МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карведилол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Карведилол, таблетки** |  |  |
| **Carvediloli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества карведилола C24H26N2O4.

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 карведилола на хроматограмме раствора стандартного образца карведилола (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца карведилола в области от 250 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл (для таблеток менее 6,25 мг),  900 мл (для таблеток 6,25 мг и более); |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*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 разводят средой растворения до ожидаемой концентрации карведилола около 0,0069 мг/мл.

*Раствор стандартного образца карведилола*. Около 7 мг (точная навеска) стандартного образца карведилола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл метанола, перемешивают, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца карведилола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца карведилола; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца карведилола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание карведилола в стандартном образце карведилола, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество карведилола в одной таблетке, мг; |
|  | *V* | **–** | объём среды растворения, мл. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества карведилола C24H26N2O4.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2,72 г калия дигидрофосфата, растворяют в 950 мл воды, доводят рН раствора до 2,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 6,25 мг карведилола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси С (1-{бензил[2-(2-метоксифенокси)этил]амино}-3-(9*H*-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол, CAS 72955-94-3), прибавляют 10 мл испытуемого раствора, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 55 °C; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика карведилола. |

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

*Идентификация примесей.* Хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используют для идентификации примеси C.

*Относительное время удерживания соединений.* Карведилол – 1 (около 7 мин); примесь С – около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками карведилола и примеси С должно быть не менее 15,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии пика (AS)* карведилола должен быть не более 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика карведилола на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца карведилола*. Около 6,3 мг (точная навеска) стандартного образца карведилола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца карведилола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца карведилола:

- *фактор асимметрии пика (AS)* карведилола должнен быть не более 2,5;

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

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

Содержание карведилола C24H26N2O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

,

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

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