МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиридоксина гидрохлорид+Циклосерин,** **капсулы** |  | **ФС** |
| **Пиридоксина гидрохлорид+Циклосерин,** **капсулы** |  |  |
| **Pyridoxini hydrochloridum+Cycloserinum, capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Пиридоксина гидрохлорид+Циклосерин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества циклосерина C3H6N2O2.

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пиридоксина гидрохлорида С8Н11NО3.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.*Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика циклосерина и пиридоксина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор рН 6,8; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения : | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации циклосерина около 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца циклосерина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца циклосерина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл среды растворения, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Количество циклосерина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца циклосерина и испытуемый раствор

Количество циклосерина, перешедшее в раствор, в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика циклосерина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика циклосерина на хроматограмме раствора стандартного образца циклосерина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца циклосерина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание циклосерина в стандартном образце циклосерина, %; |
|  | *L* | **‑** | заявленное количество циклосерина в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) циклосерина C3H6N2O2 от заявленного количества.

**Светопоглощающие примеси.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую 40 мг циклосерина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, интенсивно перемешивают в течение 5 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и центрифугируют при скорости 9000 об/мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость оставляют на 15 мин.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 1,0.

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

**Однородность массы.** В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г натрия декансульфоната, прибавляют 750 мл воды, 5 мл уксусной кислоты ледяной, доводят рН раствора 1 М раствором натрия гидроксида до рН 4,1, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. К 900 мл полученного раствора прибавляют 100 мл ацетонитрила и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,2 г циклосерина и 8 мг пиридоксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,1 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

*Стандартный раствор.* Около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца циклосерина,около 8 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл трифторуксусной кислоты 0,1 %, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм  |
| Объём пробы | 20 мкл; |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы*

-*разрешение (RS)* между пиками циклосерина и пиридоксина гидрохлорида должно быть не менее 10,0;

- *фактор асимметрии* *(AS)* каждого из пиков циклосерина должен быть не более 1,5, пиридоксина гидрохлорида ‑ не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков циклосерина и пиридоксина гидрохлорида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам циклосерина и пиридоксина гидрохлорида, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание циклосерина C3H6N2O2 и пиридоксина гидрохлорида С8Н11NО3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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