МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нифуроксазид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Нифуроксазид, таблетки** |  |  |
| **Nifuroxazidi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нифуроксазид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижепривёденным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нифуроксазида C12H9N3О5.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика нифуроксазида на хроматограмме раствора стандартного образца нифуроксазида (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца нифуроксазида в области от 240 до 450 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 150 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 50 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 700 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации нифуроксазида около 4 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца нифуроксазида гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нифуроксазида, растворяют в 20 мл диметилформамида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца нифуроксазида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество нифуроксазида C12H9N3О5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·a\_{0}·900·1·F·P}{A\_{0}·50·250·L}=\frac{A\_{1}·a\_{0}·F·0,072·P}{A\_{0}·L},$$

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

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества нифуроксазида C12H9N3О5.

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

Все растворы готовят в посуде из тёмного стекла, если иное не указано.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Тетрагидрофуран—вода 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг нифуроксазида, прибавляют 80 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца нифуроксазида и около 15 мг (точная навеска) метилпарагидроксибензоата (примесь В), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В бесцветную мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца нифуроксазида, растворяют в 30 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор выдерживают в течение 1 ч в освещённом месте (раствор содержит примесь E).

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

Примечание

Примесь А: 4-гидроксибензогидразид.

Примесь С: [(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]диацетат, CAS 92-55-7.

Примесь D (5-нитрофурфуралазин): (*E,E*)*-N,N*ʹ-бис[(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]гидразин, CAS 112537-96-9.

Примесь Е: (*Z*)-4-гидрокси-*N*ʹ-[(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]бензогидразид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;  |
| Температура колонки | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 67 | 33 |
| 10–30 | 67 → 43 | 33 → 57 |
| 30–35 | 43 | 57 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Нифуроксазид – 1 (около 8 мин); примесь А (кето-енольные таутомеры) – около 0,36 и 0,39; примесь Е – около 0,9; примесь В – около 1,2; примесь С – около 2,6; примесь D – около 3,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика нифуроксазида должно быть не менее 10;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси B должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и нифуроксазида должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками нифуроксазида и примеси B должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* нифуроксазида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* примеси B должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси B должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание каждой идентифицированной примеси (кроме примеси E) в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G·100·2·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·100·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика идентифицированной примеси (кроме примеси E) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси B на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска примеси B, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в примеси B, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество нифуроксазида в одной таблетке, мг. |

Примечание. При наличии на хроматограмме испытуемого раствора обоих таутомеров примеси А, для расчётов используют сумму площадей их пиков.

Содержание примеси E и каждой неидентифицированной примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G·100·2·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·100·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·500},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E – не более 0,5 %;

- примесь В – не более 0,3 %;

- примесь C – не более 0,3 %;

- примесь D – не более 0,3 %;

- примесь A – не более 0,2 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики неидентифицированных примесей, площадь которых менее площади нифуроксазида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**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»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 80 г натрия ацетата тригидрата, растворяют в 200 мл воды, прибавляют 1,6 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг нифуроксазида, прибавляют 10 мл диметилформамида, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца нифуроксазида.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нифуроксазида, растворяют в 10 мл диметилформамида и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 10 мл диметилформамида и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца нифуроксазида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 373 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание нифуроксазида C12H9N3О5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·a\_{0}·250·100·2·P·G}{A\_{0}·a\_{1}·2·250·100·L}=\frac{A\_{1}·a\_{0}·P·G}{A\_{0}·a\_{1}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца нифуроксазида; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца нифуроксазида, мг; |
|  | *P* | – | содержание нифуроксазида в стандартном образце нифуроксазида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество нифуроксазида в одной таблетке, мг. |

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