МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тизанидина гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Тизанидин, таблетки** |  |  |
| **Tizanidini hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тизанидина гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит тизанидина гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тизанидина C9H8ClN5S.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тизанидина на хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида А (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество тизанидина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида*. Из точной навески стандартного образца тизанидина гидрохлорида при помощи среды растворения готовят раствор с концентрацией тизанидина около *L/500* мг/мл, где *L* – заявленное количество тизанидина в одной таблетке, мг.

Хроматографируют раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида:

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

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

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

Количество тизанидина C9H8ClN5S, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика тизанидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тизанидина на хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание тизанидина гидрохлорида в стандартном образце тизанидина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тизанидина в одной таблетке, мг; |
|  | 253,71 | **–** | молекулярная масса тизанидина; |
|  | 290,17 | **–** | молекулярная масса тизанидина гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) тизанидина C9H8ClN5S.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 3,5 г натрия пентансульфоната в воде, доводят значение pH до 3,00±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М, переносят в мерную колбувместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800. Срок годности раствора – 24 ч.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг тизанидина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл буферного раствора, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, перемешивают в течение 15 мин при 350 об/мин, прибавляют 20 мл ацетонитрила, перемешивают в течение 15 мин при 350 об/мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора буферным раствором до метки, центрифугируют в течение 10 мин при 2000 об/мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 18,3 мг (точная навеска) стандартного образца тизанидина гидрохлорида, прибавляют 60 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 1.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси 1, прибавляют 30 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 2.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси 2, прибавляют 30 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 3.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси 3, прибавляют 30 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 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 23 мг стандартного образца тизанидина гидрохлорида, прибавляют 50 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температура, прибавляют 10,0 мл раствора стандартного образца примеси 1, 10,0 мл раствора стандартного образца примеси 2, 10,0 мл раствора стандартного образца примеси 3 и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь 1: 1-(2-Сульфанилиденимидазолидин-1-ил}этан-1-он, CAS 5391-52-6;

примесь 2: 1-{2-[(5-Хлор-2,1,3-бензотиадиазол-4-ил)амино]-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил}этан-1-он, CAS 173532-15-5;

примесь 3: 5-Хлор-2,1,3-бензотиадиазол-4-амин, CAS 30536-19-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 12-кратное от времени удерживания пика тизанидина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Тизанидин – 1 (около 5,5 мин); примесь 1 – 0,8; примесь 2 – 1,4; примесь 3 – 10,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси 1 и тизанидина должно быть не менее 4,0;

– *разрешение* (*RS*) между пиками тизанидина и примеси 2 должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида (Б):

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

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

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

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

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тизанидина на хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тизанидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание тизанидина гидрохлорида в стандартном образце тизанидина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество тизанидина в одной таблетке, мг; |
|  | 253,71 | **–** | молекулярная масса тизанидина; |
|  | 290,17 | **–** | молекулярная масса тизанидина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики примеси 1, примеси 2 и пики, площадь которых составляет 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» методом ВЭЖХв условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл буферного раствора, выдерживают на ультразвуковой бане до полного распадения таблетки, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 10 мл ацетонитрила, перемешивают в течение 15 мин при 350 об/мин, доводят объём раствора буферным раствором до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят буферным раствором до концентрации тизанидина около 0,04 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

Содержание тизанидина C9H8ClN5S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика тизанидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика тизанидина на хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида (А); |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тизанидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание тизанидина гидрохлорида в стандартном образце тизанидина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество тизанидина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | 253,71 | – | молекулярная масса тизанидина; |
|  | 290,17 | – | молекулярная масса тизанидина гидрохлорида. |

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг тизанидина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

Хроматографируют раствор стандартного образца тизанидина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

Содержание тизанидина C9H8ClN5S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика тизанидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тизанидина на хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина гидрохлорида (А); |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тизанидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание тизанидина гидрохлорида в стандартном образце тизанидина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество тизанидина в одной таблетке, мг; |
|  | 253,71 | – | молекулярная масса тизанидина; |
|  | 290,17 | – | молекулярная масса тизанидина гидрохлорида. |

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