МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гликвидон, таблетки** |  | **ФС** |
| **Гликвидон, таблетки** |  |  |
| **Gliquidoni tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гликвидон, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества гликвидона C27H33N3O6S.

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

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр препарата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 2000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гликвидона.

*Испытуемый раствор.* Смешивают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 30 мг гликвидона с 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и фильтруют. Выпаривают фильтрат и сушат при температуре 50 °С и остаточном давлении 2,0 кПа в течение 1 ч.

*Раствор стандартного образца гликвидона*. Растворяют 30 мг стандартного образца гликвидона в 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Выпаривают метанол и сушат при температуре 50 °С и остаточном давлении 2,0 кПа в течение 1 ч.

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

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

Растворы, содержащие гликвидон, хранят не более 8 ч при температуре 2-8 °С.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 35,6 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора лимонной кислоты раствором 1 М до 8,50±0,05, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации гликвидона около 0,03 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гликвидона.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца гликвидона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл диметилформамида и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гликвидона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 314 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество гликвидона C27H33N3O6S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙10∙F∙P}{A\_{0}∙L∙100·100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P·0,9}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца гликвидона; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца гликвидона, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание гликвидона в стандартном образце гликвидона, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гликвидона в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) гликвидона C27H33N3O6S.

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

*Натрия дигидрофосфата раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,5 г натрия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Натрия дигидрофосфата раствор—метанол 375:625.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг гликвидона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гликвидона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) стандартного образца гликвидона, растворяют в метаноле при взбалтывании и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,6 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца гликвидона сульфонамида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 6 мг (точная навеска) стандартного образца гликвидона сульфонамида, растворяют в 50 мл метанола при взбалтывании и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) стандартного образца гликвидона, растворяют в 20 мл метанола при взбалтывании, прибавляют 25,0 мл раствора стандартного образца гликвидона сульфонамида и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) стандартного образца гликвидона, растворяют в метаноле при взбалтывании и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика гликвидона. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца гликвидона и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Гликвидон – 1 (около 9 мин); гликвидона сульфонамида – около 0,22.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками гликвидона и гликвидона сульфонамида должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образа гликвидона:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика гликвидона должно быть не более 5 % (6 введений).

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примеси площадь пика следующей примеси умножают на соответствующий поправочный коэффициент: примесь гликвидона сульфонамида – 0,35.

Содержание гликвидона сульфонамида в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙0,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,003}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙0,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,003}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

 *Допустимое содержание примесей*

- гликвидона сульфонамид – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

**Однородность дозирования.** 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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 40 мг гликвидона, прибавляют 30 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гликвидона.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца гликвидона помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гликвидона и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образа гликвидона:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гликвидона, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание гликвидона C27H33N3O6Sв препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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