МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нитизинон, капсулы**  |  | **ФС** |
| **Нитизинон, капсулы** |  |  |
| **Nitisinoni capsulae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нитизинон, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нитизинона C14H10F3NO5.

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

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество нитизинона, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 22,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой разведённой 10 % до 6,80±0,05. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации нитизинона около 2 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца* *нитизинона.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца нитизинона, растворяют в 15 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2-3 мин, периодически встряхивая колбу, и не допуская нагревания выше 25 °C, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца нитизинона и испытуемый раствор.

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

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

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

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

Количество нитизинона C14H10F3NO5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙F∙P∙1∙2}{S\_{0}∙L∙25∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,08}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика нитизинона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нитизинона на хроматограмме раствора стандартного образца нитизинона; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нитизинона, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание нитизинона в стандартном образце нитизинона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нитизинона в одной капсуле, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества нитизинона C14H10F3NO5.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—фосфорной кислоты раствор 0,02 М 200:300:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 10 мг нитизинона, прибавляют 45 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, периодически встряхивая колбу и не допуская нагревания выше 25 °C, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца нитизинона (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца нитизинона, растворяют в 15 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2-3 мин, периодически встряхивая колбу, и не допуская нагревания выше 25 °C, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца нитизинона (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нитизинона (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси 1.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг примеси 1, растворяют в 50 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, периодически встряхивая колбу и не допуская нагревания выше 25 °C, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор хранят при температуре не выше 8 °С.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг стандартного образца нитизинона, прибавляют 50 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 3 мин, периодически встряхивая. Колбу герметично закрывают, выдерживают в термостате при температуре 60 °C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,1 мл раствора примеси 1, перемешивают и фильтруют. Раствор хранят при температуре не выше 8 °С.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нитизинона (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1: 2-нитро-4-(трифторметил)бензойная кислота, CAS 320-94-5.

Примесь 2: циклогексан-1,3-дион, CAS 504-02-9.

Примесь 3: 6-(трифторметил)-3,4-дигидро-1*H*-ксантен-1,9(2*H*)-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика нитизинона. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Нитизинон – 1 (около 16 мин); примесь 2 – около 0,1; примесь 1 – около 0,3; примесь 3 – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и примеси 3 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца нитизинона (Б):

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

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,8; примесь 2 – 0,5, примесь 3 – 0,6.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1250} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика нитизинона на хроматограмме раствора стандартного образца нитизинона (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца нитизинона, мг; |
|  | *P* | – | содержание нитизинона в стандартном образце нитизинона, %. |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество нитизинона в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

-любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика нитизинона на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил—вода 2:450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 10 мг нитизинона, прибавляют 75 мл ацетонитрила, встряхивают на шейкере при 150 об/мин в течение 5 мин, прибавляют 120 мл ПФ и снова встряхивают на шейкере при 170-180 об/мин в течение 10 мин. Содержимое колбы нагревают до 25 °C, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. Срок годности раствора – 24 ч

*Раствор стандартного образца нитизинона.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца нитизинона, растворяют в 15 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2-3 мин, периодически встряхивая колбу, и не допуская нагревания выше 25 °C, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 55 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки  | 30 °C; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика нитизинона. |

Хроматографируют раствор стандартного образца нитизинона и испытуемый раствор.

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

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

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

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

Содержание нитизинона C14H10F3NO5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика нитизинона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нитизинона на хроматограмме раствора стандартного образца нитизинона; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нитизинона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание нитизинона в стандартном образце нитизинона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нитизинона в одной капсуле, мг. |

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