
| 40 – 50 | 0 | 100 |
| 50 – 51 |  0 → 100 | 100 → 0 |
| 51 – 60 |  100 | 0 |

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца А:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика урсодезоксихолевой кислоты должно быть не более 1,5 %;

- *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику урсодезоксихолевой кислоты, должна составлять не менее 3000 т.т;

Содержание урсодезоксихолевой кислоты C24H40O4 в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика кислоты урсодезоксихолевой на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика кислоты урсодезоксихолевой на хроматограмме раствора стандартного образца уродезоксихолевой кислоты; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца кислоты урсодезоксихолевой, мг; |
|  | *а* | – | навеска испытуемого образца суспензии, мг; |
|  | *P* | − | содержание урсодезоксихолевой кислоты в стандартном образце урсодезоксихолевой кислоты, %; |
|  | *ρ* | − | плотность испытуемой суспензии, г/мл. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.