**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенофибрат, капсулы с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Фенофибрат, капсулы с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Fenofibrati capsulae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фенофибрат, капсулы с пролонгированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

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

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

**Подлинность***. 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»).

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

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 28,94 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения | 1 л; |
| Скорость вращения | 120 об/мин; |
| Время растворения | 1, 4, 7 ч. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 1, 4 и 7 ч отбирают 5,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

При необходимости фильтрат, отобранный на 1 ч, дополнительно разводят раствором сравнения до ожидаемой концентрации фенофибрата около 0,025 мг/мл.

При необходимости фильтрат, отобранный на 4 и 7 ч, дополнительно разводят раствором сравнения до ожидаемой концентрации фенофибрата около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца фенофибрата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фенофибрата, растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл прибавляют 1,0 мл среды растворения и 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения—спирт 96 % 1:9.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца фенофибрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 288 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Концентрацию фенофибрата C20H21ClO4 в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл (*Cn*) вычисляют по формуле:

$$C\_{n}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·P·F∙1}{A\_{0}∙100·10∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·P·F}{A\_{0}·10^{5}},$$

Количество фенофибрата C20H21ClO4, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества (*Xn*) с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:

$${X\_{n}=\left(C\_{n}+\sum\_{i=0}^{n-1}\frac{C\_{i}∙5}{1000}\right)·1000·100}/{L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца фенофибрата; |
|  | *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 капсуле, мг; |
|  | *n* | **–** | порядковый номер временной точки. |

Через 1 ч в раствор должно перейти от 10 до 30 %, через 4 ч – от 50 до 75 %, через 7 ч – не менее 75 % от заявленного количества фенофибрата C20H21ClO4.

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

Все растворы, содержащие фенофибрат, защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода, доведённая до pH 2,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор А.* Точнуюнавеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г фенофибрата, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*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 мг стандартного образца фенофибрата примеси А и 10 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 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 286 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика фенофибрата. |

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 А – 0,32; примесь В – 0,36.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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 введений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙5∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5∙100∙10∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой примеси 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 содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фенофибрата в стандартном образце фенофибрата, %; |
|  | G | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание фенофибрата в одной капсуле, 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 требованиями 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.

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):

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* фенофибрата должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

- *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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙100∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца фенофибрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фенофибрата в стандартном образце фенофибрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фенофибрата в одной капсуле, мг. |

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