МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оксибутинина гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Оксибутинин, таблетки** |  |  |
| **Oxybutynini hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества оксибутинина гидрохлорида C22H31NO3·HCl.

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

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

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*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 оксибутинина гидрохлорида около 5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца оксибутинина гидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца оксибутинина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца оксибутинина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Количество оксибутинина гидрохлорида C22H31NO3·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P∙1,0}{S\_{0}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,09}{S\_{0}∙L},$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (*Q*) от заявленного количества оксибутинина гидрохлорида C22H31NO3·HCl.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г калия дигидрофосфата и 4,36 г дикалия гидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50,0 мг оксибутинина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15,0 мг стандартного образца примеси А, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца примеси D, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси А, растворяют в растворе сравнения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 4-(диэтиламино)бут-2-ин-1-ил[(*RS*)-2-гидрокси-2-(циклогекс-3-енил)-2-циклогексилацетат], CAS 1199574-71-4.

Примесь D: (*RS*)-2-гидрокси-2-фенил-2-циклогексилуксусная кислота, CAS 4335-77-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 70 | 30 |
| 5–6 | 70→45 | 30→55 |
| 6–50 | 45 | 55 |
| 50–51 | 45→70 | 55→30 |
| 51–60 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D, раствор стандартного образца примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Оксибутинин – 1 (около 31 мин); примесь А – около 1,51.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора стандартного образца примеси А; для идентификации пика примеси D используется хроматограмма раствора стандартного образца примеси D.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками оксибутинина и примеси А должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 1,5 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать более чем в 0,4 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примесей А и D) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**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»).

*Буферный раствор.* Растворяют 4,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,25±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Растворитель*. Хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг оксибутинина гидрохлорида, прибавляют 400 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём полученного раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца оксибутинина гидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца оксибутинина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца оксибутинина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Оксибутинин – около 4 мин.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца оксибутинина гидрохлорида:

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

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

*- эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику оксибутинина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание оксибутинина гидрохлорида C22H31NO3·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙500·10·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5·100·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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