**Гризеофульвин, таблетки ФС**

**Гризеофульвин, таблетки**

**Griseofulvinum, tabulettae Взамен ФС 42-1877-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гризеофульвин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гризеофульвина C17H17ClO6.

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

**Подлинность**

1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца гризеофульвина (раздел «Количественное определение»).
2. *Качественная реакция.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 5 мг гризеофульвина, растворяют в 1 мл серной кислоты концентрированной и прибавляют 5 мг дихромата калия; должно появиться красное окрашивание.

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

*1,5 % раствор натрия лаурилсульфата*. В мерную колбу объемом 1 л помещают 15,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Срок годности раствора ˗ 1 сутки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | 1,5 % раствор натрия лаурилсульфата; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат дополнительно разводят спиртом 95 % до концентрации гризеофульвина близкой к концентрации раствора стандартного образца гризеофульвина (около 5 мкг/мл).

*Раствор стандартного образца гризеофульвина*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца гризеофульвина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл фильтрата и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл 1,5 % раствор натрия лаурилсульфата и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гризеофульвина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество гризеофульвина, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца гризеофульвина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца гризеофульвина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гризеофульвина в стандартном образце гризеофульвина, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гризеофульвина в одной таблетке, мг. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) гризеофульвина C17H17ClO6.

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

*Раствор уксусной кислоты.* Смешивают 490,0 мл воды и 10,0 мл уксусной кислоты ледяной.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил ˗ раствор уксусной кислоты (30:70).

*Испытуемый раствор.* К точной навеске порошка растёртых таблеток, содержащей около 0,25 г гризеофульвина, прибавляют 10,0 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 3 мин и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл фильтрата, прибавляют 10 мл ацетонитрила, доводят объем раствора раствором уксусной кислоты до метки и фильтруют. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора Б, прибавляют 40 мл ацетонитрила и доводят объем раствора раствором уксусной кислоты до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А, прибавляют 1,0 мл раствора водорода пероксида, выдерживают в течении 30 мин, прибавляют 20 мл ацетонитрила, доводят объем раствора раствором уксусной кислоты до метки. Срок годности раствора ˗ 4 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мернуюколбу вместимостью10 мл помещают 0,5 мл раствора сравнения, прибавляют 4 мл ацетонитрила, доводят объем раствора раствором уксусной кислоты до метки. Срок годности раствора ˗ 6 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии эндкепированный (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 291 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*.*

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками гризеофульвина и примеси гризеофульвина с относительным временем удерживания 1,1 должно быть не менее 1,2;

- *разрешение* (*R*) между пиками примесей с относительными временами удерживания 0,5 и 0,6, 0,6 и 0,7 должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику гризеофульвина должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гризеофульвина должно быть не более 3,0 %;

- *фактор асимметрии* пика *(*AS*)* гризеофульвина должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика гризеофульвина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должно быть не менее 10.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика гризеофульвина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,1 г гризеофульвина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл спирта 95 % нагревают до 65±5 °С в течении 40 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. Срок годности раствора ˗ 6 ч.

*Раствор стандартного образца гризеофульвина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца гризеофульвина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл спирта 95 % при температуре 65±5 °С, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. Срок годности раствора ˗ 6 ч.

*Раствор сравнения*. Спирт 95 %.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гризеофульвина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание гризеофульвина C17H17ClO6 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

**Хранение**. В сухом месте.