МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Каберголин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Каберголин, таблетки** |  |  |
| **Cabergolini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества каберголина C26H37N5O2.

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

**Подлинность**

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

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 32 %—спирт 96 %—метиленхлорид 1,5:20:80.

*Испытуемый раствор.* Кнавеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 5 мг каберголина, прибавляют 10,0 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют.

*Раствор стандартного образца каберголина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца каберголина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца каберголина (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции каберголина на хроматограмме раствора стандартного образца каберголина.

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин.  |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации каберголина около 0,001 мг/мл.

*Раствор стандартного образца каберголина.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца каберголина (А) (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца каберголина и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* каберголина должен быть не менее 0,9 и не более 1,70;

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

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

Количество каберголина C26H37N5O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·F·P·500∙1}{S\_{0}·L·50·200}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·F·P}{S\_{0}·L·20} ,$$

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

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества каберголина C26H37N5O2.

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,0±0,1. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—ацетонитрил—буферный раствор 0,2:16:84.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг каберголина, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца каберголина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образцакаберголина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца каберголина (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца каберголина (А) 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Суспендируют 50 мг стандартного образца каберголина в 10,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и перемешивают в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученной суспензии, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают, обрабатывают ультразвуком до растворения и охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор содержит продукт разложения каберголина (примесь А).

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца каберголина (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-(проп-2-енил)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолин-9-карбоновая кислота, CAS 81409-74-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, размер пор 10 нм, содержание углерода 17,5 %; |
| Температура колонки | 45 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика каберголина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Каберголин – 1 (около 11 мин), примесь A – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца каберголина (Б):

*- фактор асимметрии пика (AS)* каберголина должен быть не менее 0,9 и не более 1,7;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика каберголина должно быть не более 10,0 % (6 введений);

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

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

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G·25∙1∙2}{S\_{0}·a\_{1}·L·50·100∙10}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G}{S\_{0}·a\_{1}·L·1000} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 2,0 %;

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

- сумма примесей – не более 2,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают одну таблетку, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят ПФ до концентрации каберголина около 0,001 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца каберголина и испытуемый раствор.

Содержание каберголина C26H37N5O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·F·50∙1}{S\_{0}·L·50·200}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·F}{S\_{0}·L·200},$$

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца каберголина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца каберголина (А):

*- фактор асимметрии пика (AS)* каберголина должен быть не менее 0,9 и не более 1,7;

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

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

Содержание каберголина C26H37N5O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

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