МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацетилкарнитина гидрохлорид, капсулы**  |  | **ФС** |
| **Ацетилкарнитин, капсулы**  |  |  |
| **Acetylcarnitini hydrochloridi capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ацетилкарнитина гидрохлорида C9H17NO4·HCl.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Кипятят навеску порошка содержимого капсул, соответствующую 0,175 г ацетилкарнитина гидрохлорида, с 3 мл натрия гидроксида раствора 10 %; образующиеся пары должны окрашивать лакмусовую бумагу красную в синий цвет.

*3. Качественная реакция.* Кипятят навеску порошка содержимого капсул, соответствующую 87 мг ацетилкарнитина гидрохлорида в 2 мл серной кислоты растворе 50 %; должен ощущаться запах уксусной кислоты.

*4. Качественная реакция.* Растворяют навеску порошка содержимого капсул, соответствующую 87 мг ацетилкарнитина гидрохлорида, в 5 мл воды. Полученный раствор должен давать реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 150 мл воды и доводят рН раствора калия гидроксида раствором 1 М до 4,70±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 350:650.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г ацетилкарнитина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл ПФ, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца левокарнитина (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20,4 мг (точная навеска) стандартного образца левокарнитина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца кротоноилбетаина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кротоноилбетаина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кротоноилбетаина (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кротоноилбетаина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг ацетилкарнитина гидрохлорида, прибавляют 2,5 мл раствора стандартного образца левокарнитина (А), 5,0 млраствор стандартного образца кротоноилбетаина (А), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

Примечание

Кротоноилбетаин: 4-(триметилазанийил)бут-2-еноат, CAS 927-89-9;

Левокарнитин: (3*R*)-3-гидрокси-4-(триметилазанийил)бутаноат, CAS 541-15-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм, размер пор 7 нм, содержание углерода 4 %; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика ацетилкарнитина. |

Перед использованием хроматографическую колонку последовательно уравновешивают 30 мл буферного раствора, 30 мл смеси буферный раствор—ПФ 1:1 и ПФ до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида, раствор стандартного образца левокарнитина (Б), раствор стандартного образца кротоноилбетаина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ацетилкарнитин – 1 (около 11,8 мин); левокарнитин – около 1,36; кротоноилбетаин – около 1,44.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* *(RS)* между пиками кротоноилбетаина и левокарнитина должно быть не менее 0,9;

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* каждого из веществ ацетилкарнитина, левокарнитина и кротоноилбетаина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика каждого из веществ левокарнитина и кротоноилбетаина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику каждого из веществ левокарнитина и ацетилкарнитина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

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

Содержание левокарнитина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика левокарнитина хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика левокарнитина на хроматограмме раствора стандартного образца левокарнитина (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца левокарнитина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание левокарнитина в стандартном образце левокарнитина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ацетилкарнитина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

Содержание кротоноилбетаина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика кротоноилбетаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика кротоноилбетаина на хроматограмме раствора стандартного образца кротоноилбетаина (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кротоноилбетаина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кротоноилбетаина в стандартном образце кротоноилбетаина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ацетилкарнитина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ацетилкарнитина на хроматограмме раствора стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ацетилкарнитина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ацетилкарнитина гидрохлорида в стандартном образце ацетилкарнитина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ацетилкарнитина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- левокарнитин – не более 1,0 %;

- кротоноилбетаин – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пик хлорид-аниона и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят 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.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г ацетилкарнитина гидрохлорида, прибавляют 70 мл ПФ, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

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

Хроматографируют раствор стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

Содержание ацетилкарнитина гидрохлорида C9H17NO4·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G·100·5·10}{S\_{0}·a\_{1}·L·25·5·10}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G·4}{S\_{0}·a\_{1}·L},$$

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

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».