|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиоктовая кислота, капсулы** |  | **ФС** |
| **Тиоктовая кислота, капсулы** |  |  |
| **Acidi thioctici capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тиоктовая кислота, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тиоктовой кислоты C8H14O2S2.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.*

*Испытуемый раствор*. Навеску содержимого капсул, эквивалентную около 0,15 г тиоктовой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл спирта 96 %, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Спирт 96 %.

Спектры поглощения испытуемого в области длин волн от 270 до 420 нм должны иметь максимум 333±3 нм и минимум 281±3 нм.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество тиоктовой кислоты, перешедшей в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы тиоктовой кислоты используют свежеприготовленными, защищают от света.

Условия испытания

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор рН 6,8; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят смесью фосфатный буферный раствор рН 6,8—спирт 96 % 1:1 до концентрации тиоктовой кислоты около 0,3 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тиоктовой кислоты.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца тиоктовой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Фосфатный буферный раствор рН 6,8—спирт 96 % 1:1.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца тиоктовой кислоты на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 333 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·500·5∙10∙F∙P }{A\_{0}∙50·5∙10∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙10}{A\_{0}∙L}$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) тиоктовой кислоты C8H14O2S2.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Около 0,7 г калия дигидрофосфата растворяют в воде, доводят значение рН до 3,00 ±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 80:410:510.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, эквивалентную около 0,3 г тиоктовой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, прибавляют 25 мл буферного раствора, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (А)*. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца тиоктовой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А) и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца тиоктовой кислоты для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь A), прибавляют 3 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (Б) и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 5-[(4*RS*)-1,2,3-тритиан-4-ил]пентановая кислота, CAS 1204245-29-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика тиоктовой кислоты. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Тиоктовая кислота – 1 (около 10 мин); примесь А ‒ около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тиоктовой кислоты и примеси А должно быть не менее 4,0.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площадь пика примеси А умножается на 0,6.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·100·2∙25∙1∙P∙G }{S\_{0}∙a\_{1}∙25·10∙50∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙G }{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (Б); |
|  | *а1* | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тиоктовой кислоты, мг; |
|  | *P* | – | содержание тиоктовой кислоты в стандартном образце тиоктовой кислоты, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество тиоктовой кислоты в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

‒ любая примесь – не более 0,5 %;

‒ сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (А)и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А):

‒ относительное стандартное отклонение площади пика тиоктовой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ фактор асимметрии пика *(AS)* тиоктовой кислоты должен быть не более 2,0;

‒ эффективность хроматографической колонки *(N),* рассчитанная по пику тиоктовой кислоты, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание тиоктовой кислоты C8H14O2S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*X)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·100∙25∙P∙G }{S\_{0}∙a\_{1}∙25·10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙G∙10 }{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А); |
|  | *а1* | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тиоктовой кислоты, мг; |
|  | *P* | – | содержание тиоктовой кислоты в стандартном образце тиоктовой кислоты, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество тиоктовой кислоты в одной капсуле, мг. |

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