МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Аминофенилмасляная кислота, капсулы** |  |  |
| **Acidi aminophenylbutyrici hydrochloridi capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида C10H13NO2·HCl.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Содержимое одной капсулы встряхивают с 5 мл воды, нейтрализуют натрия гидроксида раствором 1 М (индикатор – фенолфталеина раствор 0,1 %), прибавляют 1 мл свежеприготовленного нингидрина раствора 0,25 % и нагревают; должно появиться фиолетовое окрашивание.

*3. Качественная реакция.* Навеску содержимого капсул, соответствующую 25 мг аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, встряхивают с 2 мл воды и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 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. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида около 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца аминофенилмасляной кислотыгидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 257 и 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида C10H13NO2·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{∆A∙a\_{0}∙P∙500∙F·1}{∆A\_{0}∙20∙10·L}=\frac{∆A∙a\_{0}∙P∙F∙2,5}{∆A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *ΔА* | **–** | разность оптических плотностей испытуемого раствора, определённых при длинах волн 257 и 275 нм; |
|  | *ΔA*0 | **–** | разность оптических плотностей раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, определённых при длинах волн 257 и 275 нм; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в стандартном образце аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида C10H13NO2·HCl.

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Трифторуксусная кислоты раствор 0,1 %.

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

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 1,25 г аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл растворителя, встряхивают в течение 10 мин, обрабатывают ультразвуком при температуре 20-25 °С в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 31,25 мг (точная навеска) стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, растворяют в 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком 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 растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М, закрывают пробкой и нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 4 ч. Колбу охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки  | 40 °С |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 257 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика аминофенилмасляной кислоты |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 | 5 | 95 |
| 0-35 | 5→40 | 95→60 |
| 35-40 | 40 | 60 |
| 40-41 | 40→5 | 60→95 |
| 41-45 | 5 | 95 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Аминофенилмасляная кислота – 1 (около 9 мин); наибольший вторичный пик – около 3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками аминофенилмасляной кислоты и наибольшего вторичного пика должно быть не менее 15.

На хроматограмме раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (As)* аминофенилмасляной кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика аминофенилмасляной кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику аминофенилмасляной кислоты, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика аминофенилмасляной кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида; |
|  | *a1* | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в стандартном образце аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**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 содержимого капсул, соответствующую около 50 мг аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и встряхивают в течение 10 мин. Доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны около 257 нм и точно при 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида C10H13NO2·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{∆A∙a\_{0}∙P∙G∙100}{∆A\_{0}∙a\_{1}∙20∙L}=\frac{∆A∙a\_{0}∙P∙G∙5}{∆A\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *ΔА* | **–** | разность оптических плотностей испытуемого раствора, определённых при длинах волн 257 и 275 нм; |
|  | *ΔA*0 | **–** | разность оптических плотностей раствора стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, определённых при длинах волн 257 и 275 нм; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в стандартном образце аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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