**Метилдопа, таблетки ФС**

**Метилдопа, таблетки**

**Methyldopum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метилдопа, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метилдопы C10H13NO4.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика метилдопы на хроматограмме раствора стандартного образца метилдопы (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца метилдопы (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 40 мг метилдопы, прибавляют 10 мл раствора хлористоводородной кислоты 0,1 М и 0,2 мл железа(III) хлорида раствора 10,5 %; должно появиться зеленое окрашивание. Полученный раствор разделяют на две части. К первой части прибавляют избыток аммиака раствора 6 М; окраска должна смениться на фиолетовую. Ко второй ‒ избыток натрия гидроксида раствора 5 М; окраска должна смениться на красную.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации метилдопы около 28 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца метилдопы*. Около 32 мг (точная навеска) стандартного образца метилдопы помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца метилдопы на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество метилдопы, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) метилдопы C10H13NO4.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза.* Метанол—0,1 М фосфатный буферный раствор pH 3,0 150:850.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г метилдопы, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Содержимое флакона стандартного образца метилдопы для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (2*S*)-2-Амино-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метилпропановая кислота, CAS 6739-31-7;

примесь B: (2*S*)-2-Амино-3-(4-метоксифенил)-2-метилпропановая кислота, CAS 65555-88-6;

примесь C: (2*S*)-2-Амино-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпропановая кислота, CAS 39948-18-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика метилдопы.  |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику метилдопы, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) метилдопы должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика метилдопы должно быть не более 3,0 % (6 определений).

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

*Относительные времена удерживания.* Метилдопа – 1 (около 5 мин); примесь А – около 1,9; примесь B – около 4,3; примесь C – около 4,9.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания примесей, площадь пика каждой примеси умножается на соответствующий ей поправочный коэффициент: примесь B – 2,6; примесь C – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примесей A, B и C не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы(менее 0,03 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 62 мг метилдопы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М, нагревают на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца метилдопы*. Около 70 мг (точная навеска) стандартного образца метилдопы помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М, нагревают на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения*. Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца метилдопы на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание метилдопы C10H13NO4в 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 метилдопы; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца метилдопы, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание метилдопы в стандартном образце метилдопы, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество метилдопы в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.