МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фелодипин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Фелодипин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Felodipini tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фелодипин, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки, с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фелодипина C18H19Cl2NO4.

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

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

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

Растворы, содержащие фелодипин, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | полисорбата 80 раствор 1 %; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 1, 4 и 8 ч. |

Полисорбата 80 раствор 1 %*.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10,0 г полисорбата 80, выдерживают на ультразвуковой бане при температуре 45 °С до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 1, 4 и 8 часов  отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации фелодипина около 0,005 мг/мл.

*Раствор стандартного образца фелодипина.* Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца фелодипина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 11 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фелодипина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца фелодипина:

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* фелодипина должен быть не более 2,0;

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙F∙P∙1}{S\_{0}∙L∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,2}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика фелодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика фелодипина на хроматограмме раствора стандартного образца фелодипина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца фелодипина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фелодипина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фелодипина в стандартном образце фелодипина, %. |

Через 1 ч в раствор должно перейти от 5 до 30 %, через 4 ч– от 45 % до 70 %, через 8 ч – не менее 80 % (Q) фелодипина C18H19Cl2NO4.

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

Растворы, содержащие фелодипин, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 6,9 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 20:40:40.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 30 мг фелодипина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 80 мл ацетонитрила, 40 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры. Прибавляют 60 мл буферного раствора и перемешивают в течение 30 мин, охлаждают и доводят объём раствора буферным раствором до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 15 мин и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 30 мг стандартного образца фелодипина и 30 мг стандартного образца примеси А, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждаем до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 80 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика фелодипина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Фелодипин – 1; продукт окисления фелодипина – около 0,7; примесь А – около 0,8примесь В – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси А и фелодипина должно быть не менее 1,5;

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,01}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей.*

- примесь А – не более 2,0 %;

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

- сумма примесей – не более 3,0 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Растворы, содержащие фелодипин, используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 2,5 мг фелодипина, прибавляют 5,0 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, прибавляют 10,0 мл ПФ, встряхивают в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 мин и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца фелодипина и испытуемый раствор.

Содержание фелодипинаC18H19Cl2NO4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙10∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙8∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙80} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фелодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фелодипина на хроматограмме раствора стандартного образца фелодипина; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца фелодипина, мг; |
|  | *P* | – | содержание фелодипина в стандартном образце фелодипина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фелодипина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси». Растворы, содержащие фелодипин, используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 10 мг фелодипина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл ацетонитрила, 20 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 30 мл буферного раствора и перемешивают в течение 30 мин, охлаждают и доводят объём раствора буферным раствором до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца фелодипина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,2 г (точная навеска) стандартного образца фелодипина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 362 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика фелодипина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фелодипина и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* фелодипина должен быть не более 2,0;

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

Содержание фелодипина C18H19Cl2NO4 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙50∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20} ,$$

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

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