МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рацекадотрил, капсулы** |  | **ФС** |
| **Рацекадотрил, капсулы** |  |  |
| **Racecadotrili capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества рацекадотрила C21H23NO4S.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рацекадотрилана хроматограмме раствора стандартного образца рацекадотрила(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»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг рацекадотрила, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мкл стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют сразу после приготовления.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси G, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 2 мг стандартного образца рацекадотрила для идентификации пиков (содержит примеси С, Е и F) в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: этантиоловая кислота, CAS 507-09-5.

Примесь С: ({(2*RS*)-2-[(ацетилсульфанил)метил]-3-фенилпропаноил}амино)этановая кислота, CAS 124735-06-4.

Примесь Е: 2-бензилпроп-2-еновая кислота, CAS 5669-19-2.

Примесь F: бензил{2-[(2-бензилпроп-2-еноил)амино]ацетат}, CAS 87428-99-7.

Примесь G: бензил{2-[((2*RS*)-2-бензил-3-сульфанилпропаноил)амино]ацетат}, CAS 81110-69-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 60 | 40 |
| 5 – 25 | 60 → 20 | 40 → 80 |
| 25 – 35 | 20 | 80 |
| 35 – 45 | 20 → 60 | 80 → 40 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С, Е и F используют хроматограмму раствора для идентификации пиков и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу рацекадотрила для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Рацекадотрил – 1 (около 19 мин); примесь А – около 0,2; примесь С – около 0,3; примесь Е – около 0,5; примесь F – около 0,9; примесь G – около 0,95.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* рацекадотрила должен быть не более 2,0;

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 1,4; примесь Е – 0,6; примесь F – 0,7.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙50∙1∙100}{S\_{0}∙100∙100}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙2}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙50∙1∙2∙100}{S\_{0}∙50∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика рацекадотрила на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А − не более 0,1 %;

- любая другая примесь − не более 0,2 %;

- сумма примесей − не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 500:500.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 60 мг рацекадотрила, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца рацекадотрила.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца рацекадотрила помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин. |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца рацекадотрила и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* рацекадотрила должен быть не более 2,0;

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

Содержание рацекадотрила C21H23NO4S в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙10∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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