МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Верапамила гидрохлорид, ФС**

**таблетки Взамен ФС 42-3147-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат верапамила гидрохлорид, таблетки (таблетки с пролонгированным высвобождением, таблетки покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества верапамила гидрохлорида C27H38N2O4·HCl.

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

**Подлинность.** *1. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого и раствора стандартного образца, в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы поглощения при 229 и 278 нм (испытание «Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография*. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Хлороформ – спирт 96 % – 25 % раствор аммиака 95:5:0,2.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 125 мг верапамила гидрохлорида, в течение 3 мин встряхивают с 20 мл хлороформа, фильтруют. Фильтрат помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 25 мг стандартного образца верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в хлороформе и доводят объём тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл (5 мкг) испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и помещают в камеру для хлорирования (содержащую смесь насыщенного раствора перманганата калия и 25 % раствора хлористоводородной кислоты 1:1) на 5 мин. Пластинку вынимают, сушат на воздухе в течение 15 мин и опрыскивают раствором *о*-толидина.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

*3. Качественная реакция*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 50 мг верапамила гидрохлорида, в течение 5 мин встряхивают с 5 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл 5 % раствора гидроксида натрия, через 5 мин отфильтровывают выпавший осадок. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 0,01 М раствор ацетата натрия – ацетонитрил – ледяная уксусная кислота – триэтиламин 800:165:29:6.

*Испытуемый раствор*. К навеска порошка растёртых таблеток, содержащую около 25 мг верапамила гидрохлорида, прибавляют 15 мл ПФ выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора 6 ч.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. Переносят 1 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора 6 ч.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 2,0 мг стандартного образца примеси I верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Около 2,0 мг стандартного образца верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в полученном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора 6 ч.

Примечание:

примесь I: (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-(2-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино}этил)-3-метилбутаннитрил, CAS 2893-91-6;

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 15 × 0,46 см, октадецилсилилсиликагель (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 22 °С |
| Скорость потока |  | 0,85 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками верапамила и примеси I не менее 2;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику верапамила, не менее 4000 т.т.;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) верапамила не более 1,7.

*Относительные времена удерживания соединений*. Верапамил 1,0 (около 15 мин), примесь I – около 0,8.

Содержание каждой примеси в процентах (*Xi*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙100}{S\_{0}∙20∙25}=\frac{S\_{i}∙0,2}{S\_{0}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения |

Содержание любой примеси не должно превышать 0,2 %, суммарное содержание примесей не должно превышать 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,02 %), а также пики с относительным временем удерживания менее 0,3.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, добавляют 100 мл ПФ и выдерживают в ультразвуковой бане в течение 30 мин после полного распада таблетки. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Переносят 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. При необходимости полученный раствор разводят тем же растворителем до концентрации верапамила гидрохлорида 50 мкг/мл. Срок годности раствора 6 ч.

*Раствор стандартного образца.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Переносят 2,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора 6 ч.

*Раствор сравнения*. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание верапамила гидрохлорида C27H38N2O4·HCl в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{i}∙a\_{0}∙P∙F∙200∙20∙2}{A\_{0}∙L∙5∙50∙20}=\frac{A\_{i}∙a\_{0}∙P∙F∙1,6}{A\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца верапамила гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание верапамила гидрохлорида в стандартном образце верапамила гидрохлорида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание верапамила гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 25,0 мг верапамила гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Переносят 2,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора 6 ч.

Содержание верапамила гидрохлорида C27H38N2O4·HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{i}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙20∙2}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙50∙20}=\frac{A\_{i}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца верапамила гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание верапамила гидрохлорида в стандартном образце верапамила гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество верапамила гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.