**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мебендазол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Мебендазол, таблетки** |  |  |
| **Mebendazoli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мебендазола C16H13N3O3.

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

2. *Спектрофотометрия*. Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с использованием диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика мебендазола на хроматограмме раствора стандартного образца мебендазола (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество мебендазола, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 100 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Растворяют 8 г натрия гидроксида в воде, прибавляют 3 г натрия лаурилсульфата, прибавляют 20 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислоты концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 120 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации мебендазола около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца мебендазола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца мебендазола, прибавляют 10 мл муравьиной кислоты безводной и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 30 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-х кратное от времени удерживания пика мебендазола. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мебендазола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца мебендазола *относительное стандартное отклонение* площади пика мебендазола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Количество мебендазола C16H13N3O3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙5∙F∙P}{S\_{0}∙50∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙3,6}{S\_{0}∙L},$$

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

Через 120 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) мебендазола C16H13N3O3.

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

*Аммония ацетата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 7,5 г аммония ацетата, растворяют в 900 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Аммония ацетата раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г мебендазола, прибавляют 60 мл диметилформамида, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца мебендазола (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца мебендазола, растворяют в 40 мл диметилформамида, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца мебендазола (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца мебендазола (А) и доводят объём раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси D мебендазола, растворяют в диметилформамиде, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси D, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца мебендазола (А) и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

Примечание

Примесь D: метил[*N*-(5-бензоил-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат], CAS 132119-11-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 80 → 70 | 20 → 30 |
| 15 – 20 | 70 → 10 | 30 → 90 |
| 20 – 25 | 10 | 90 |
| 25 – 26 | 10 → 80 | 90 → 20 |
| 26 – 30 | 80 | 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мебендазол – 1; примесь D – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками мебендазола и примеси D должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца мебендазола (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика мебендазола должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание примесей*. Содержание любой единичной примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙20∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика мебендазола на хроматограмме раствора стандартного образца мебендазола (Б); |
|  | *а1* | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца мебендазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание мебендазола в стандартном образце мебендазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество мебендазола в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

**Однородность дозирования.** 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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг мебендазола, прибавляют 80 мл диметилформамида, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца мебендазола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца мебендазола, растворяют в 40 мл диметилформамида, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

Содержание мебендазола C16H13N3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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