МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лацидипин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Лацидипин, таблетки** |  |  |
| **Lacidipini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лацидипина C26H33NO6.

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 400 нм должен иметь максимумы при 284 и 368 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 4 мг лацидипина, прибавляют 50 мл этанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора этанолом до метки и фильтруют.

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Спирт 95 %—натрия лаурилсульфата раствор 1 % 2:5; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Натрия лаурилсульфата раствор 1 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

*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 лацидипина около 4 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца лацидипина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лацидипина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 95 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 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 лацидипина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 286 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

 Количество лацидипина C26H33NO6, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·500·1}{A\_{0}∙L·100·50}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{A\_{0}∙L·10},$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества лацидипина C26H33NO6.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света и готовят непосредственно перед применением.

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол—гексан 30:970.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг лацидипина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл этанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора гексаном до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца лацидипина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит лацидипин и примеси А, В и С), растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 3-метил-5-этил[(*Е*)-4-{2-[*трет*-бутоксикарбонил)винил]фенил}-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 103890-81-9.

Примесь В: диэтил[(*Е*)-4-{2-[2-(*трет*-бутоксикарбонил)винил]фенил}-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 130996-24-6.

Примесь С: диэтил[(*Z*)-4-{2-[2-(*трет*-бутоксикарбонил)винил]фенил}-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 103890-79-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель цианосилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика лацидипина.  |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Лацидипин – 1 (около 10,3 мин); примесь В – около 0,40; примесь С – около 0,87; примесь А – около 1,16.

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножается на 0,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

Растворы, содержащие лацидипин, используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл спирта 95 % и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят спиртом 95 % до ожидаемой концентрации лацидипина около 0,04 мг/мл.

*Раствор стандартного образца лацидипина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лацидипина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 95 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 95 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца лацидипина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 368 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения спирт 95 %.

Содержание лацидипина C26H33NO6 в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·50·5}{A\_{0}∙L·100·50}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{A\_{0}∙L·20},$$

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

**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 20 мг лацидипина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл этанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца лацидипина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лацидипина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца лацидипина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы:*

На хроматограмме раствора стандартного образца лацидипина:

- *фактор асимметрии пика (AS)* лацидипина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лацидипина должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание лацидипина C26H33NO6 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·20·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·20·5}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·2},$$

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

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