МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цилостазол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Цилостазол, таблетки** |  |  |
| **Cilostazoli tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цилостазола C20H27N5O2.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество цилостазол, 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 мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде 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 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации цилостазола около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца цилостазола.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца цилостазол помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 2,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора средой растворения до метки и фильтруют.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца цилостазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 257 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙2∙F∙P}{A\_{0}∙L∙100·100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P·0,18}{A\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца цилостазола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца цилостазола, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цилостазола в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цилостазола в стандартном образце цилостазола, %. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) цилостазола C20H27N5O2.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие цилостазол, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—вода 300:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 40 мг цилостазола, растворяют в 20 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. *Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) стандартного образца цилостазола и 20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 3, растворяют в ацетонитриле, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же 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 пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 5 мг стандартного образца цилостазола, стандартного образца примеси 1 и стандартного образца примеси 2, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь 1: 6-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он, CAS 54197-66-9.

Примесь 2: 6-[4-(1-циклогексил-1*H*-тетразол-5-ил)бутокси]хинолин-2(1*H*)-он, CAS 73963-62-9.

Примесь 3: 1-[4-(1-циклогексил-1*H*-тетразол-5-ил)бутил]-6-[4-(1-циклогексил-1*H*-тетразол-5-ил)бутокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он, CAS 865792-18-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 8 ºС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 100→50 | 0→50 |
| 5–10 | 50→0 | 50→100 |
| 10–20 | 0 | 100 |
| 20–20,1 | 0→100 | 100→0 |
| 20,1–28 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Цилостазол– 1, примесь 1 – около 0,2; примесь 2 – около 0,9; примесь 3– около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси 2 и цилостазола должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* цилостазола должен быть не более 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси 2 должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цилостазола, должна составлять не менее 15000 теоретических тарелок.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площадей пиков цилостазола и примеси 3 должно быть не более 2,0  % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,7; примесь 2 – 0,58.

Содержание примеси 3 в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙2∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,002}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси 3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси 3 на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси 3, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси 3 в стандартном образце примеси 3, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цилостазола в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг. |

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙2∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,002}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь 1, 2, 3 (каждая) – не более 0,1 %;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых 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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—вода 30:70:100.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,2 г бензофенона, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг цилостазола, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин при температуре 25 ºС, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца цилостазола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) стандартного образца цилостазола, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цилостазола и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Цилостазол– 1 (около 10 мин), бензофенон – около 1,85.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца цилостазола:

– *разрешение* (*RS*) между пиками цилостазола и бензофенона должно быть не менее 9,0.

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* цилостазола должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание цилостазола C20H27N5O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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