МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микофенолат натрия, таблетки кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Микофеноловая кислота, таблетки кишечнорастворимые** |  |  |
| **Mycophenolatum natrii tabulettae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат микофенолат натрия, таблетки кишечнорастворимые. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит микофенолат натрия C17H19NaO6 в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества микофеноловой кислоты C17H20O6.

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

**Подлинность.**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика микофеноловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца микофенолата натрия (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 200 до 400 нм должен иметь максимумы при 214 нм, 250 нм и 303 нм (раздел «Растворение»).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 2 л помещают 107,1 г калия фосфата тригидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 500 мл буферного раствора и доводят значение рН полученного раствора хлористоводородной кислотой концентрированной до 6,8±0,1.

*Испытуемый раствор.*

*1. Кислотная стадия.*В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 120 мин отбирают 10 мл пробы раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации микофенолата натрия около 0,04 мг/мл.

*2. Буферная стадия.* После отбора проб на кислотной стадии в каждый сосуд для растворения прибавляют по 250 мл буферного раствора. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации микофенолата натрия около 0,03 мг/мл.

*Раствор стандартного образца микофенолата натрия.* Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца микофенолата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Растворитель.

***Кислотная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 750 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца микофенолата натрия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество микофенолата натрия, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества микофеноловой кислоты *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца микофенолата натрия; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца микофенолата натрия, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество микофеноловой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание микофенолата натрия в стандартном образце микофенолата натрия, %; |
|  | *330,34* | – | молекулярная масса микофеноловой кислоты; |
|  | *342,32* | **–** | молекулярная масса микофенолата натрия. |

Через 120 мин в раствор должно перейти не более 5 % микофенолата натрия C17H19NaO6.

***Буферная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца микофенолата натрия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество микофенолата натрия, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества микофеноловой кислоты *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца микофенолата натрия; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца микофенолата натрия, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество микофеноловой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание микофенолата натрия в стандартном образце микофенолата натрия, %; |
|  | *330,34* | – | молекулярная масса микофеноловой кислоты; |
|  | *342,32* | **–** | молекулярная масса микофенолата натрия. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) микофенолата натрия C17H19NaO6.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы, содержащие микофенолат натрия, защищают от света.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 8,4 г лимонной кислоты и растворяют в воде. Доводят значение рН полученного раствора натрия гидроксида раствором 10 М или хлористоводородной кислотой концентрированной до 3,0±0,1 и фильтруют раствор.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—вода—буферный раствор 350:500:150.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 850:150.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 107 мг микофенолата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФА и обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси Н микофенолата мофетила (7-гидрокси-4-метил-5-метокси-6-{2-[(2*RS*)-2-метил-5-оксооксолан-2-ил]этил}-2-бензофуран-1(3*H*)-он; CAS 26675-76-3), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки (раствор 1).

В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 11 мг стандартного образца микофенолата натрия, растворяют в 7 мл ПФА, прибавляют 0,5 мл раствора 1 и доводят объём раствора ПФА до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии (С8), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика микофеноловой кислоты. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 100 | 0 |
| 20 – 40 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 40 – 41 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 41 – 45 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Микофеноловая кислота – 1 (около 9 мин); примесь Н микофенолата мофетила – около 0,88.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В микофенолата мофетила и микофеноловой кислоты должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику микофеноловой кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика микофеноловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых меньше площади пика микофеноловой кислоты на хроматограмме раствора для 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 21,0 г лимонной кислоты и растворяют в 600 мл воды. Прибавляют 200 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки. В химическом стакане вместимостью 1 л смешивают 400 мл полученного раствора и 600 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М. В химическом стакане вместимостью 1 л смешивают 150 мл полученного раствора, 400 мл ацетонитрила и 450 мл воды.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 1 г микофенолата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 300 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца микофенолата натрия.* Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца микофенолата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца микофенолата натрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца микофенолата натрия:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику микофеноловой кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание микофенолата натрия C17H19NaO6 в препарате в процентах от заявленного количества микофеноловой кислоты *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙500·10·330,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100·3·342,32}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·16,1156}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика микофеноловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика микофеноловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца микофенолата натрия; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца микофенолата натрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание микофенолата натрия в стандартном образце микофенолата натрия, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество микофеноловой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *330,34* | – | молекулярная масса микофеноловой кислоты; |
|  | *342,32* | **–** | молекулярная масса микофенолата натрия. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.