МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мебеверина гидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Мебеверин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Mebeverini hydrochloridi tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мебеверина гидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl.

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

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

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

***1. Кислотная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 750 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 90 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 90 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации мебеверина гидрохлорида около 0,027 мг/мл.

После отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца мебеверина гидрохлорида.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца мебеверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем 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 используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 264 и 274 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{ΔA\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·750·5}{ΔA\_{0}∙L·25·50}= \frac{ΔA\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·3}{ΔA\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *ΔA*1 | − | разность оптических плотностей испытуемого раствора, измеренных при 264 и 274 нм;  |
|  | *ΔА*0 | − | разность оптических плотностей раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида, измеренных при 264 и 274 нм; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мебеверина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание мебеверина гидрохлорида в стандартном образце мебеверина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество мебеверина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 90 мин в раствор должно перейти не менее 10 % и не более 30 % от заявленного количества мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl.

***2. Буферная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 3, 6 и 12 ч. |

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 76 г натрия фосфата додекагидрата и 6 г калия дигидрофосфата, растворяют в 600 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Среда растворения.* Буферный раствор—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 1:3.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения прибавляют по 250 мл буферного раствора. Через 3, 6 и 12 ч отбирают 15,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разбавляют средой растворения до ожидаемой концентрации мебеверина гидрохлорида около 0,02 мг/мл.

После каждого отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца мебеверина гидрохлорида.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца мебеверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 264 и 274 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Концентрацию мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл *(Cn)* вычисляют по формуле:

$$С\_{n}=\frac{ΔA\_{1}∙a\_{0}·F∙P·5}{ΔA\_{0}∙25·50·100}= \frac{ΔA\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{ΔA\_{0}∙25000}$$

Количество мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества *(Хn)* с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:

$$X\_{n}=\frac{(С\_{n}+ \sum\_{i=0}^{n-1}\frac{С\_{i}·15}{1000})·1000·100}{L}= \frac{(С\_{n}+ \sum\_{i=0}^{n-1}\frac{С\_{i}·3}{200})·100000}{L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *ΔA*1 | − | разность оптических плотностей испытуемого раствора, измеренных при 264 и 274 нм; |
|  | *ΔА*0 | − | разность оптических плотностей раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида, измеренных при 264 и 274 нм; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мебеверина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание мебеверина гидрохлорида в стандартном образце мебеверина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество мебеверина гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | − | порядковый номер временной точки. |

Через 3 ч в раствор должно перейти от 25 % до 50 %, через 6 ч – от 55 % до 80 %, через 12 ч – не менее 75 % от заявленного количества мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды, прибавляют при перемешивании 500 мл смеси метанол—ацетонитрил 1:1 и 0,7 мл гексиламина. Доводят рН фосфорной кислотой до 4,50±0,05.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл метанола, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 20 мл воды. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг мебеверина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл метанола и перемешивают на орбитальном шейкере при 350 об/мин в течение 30 мин или выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 20 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца мебеверина гидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца мебеверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5,0 мл метанола и перемешивают на орбитальном шейкере при 350 об/мин в течение 15 мин или выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 3,0 мл воды, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор А.* Около 5 мг (точная навеска) вератровой кислоты (3,4-диметоксибензойная кислота, CAS 93-07-2) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл метанола и перемешивают на орбитальном шейкере при 350 об/мин в течение 15 мин или выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 10,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 200 мл воды, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца мебеверина гидрохлорида, прибавляют 5,0 мл метанола и 1,0 мл стандартного раствора А и перемешивают на орбитальном шейкере при 350 об/мин в течение 15 мин или выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 3,0 мл воды, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца мебеверина гидрохлорида, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Мебеверин – 1 (около 7 мин); вератровая кислота – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками вератровой кислоты и мебеверина должно быть не менее 8,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* мебеверина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика мебеверина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

На хроматограмме стандартного раствора Б:

- *фактор асимметрии пика (AS)* вератровой кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика вератровой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

Содержание вератровой кислоты в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·500·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика вератровой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика вератровой кислоты на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца вератровой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в вератровой кислоте, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество мебеверина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·1·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10·10·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·40} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- вератровая кислота – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**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.

*Раствор стандартного образца мебеверина гидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца мебеверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5,0 мл метанола и перемешивают на орбитальном шейкере при 350 об/мин в течение 15 мин или выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 3,0 мл воды, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мебеверина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мебеверина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* мебеверина должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl в препарате в процентах от заявленного количества вычисляют по формуле:

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

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

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