МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Теофиллин, капсулы с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Теофиллин, капсулы с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Theophyllini capsulae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества теофиллина C7H8N4O2.

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

**Подлинность**

1. *Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца теофиллина в области от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция*. К навеске порошка растертого содержимого капсул, соответствующей 0,3 г теофиллина, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, встряхивают в течение 2 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 0,15 мл кобальта хлорида раствора 5 % и перемешивают; должен образоваться белый с розовым оттенком осадок.

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

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

*Раствор натрия ацетата с уксусной кислотой.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,36 г натрия ацетата безводного, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 5 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор натрия ацетата с уксусной кислотой 70:930.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертого содержимого капсул, соответствующую 50,0 мг теофиллина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца теофиллина и 5 мг стандартного образца теобромина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания пика теофиллина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками теофиллина и теобромина должно быть не менее 3,7;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику теофиллина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертого содержимого капсул, соответствующую около 0,11 г теофиллина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, выдерживают на водяной бане при температуре 80 °C в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца теофиллина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 27,5 мг (точная навеска) стандартного образца теофиллина, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца теофиллина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание теофиллина C7H8N4O2 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{А\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5∙5∙100∙100∙50}{А\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙100∙50∙5∙5}=\frac{А\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{А\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца теофиллина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртого содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца теофиллина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание теофиллина в стандартном образце теофиллина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество теофиллина в одной капсуле, мг. |

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