

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Цилостазол, таблетки

ФС.3.1.0164.22

Цилостазол, таблетки

Cilostazoli tabulettae

Вводится впервые

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цилостазола $C_{20}H_{27}N_5O_2$.

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

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество цилостазол, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат: «Лопастная мешалка»;
Объём среды растворения: 900 мл;
Скорость вращения мешалки: 75 об/мин;

Время растворения: 60 мин.

Среда растворения. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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 цилостазола около 0,01 мг/мл.

Раствор стандартного образца цилостазола. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца цилостазол помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 2,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора средой растворения до метки и фильтруют.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца цилостазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 257 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество цилостазола, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 900 \cdot 2 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 0,18}{A_0 \cdot L}$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца цилостазола;
 a_0 – навеска стандартного образца цилостазола, мг;
 F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;
 L – заявленное количество цилостазола в одной таблетке, мг;
 P – содержание цилостазола в стандартном образце

цилостазола, %.

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) цилостазола $C_{20}H_{27}N_5O_2$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие цилостазол, используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—вода 300:700.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—вода 500:500.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 40:60.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 40 мг цилостазола, растворяют в 20 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) стандартного образца цилостазола и 20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 3, растворяют в ацетонитриле, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора 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.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 5 мг стандартного образца цилостазола, стандартного образца примеси 1 и стандартного образца примеси 2, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 6-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он, CAS 54197-66-9.

Примесь 2: 6-[4-(1-циклогексил-1*H*-тетразол-5-ил)бутокси]хинолин-2(1*H*)-он, CAS 73963-62-9.

Примесь 3: 1-[4-(1-циклогексил-1*H*-тетразол-5-ил)бутил]-6-[4-(1-циклогексил-1*H*-тетразол-5-ил)бутокси]-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он, CAS 865792-18-3.

Хроматографические условия

Колонка	100 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Температура образца	8 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–5	100→50	0→50
5–10	50→0	50→100
10–20	0	100
20–20,1	0→100	100→0
20,1–28	100	0

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

Относительное время удерживания соединений. Цилостазол– 1, примесь 1 – около 0,2; примесь 2 – около 0,9; примесь 3– около 1,9.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– разрешение (R_S) между пиками примеси 2 и цилостазола должно быть не менее 2,0;

– фактор асимметрии пика (A_S) цилостазола должен быть не более 2,0;

– фактор асимметрии пика (A_S) примеси 2 должен быть не более 2,0;

– эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику цилостазола, должна составлять не менее 15000 теоретических тарелок.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площадей пиков цилостазола и примеси 3 должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,7; примесь 2 – 0,58.

Содержание примеси 3 в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50 \cdot 2 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,002}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика примеси 3 на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси 3 на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца примеси 3, мг;

P – содержание примеси 3 в стандартном образце примеси 3, %;

L – заявленное количество цилостазола в одной таблетке, мг;

G – средняя масса одной таблетки, мг.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50 \cdot 2 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,002}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика цилостозола на хроматограмме стандартного раствора;
- a_1 – навеска субстанции, мг;
- a_0 – навеска стандартного образца цилостазола, мг;
- P – содержание цилостазола в стандартном образце цилостазола, %;
- L – заявленное количество цилостазола в одной таблетке, мг;
- G – средняя масса одной таблетки, мг.

Допустимое содержание примесей:

- примесь 1, 2, 3 (каждая) – не более 0,1 %;
- любая другая примесь – не более 0,1 %;
- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых 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»).

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—ацетонитрил—вода 30:70:100.

Раствор внутреннего стандарта. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,2 г бензофенона, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг цилостазола, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин при

температуре 25 °С, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор стандартного образца цилостазола. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) стандартного образца цилостазола, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Хроматографические условия

Колонка	150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	30 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца цилостазола и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Цилостазол– 1 (около 10 мин), бензофенон – около 1,85.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора стандартного образца цилостазола:

– *разрешение (R_s)* между пиками цилостазола и бензофенона должно быть не менее 9,0.

– *фактор асимметрии пика (A_s)* цилостазола должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание цилостазола $C_{20}H_{27}N_5O_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика цилостазола на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика цилостазола на хроматограмме раствора стандартного образца цилостазола;
- a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
- a_0 – навеска стандартного образца цилостазола, мг;
- P – содержание цилостазола в стандартном образце цилостазола, %.
- G – средняя масса одной таблетки, мг;
- L – заявленное количество цилостазола в одной таблетке, мг.

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