**Моксонидин, таблетки ФС**

**Моксонидин, таблетки**

**Moxonidini tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат моксонидин, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества моксонидина C9H12ClN5O.

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

**Подлинность**

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

2. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с использованием диодно-матричного детектора, в области длин волн от 190 до 400 нм, должен соответствовать спектру поглощения пика моксонидина на хроматограмме раствора стандартного образца моксонидина (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,48 г натрия пентансульфоната в воде, доводят значение рН до 3,50±0,05 серной кислотой разведенной 16 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 170:830.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают объединенный образец таблеток, содержащий около 4,8 мг моксонидина. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации моксонидина около 8 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца моксонидина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца моксонидина, прибавляют 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл;  |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика моксонидина.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца моксонидина и испытуемый раствор.

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику моксонидина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика моксонидина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Количество моксонидина C9H12ClN5O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500∙F∙2}{S\_{0}∙L∙n∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙n∙2.5}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме раствора стандартного образца моксонидина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца моксонидина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание моксонидина в стандартном образце моксонидина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *n* | **–** | количество таблеток в объединенном образце; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество моксонидина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) моксонидина C9H12ClN5O.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 120:880.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 5 мг моксонидина, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 мин и фильтруют через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца моксонидина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца моксонидина, прибавляют 60 мл ПФ, встряхивают в течение 10 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 3 мг стандартного образца примеси А моксонидина, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и около 5 мг стандартного образца моксонидина, прибавляют 6 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца моксонидина и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: *N*-(имидазолидин-2-илиден)-2-метил-4,6-дихлорпиримидин-5-амин, CAS 352457-35-3.

Примесь В: *N*-(имидазолидин-2-илиден)-2-метил-4,6-диметоксипиримидин-5-амин, CAS 75439-01-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца моксонидина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Моксонидин – 1 (около 35 мин); примесь А – около 0,9; примесь B – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и моксонидина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца моксонидина:

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику моксонидина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика моксонидина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 0,75.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме раствора стандартного образца моксонидина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца моксонидина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание моксонидина в стандартном образце моксонидина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество моксонидина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*.

– единичная примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 3,0 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают одну таблетку, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный фильтрат дополнительно разводят растворителем до концентрации моксонидина около 8 мкг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца моксонидина и испытуемый раствор.

Содержание моксонидина C9H12ClN5O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙25∙2}{S\_{0}∙L∙1∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙1∙50}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме раствора стандартного образца моксонидина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца моксонидина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание моксонидина в стандартном образце моксонидина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество моксонидина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 2,5 мг моксонидина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 мин и фильтруют через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца моксонидина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца моксонидина, прибавляют 70 мл ПФ, встряхивают в течение 30 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца моксонидина и испытуемый раствор.

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику моксонидина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика моксонидина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание моксонидина C9H12ClN5O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙4}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика моксонидина на хроматограмме раствора стандартного образца моксонидина; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца моксонидина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание моксонидина в стандартном образце моксонидина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание моксонидина в одной таблетке, мг. |

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