**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дилтиазема гидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Дилтиазем, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Diltiazemi hydrochloridi tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дилтиазема гидрохлорида C22H26N2O4S·HCl.

**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 дилтиазема на хроматограмме раствора стандартного образца дилтиазема гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусной кислоты раствор 5 М**—**вода**—**метиленхлорид**—**этанол 1:3:10:12.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 50,0 мг дилтиазема гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца дилтиазема гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг стандартного образца дилтиазема гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца дилтиазема гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции дилтиазема на хроматограмме раствора стандартного образца дилтиазема гидрохлорида.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 250 мл воды, прибавляют 0,1 мл *N*,*N*-диметилоктиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,5±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол**—**ацетонитрил—буферный раствор50:250:700.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,12 г дилтиазема гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола 50 %, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора метанолом 50 % до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 12 мг стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь А), растворяют в метаноле 50 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*R*,3*S*)-5-[2-(диметиламино)этил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-3-ил ацетат, CAS 103532-27-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика дилтиазема. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы.

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

При необходимости, для достижения необходимой разделительной способности регулируют содержание *N*,*N*-диметилоктиламина в ПФ.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**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.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг дилтиазема гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола 50 %, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом 50 % до метки.

*Раствор стандартного образца дилтиазема гидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца дилтиазема гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом 50 % до метки.

Хроматографируют стандартного образца дилтиазема гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дилтиазема гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика дилтиазема должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание дилтиазема гидрохлорида C22H26N2O4S·HCl в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

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

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

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