МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мефлохина гидрохлорид, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Мефлохин, таблетки**  |  |  |
| **Mefloquini hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мефлохина гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижепривёденным требованиям.

Содержит мефлохина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мефлохина C17H16F6N2O.

**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 мефлохина на хроматограмме раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида (А) (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида в области от 240 до 340 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, 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 мефлохина около 0,04 мг/мл.

*Раствор стандартного образца мефлохина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 13,7 мг (точная навеска) стандартного образца мефлохина гидрохлорида, прибавляют 30 мл среды растворения, выдерживают на ультразвуковой бане при температуре 30 °С в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 8,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество мефлохина C17H16F6N2O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·a\_{0}·900·8·F·P·378,31}{A\_{0}·50·50·L·414,8}=\frac{A\_{1}·a\_{0}·F·2,88·P·378,31}{A\_{0}·L·414,8},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мефлохина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание мефлохина гидрохлорида в стандартном образце мефлохина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество мефлохина в одной таблетке, мг; |
|  | *378,31* | – | молекулярная масса мефлохина; |
|  | *414,8* | – | молекулярная масса мефлохина гидрохлорида. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества мефлохина C17H16F6N2O.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 4,41 г тетрабутиламмония гидросульфата и 1,77 г калия дигидрофосфата в 650 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,00±0,05.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг мефлохина, прибавляют 10 мл ацетонитрила и 20 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. Срок годности раствора 24 ч.

*Раствор стандартного образца мефлохина гидрохлорида (А)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца мефлохина гидрохлорида, прибавляют 2 мл ацетонитрила и 3 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца мефлохина гидрохлорида (Б)*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида (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 используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В пробирку помещают 2 мг стандартного образца мефлохина гидрохлорида, прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной, нагревают на водяной бане в течение 5 мин, прибавляют 0,2 г цинка хлорида, продолжают нагревание на водяной бане в течение 25 мин и охлаждают до комнатной температуры. К 50 мкл надосадочной жидкости прибавляют 1,5 мл ПФ и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика мефлохина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мефлохин – 1; хлорпроизводное мефлохина – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками мефлохина и хлорпроизводного мефлохина должно быть не менее 8,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* мефлохина должен быть не более 2,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мефлохина, должна составлять не менее 4500 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·50·2·1∙P∙G∙378,31}{S\_{0}∙a\_{1}·10·100·10∙L∙414,8}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙G∙378,31}{S\_{0}∙a\_{1}·100∙L∙414,8} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мефлохина на хроматограмме раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мефлохина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание мефлохина гидрохлорида в стандартном образце мефлохина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество мефлохина в одной таблетке, мг; |
|  | *378,31* | – | молекулярная масса мефлохина; |
|  | *414,8* | – | молекулярная масса мефлохина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,16 г мефлохина, прибавляют 60 мл спирта 96 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца мефлохина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 17,5 мг (точная навеска) стандартного образца мефлохина гидрохлорида, растворяют в спирте 96 % 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 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 282 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения спирт 96 %.

Содержание мефлохина C17H16F6N2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·a\_{0}·100·5·50·P·G·378,31}{A\_{0}·a\_{1}·50·1·50·L·414,8}=\frac{A\_{1}·a\_{0}·10·P·G·378,31}{A\_{0}·a\_{1}·L·414,8},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца мефлохина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мефлохина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание мефлохина гидрохлорида в стандартном образце мефлохина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество мефлохина в одной таблетке, мг; |
|  | *378,31* | – | молекулярная масса мефлохина; |
|  | *414,8* | – | молекулярная масса мефлохина гидрохлорида. |

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