МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изониазид+Пиразинамид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Изониазид+Пиразинамид, таблетки** |  |  |
| **Isoniazidum+Pyrazinamidum, tabulettae** |  | **Взамен ВФС 42-3437-99** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества изониазида C6H7N3O.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пиразинамида C5H5N3O.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков изониазида и пиразинамида на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 10 мг изониазида, прибавляют 50 мг 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл спирта 96 %, кипятят в течение 1,5 мин, охлаждают и прибавляют 2 капли натрия гидроксида раствора 10 %; должно появиться буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красно-коричневое.

*3. Качественная реакция*. Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 70 мг пиразинамида, кипятят в течение 2 мин с 5 мл натрия гидроксида раствором 10 %; должен выделяться аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению красной лакмусовой бумаги.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество изониазида и пиразинамида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Вода; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов изониазида и пиразинамида в среде растворения в концентрациях, соответствующих ожидаемым концентрациям изониазида и пиразинамида в испытуемом растворе.

Хроматографируют стандартный и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* изониазида должен быть не более 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* пиразинамида должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика изониазида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- относительное стандартное отклонение* площади пика пиразинамида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Количество изониазида C6H7N3O и пиразинамида C5H5N3O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙500∙P}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика изониазида или пиразинамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика изониазида или пиразинамида на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца изониазида или пиразинамида в стандартном растворе, соответственно, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание изониазида или пиразинамида в стандартном образце изониазида или пиразинамида, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество изониазида или пиразинамида в одной таблетке, соответственно, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества изониазида C6H7N3O.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества пиразинамида C5H5N3O.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Бутанол—уксусная кислота ледяная—вода 30:10:10.

*Растворитель.* Метанол—хлороформ 1:9.

*Испытуемый раствор.* В колбу вместимостью 25 мл помещают порошок растёртых таблеток, соответствующий около 0,2 г пиразинамида, прибавляют 10,0 мл растворителя, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца пиразинамида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца пиразинамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют в 5 мл растворителя 10 мг стандартного образца пиразинамида и 10 мг стандартного образца изониазида.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца пиразинамида и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг пиразинамида), раствора стандартного образца пиразинамида (0,4 мкг), раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,2 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны две зоны адсорбции и на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции пиразинамида.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие трёх дополнительных зон адсорбции, каждая из которых по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пиразинамида (не более 0,2 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 3,4 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, перемешивают и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00± 0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 100:900.

*Растворитель*. Вода—метанол 40:60.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,15 г изониазида и около 0,5 г пиразинамида, прибавляют около 50 мл растворителя, встряхивают в течение 30 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

\*Примечание. Полученный раствор содержит 0,3 мг/мл изониазида и 1 мг/мл пиразинамида. В случае невозможности достижения указанных концентраций из одной навески порошка растёртых таблеток, готовят по приведённой схеме два испытуемых раствора из отдельных навесок для получения соответствующих концентраций изониазида и пиразинамида.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца изониазида, около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пиразинамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Изониазид – 1 (около 1,2 мин); пиразинамид – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* изониазида должен быть не более 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* пиразинамида должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика изониазида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- относительное стандартное отклонение* площади пика пиразинамида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание изониазида C6H7N3O и пиразинамида C5H5N3O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙25∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙5∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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