МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Лерканидипина гидрохлорид, таблетки ФС**

**Лерканидипин, таблетки**

**Lercanidipini hydrochloridi tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лерканидипина гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лерканидипина гидрохлорид C36H41N3O6·HCl.

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

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

Все растворы, содержащие лерканидипин, используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | раствор натрия лаурилсульфата 0,5 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | для дозировки 10 мг – 500 мл (для дозировок более 10 мг – объём среды растворения 1 л); |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об./мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Раствор натрия лаурилсульфата 0,5 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 10 г натрия лаурилсульфата, растворяю в 1,8 л хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М 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 лерканидипина гидрохлорид около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца лерканидипина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл метанола 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 средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 238 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество лерканидипина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) лерканидипина гидрохлорида C36H41N3O6·HCl.

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

Все растворы, содержащие лерканидипин и его примеси, используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 21,07 г натрия перхлората, растворяют в 900 мл воды и доводят значение рН хлорной кислотой разведённой до 4,00±0,05. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают полученный раствор и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 48:52.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг лерканидипина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, перемешивают в течение 30 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (А).* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лерканидипина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца метилпропилнитредипина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца метилпропилнитредипина (Примесь 1), прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дипропилнитредипина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца дипропилнитредипина (Примесь 2), прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца пропиллерканидипина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца пропиллерканидипина (Примесь 3), прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дегидролерканидипина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца дегидролерканидипина (Примесь 4), прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25,0 мг стандартного образца лерканидипина гидрохлорида, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют по 1,5 мл раствора стандартного образца метилпропилнитредипина, раствора стандартного образца дипропилнитредипина, раствора стандартного образца пропиллерканидипина, раствора стандартного образца дегидролерканидипина и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь 1 (Метилпропилнитредипин**)**: 3-Метил-5-пропил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 225785-54-6.

Примесь 2 (Дипропилнитредипин**)**: Дипропил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], CAS 77888-05-2.

 Примесь 3 (Пропиллерканидипин**)**: 3-{1-[(3,3-Дифенилпропил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ил}-5-пропил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], CAS 1797124-83-4.

Примесь 4 (Дегидролерканидипин): 3-{1-[(3,3-Дифенилпропил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ил}-5-метил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], CAS 887769-34-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика лерканидипина . |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Лерканидипин – 1 (около 14 мин); примесь 1 – около 0,8; примесь 4 – около 0,9; примесь 2 – около 1,6; примесь 3 – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика лерканидипина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы

– *разрешение (RS)* между пиками примеси 4 и лерканидипина должно быть не менее 1,5;

– *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и примеси 4 должно быть не менее 1,5;

– *разрешение (RS)* между пиками примеси 2 и примеси 3 должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (Б):

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

*–относительное стандартное отклонение* площади пика лерканидипина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 4 – 0,78; примесь 1 – 0,87; примесь 2 – 0,89; примесь 3 – 0,93.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика лерканидипина на хроматограмме раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (Б); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца лерканидипина гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лерканидипина гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лерканидипина гидрохлорида в стандартном образце лерканидипина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси 1, 2, 3 и 4 – не более 0,30 %;

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

– сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики с относительным временем удерживания менее 0,22 и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**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.* Точнуюнавеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг лерканидипина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

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

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

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

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

Содержание лерканидипина гидрохлорида C36H41N3O6·HClв одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика лерканидипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лерканидипина на хроматограмме раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида (А); |
|  | *а1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца лерканидипина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лерканидипина гидрохлорида в стандартном образце лерканидипина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лерканидипина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.