МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Левотироксин натрия, таблетки ФС**

**Левотироксин, таблетки**

**Levothyroxini natrii tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества левотироксина натрия C15H10I4NNaO4.

**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 левотироксина натрия на хроматограмме раствора стандартного образца левотироксина натрия (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К навеске порошка измельчённых таблеток, соответствующей около 0,5 мг левотироксина натрия безводного прибавляют смесь 3 мл спирта 50 % и 0,2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, осторожно кипятят в течение 30 сек, охлаждают, фильтруют, прибавляют 0,1 мл натрия нитрита раствора 10 % и нагревают; должно появиться жёлтое окрашивание. Раствор охлаждают и доводят рН до щелочной среды прибавлением аммиака раствора 6 М; окраска должна смениться на оранжевую.

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными, хранят в защищённом от света месте и предохраняют от контакта с пластиковыми поверхностями.

*Подвижная фаза (ПФ).* К смеси ацетонитрил—вода 400:600 прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты.

*Растворитель.* Растворяют 0,4 г натрия гидроксида в 500 мл воды, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 500 мл метанола.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 мг левотироксина натрия, помещают в пробирку, дополнительно помещают 2 стеклянные бусины, прибавляют 10 мл ПФ, взбалтывают в течение 3 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца левотироксина натрия*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 8 мг (точная навеска) стандартного образца левотироксина натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца лиотиронина натрия.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 8 мг стандартного образца лиотиронина натрия (примесь А, (2*S*)-2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3-иодфенокси)-3,5-дииодфенил]пропановая кислота, CAS 6893-02-3), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лиотиронина натрия и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца левотироксина натрия, 5,0 мл раствора стандартного образца лиотиронина натрия и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания основного вещества. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Левотироксин натрия – 1 (около 10 мин); лиотиронин натрия – около 0,65.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение* (*R*) между пиками левотироксина и лиотиронина должно быть не менее 5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика левотироксина должно быть не более 2 % (6 определений).

Содержание примеси лиотиронина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G∙650,98 }{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙100∙20∙L∙672,96}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G ∙0,97}{S\_{0}∙a\_{1}∙4000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика лиотиронина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика лиотиронина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка измельченных таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца лиотиронина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание лиотиронина натрия в стандартном образце лиотиронина натрия, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество левотироксина натрия в одной таблетке, мг; |
|  | 650,98 | – | молекулярная масса лиотиронина; |
|  | 672,96 | – | молекулярная масса лиотиронина натрия. |

*Допустимое содержание примесей*

- примесь А – не более 2 %.

**Вода.** Не более 10 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими уточнениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляют 3 мл растворителя и перемешивают 15-20 мин на ультразвуковой бане. Доводят объём раствора до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости, полученный раствор разводят растворителем до концентрации левотироксина натрия 2,5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца левотироксина натрия.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца левотироксина натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца левотироксина натрия и испытуемый раствор.

Содержание левотироксина натрия в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙F∙P}{S\_{0}∙100∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙1000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика левотироксина натрия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика левотироксина натрия на хроматограмме раствора стандартного образца левотироксина натрия; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца левотироксина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание левотироксина натрия в стандартном образце левотироксина натрия, %; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество левотироксина натрия в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца левотироксина натрия и испытуемый раствор.

Содержание левотироксина натрия C15H10I4NNaO4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙G∙P }{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙L}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{A\_{0}∙a\_{1}∙2∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика левотироксина натрия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика левотироксина натрия на хроматограмме раствора стандартного образца левотироксина натрия; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца левотироксина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание левотироксина натрия в стандартном образце левотироксина натрия, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество левотироксина натрия в одной таблетке, мг. |

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