**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Никорандил, таблетки** |  | **ФС** |
| **Никорандил, таблетки** |  |  |
| **Nicorandili tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества никорандила C8H9N3O4.

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

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота**—**триэтиламин**—** тетрагидрофуран**—**вода3:5:5:987, доводят значение рН до 5,00±0,05 триэтиламином.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота**—**триэтиламин**—** тетрагидрофуран**—**вода3:5:5:987.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Трифторуксусная кислота**—**триэтиламин**—** тетрагидрофуран—ацетонитрил**—**вода3:5:5:300:687.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг никорандила, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл ПФА, перемешивают в течение 30 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 1 мг примеси В и примеси С, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь В: *N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбоксамид, CAS 6265-73-2.

Примесь С: (2-аминоэтил)пиридин-3-карбоксилат, CAS 88598-33-8.

Примесь D: 3-(4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил)пиридин, CAS 40055-37-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 262 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

 *Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0 – 8 | 100 | 0 | 0 |
| 8 – 11 | 100 → 0 | 0 → 90 | 0 → 10 |
| 11 – 40 | 0 | 90 → 70 | 10 → 30 |
| 40 – 41 | 0 → 100 | 70 → 0 | 30 → 0 |
| 41 – 50 | 100 | 0 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Никорандил – 1 (около 15 мин); примесь В – около 0,36; примесь С – около 0,39; примесь D – около 0,9.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножается на 0,72.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика никорандила на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

− суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь никорандила на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5-кратной площади пика никорандила на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота**—**триэтиламин**—** тетрагидрофуран**—**вода3:5:10:982.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г никорандила, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл метанола, встряхивают в течение 15 мин, выдерживают в охлажденной ультразвуковой бане в течение 30 мин, периодически перемешивая, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца никорандила.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца никорандила помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Смешивают равные объемы полученного раствора и раствора стандартного образца никорандила.

Примечание

Примесь А: {2-[(пиридин-4-ил-карбонил)амино]этил}нитрат, CAS 65141-47-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца никорандила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и никорандила должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца никорандила:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* никорандила должен быть от 0,8 до 1,5;

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

Содержание никорандила C8H9N3O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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