**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенофибрат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Фенофибрат, таблетки** |  |  |
| **Fenofibrati tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества фенофибрата C20H21ClO4.

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

**Подлинность**

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

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

**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, содержащие фенофибрат, защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода, доведённая до pH 2,5 фосфорной кислотой концентрированной—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор А.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,2 г фенофибрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фенофибрата (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фенофибрата, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фенофибрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца фенофибрата (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца фенофибрата примеси А и 10,0 мг стандартного образца фенофибрата примеси В растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора 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 фенофибрата (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (4-гидроксифенил)(4-хлорфенил)метанон, CAS 42019-78-3.

Примесь В: 2-метил-2-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]пропановая кислота, CAS 42017-89-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 286 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Фенофибрат – 1 (около 9 мин); примесь A – около 0,32; примесь B – около 0,36.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

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

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

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

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙5∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5∙100∙10∙100}= \frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использование способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл воды, доведённой до pH 2,5 фосфорной кислотой концентрированной, обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования таблетки, прибавляют 60 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки и фильтруют. Полученный фильтрат разводят ПФ до концентрации фенофибрата около 0,05 мг/мл.

Хроматографируют раствора стандартного образца фенофибрата (А) и испытуемый раствор.

Содержание фенофибрата C20H21ClO4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙100∙5}{S\_{0}∙L∙100∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙2},$$

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

**Вода.** Не более 7,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

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

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

Хроматографируют раствора стандартного образца фенофибрата (А) и испытуемый раствор Б.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца фенофибрата (А):

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

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) фенофибрата должен быть от 0,8 до 1,5;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фенофибрата, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание фенофибрата C20H21ClO4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5∙1∙100∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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