МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Идебенон, капсулы** |  | **ФС** |
| **Идебенон, капсулы** |  |  |
| **Idebenoni capsulae** |  | **Взамен ВФС 42-3227-98** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат идебенон, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества идебенона C19H30O5.

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

**Подлинность**

*1*. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика идебенона на хроматограмме раствора стандартного образца идебенона (А) (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца идебенона (раздел «Растворение»).

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

Растворы, содержащие идебенон, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации идебенона около 6 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца идебенона.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 60 мг (точная навеска) стандартного образца идебенона, растворяют в 80 мл метанола, 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 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца идебенона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество идебенона C19H30O5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙1∙P∙F}{A\_{0}∙100∙100∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,09}{A\_{0}∙L},$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (*Q*) от заявленного количества идебенона C19H30O5.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН полученного раствора уксусной кислотой ледяной до 5,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 30 мг идебенона, прибавляют 80 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца идебенона (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца идебенона, прибавляют 40 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца идебенона (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца идебенона (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Отбирают 10,0 мл раствора стандартного образца идебенона (А) и выдерживают на водяной бане при температуре 60 °C в течение 2 ч. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца идебенона (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

Примечание

Примесь 2: 2-(10-гидроксидецил)-3-метил-5-метоксициклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика идебенона. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца идебенона (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Идебенон – 1 (около 9 мин); примесь 2 – около 0,76.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 2 и идебенона должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца идебенона (Б):

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику идебенона, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*)вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙250} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика идебенона на хроматограмме раствора стандартного образца идебенона (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца идебенона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание идебенона в стандартном образце идебенона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество идебенона в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 2 – не более 0,5 %;

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

- сумма примесей – не более 2,0 %.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 1 в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают содержимое одной капсулы, прибавляют 30 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. При необходимости центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации идебенона около 0,3 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца идебенона (А) и испытуемый раствор.

Содержание идебенона C19H30O5 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика идебенона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика идебенона на хроматограмме раствора стандартного образца идебенона (А); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца идебенона, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание идебенона в стандартном образце идебенона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество идебенона в одной капсуле, мг. |

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика идебенона. |

Хроматографируют раствор стандартного образца идебенона (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца идебенона (А):

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

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

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

Содержание идебенона C19H30O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика идебенона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика идебенона на хроматограмме раствора стандартного образца идебенона (А); |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца идебенона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание идебенона в стандартном образце идебенона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество идебенона в одной капсуле, мг. |

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