**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Леводопа+[Бенсеразида гидрохлорид], капсулы** |  | **ФС** |
| **Леводопа+[Бенсеразид], капсулы** |  |  |
| **Levodopum+[Benserazidi hydrochloridum], capsulae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат леводопа+[бенсеразида гидрохлорид], капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям. Капсулы содержат бенсеразида гидрохлорид и леводопу с массовым соотношением бенсеразид—леводопа 1:4.

Содержит:

− не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества леводопы C9H11NO4;

− бенсеразида гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бенсеразида C10H15N3O5.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать времени удерживания пиков леводопы и бенсеразида на хроматограмме стандартного раствора Б (раздел «Количественное определение»).

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем целлюлозы.

*Подвижная фаза (ПФ*). Хлористоводородная кислота разведенная 10 %—вода—2-пропанол 10:20:70.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую 25 мг бенсеразида, встряхивают с 20 мл растворителя в течение 10 мин и центрифугируют при 2500 об/мин до получения супернатанта.

*Раствор стандартного образца леводопы.* Растворяют 25 мг стандартного образца леводопы в 5 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца бенсеразида гидрохлорида.* Растворяют 14 мг стандартного образца бенсеразида гидрохлорида в 10 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (10 мкг леводопы и 2,5 мкг бенсеразида), раствора стандартного образца леводопы (10 мкг леводопы) и раствора стандартного образца бенсеразида гидрохлорида (2,5 мкг бенсеразида). Пластинку с нанесенными пробами высушивают в токе холодного воздуха, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин, обрабатывают реактивом Фолина-Чокальтеу, высушивают в токе теплого воздуха, обрабатывают натрия гидроксида раствором 10 % и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме испытуемого раствора четко видны две зоны адсорбции.

Основные зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, окраске и величине должны соответствовать основным зонам адсорбции на хроматограммах раствора стандартного образца леводопы и раствора стандартного образца бенсеразида гидрохлорида.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы, содержащие леводопу или бенсеразид, защищают от света и хранят при температуре 4 °С в течение не более 8 ч. При отсутствии охлаждаемого автодозатора растворы используют в течение не более 15 мин.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 9,59 г калия дигидрофосфата в 1410 мл воды, смешивают с 500 мл метанола и 90 мл ацетонитрила, прибавляют 2,44 г натрия декансульфоната, перемешивают и доводят значение рН до 3,60±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 25 мг бенсеразида, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 180 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 15 мин, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор* *стандартного образца бенсеразида гидрохлорида.* Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца бенсеразидагидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А бенсеразида (А).* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А бенсеразида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А бенсеразида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца примеси А бенсеразида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В бенсеразида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В бенсеразида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор А*. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бенсеразида гидрохлорида, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А бенсеразида (А), 2,0 мл раствора стандартного образца примеси В бенсеразида и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца леводопы помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, прибавляют около 15 мг (точная навеска) стандартного образца бенсеразида гидрохлорида, прибавляют 10 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца примеси А бенсеразида (А), 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В бенсеразида и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А бенсеразида: (2*RS*)- 2-амино-3-гидрокси-пропангидразид, CAS 55819-71-1.

Примесь В бенсеразида: (2*RS*)-2-амино-3-гидрокси-*N*',*N*'-бис[(2,3,4-тригидрокси фенил)метил]пропангидразид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца  | 4 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны детекции | основная - 220 нм, леводопа - 270 нм;  |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А бенсеразида (Б), стандартный раствор А, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания.* Бенсеразид – 1 (около 6 мин); леводопа – около 0,3; примесь А бенсеразида – около 0,7; примесь В бенсеразида – около 3,4.

*Идентификация пиков.* Для идентификации пика примеси А бенсеразида используются хроматограмма раствора стандартного образца примеси А бенсеразида (Б).

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора А *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А бенсеразида и примеси В бенсеразида должно быть не более 10,0 % (6 определений).

На хроматограмме стандартного раствора Б:

− *разрешение (RS)* между пиками леводопы и примеси А бенсеразида должно быть не менее 2,0;

− *разрешение (RS)* между пиками примеси А бенсеразида и бенсеразида должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бенсеразида должно быть не менее 8.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙250}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙62,5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А бенсеразида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси А бенсеразида на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца примеси А бенсеразида, мг; |
|  | *a1* | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А бенсеразида в стандартном образце примеси А бенсеразида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бенсеразида в одной капсуле, мг. |

Содержание примеси В бенсеразида в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙250}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙31,25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси В бенсеразида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси В бенсеразида на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца примеси В бенсеразида, мг; |
|  | *a1* | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В бенсеразида в стандартном образце примеси В бенсеразида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бенсеразида в одной капсуле, мг. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙1∙257,24}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙250∙293,70}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙257,24}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙125∙293,70}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика бенсеразида на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца бенсеразида гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | – | навеска содержимого капсул, мг;  |
|  | *P* | − | содержание бенсеразида гидрохлорида в стандартном образце бенсеразида гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бенсеразида в одной капсуле, мг; |
|  | *257,24* | – | молекулярная масса бенсеразида; |
|  | *293,70* | – | молекулярная масса бенсеразида гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь A бенсеразида - не более 1,0 %;

– примесь В бенсеразида - не более 2,0 %;

– единичная неидентифицированная примесь - не более 0,4 %;

– сумма неидентифицированных примесей - не более 1,0 %;

– сумма примесей - не более 4,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика бенсеразида 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.

Хроматографируют стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора Б:

− *относительное стандартное отклонение* площади пика леводопы и бенсеразида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

− *фактор асимметрии* *пика (AS)* леводопы должен быть от 0,6 до 1,5;

− *фактор асимметрии* *пика (AS)* бенсеразида должен быть от 0,8 до 1,5.

Содержание леводопы C9H11NO4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

Содержание бенсеразида C10H15N3O5 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙257,24}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙293,70}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2∙257,24}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙293,70}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бенсеразида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бенсеразида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого капсул, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца бенсеразида гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание бенсеразида гидрохлорида в стандартном образце бенсеразида гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бенсеразида в одной капсуле, мг; |
|  | *257,24* | – | молекулярная масса бенсеразида; |
|  | *293,70* | – | молекулярная масса бенсеразида гидрохлорида.  |

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