МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Прасугрела гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Прасугрел, таблетки** |  |  |
| **Prasugreli hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит прасугрела гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества прасугрела C20H20FNO3S.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество прасугрела, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 20 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 4,6 г лимонной кислоты безводной и 1,6 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в воде, доводят рН раствора лимонной кислотой или динатрия гидрофосфатом до 3,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,35 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 250:750.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 20 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации прасугрела около 5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца прасугрела гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель додецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 249 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 4 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прасугрела должно быть не более 1,5 % (6 определений).

Количество прасугрела C20H20FNO3S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙1000·5·373,44}{S\_{0}∙L·100·100·409,9}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·0,456}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца прасугрела гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание прасугрела гидрохлорида в стандартном образце прасугрела гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество прасугрела в одной таблетке, мг; |
|  | *373,44* | − | молекулярная масса прасугрела; |
|  | *409,9* | − | молекулярная масса прасугрела гидрохлорида. |

Через 20 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) прасугрела C20H20FNO3S от заявленного количества.

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,35 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—ацетонитрил 100:900.

*Растворитель.* Буферный раствор—ацетонитрил 250:750.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг прасугрела, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5,0 мл растворителя, энергично встряхивают, выдерживают 5–10 мин и доводят объём растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 2 мин со скоростью 3000 об/мин.

*Раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца прасугрела гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же 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 чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель додецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 100 | 0 |
| 2–30 | 100→0 | 0→100 |
| 30–37 | 0 | 100 |
| 37–38 | 0→100 | 100→0 |
| 38–45 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида и испытуемый раствор.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* прасугрела должен быть не более 1,5;

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10·1·373,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·10·409,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,009}{S\_{0}∙a\_{1}·L},$$

$$ $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца прасугрела гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание прасугрела гидрохлорида в стандартном образце прасугрела гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество прасугрела в одной таблетке, мг; |
|  | *373,44* | − | молекулярная масса прасугрела; |
|  | *409,9* | − | молекулярная масса прасугрела гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,30 %;

- сумма примесей – не более 3,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

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

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл ПФ, энергично встряхивают до полного разрушения таблетки. Доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации прасугрела около 0,1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание прасугрела C20H20FNO3S в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙50·373,44}{S\_{0}∙L·100·409,9}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·0,456}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца прасугрела гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание прасугрела гидрохлорида в стандартном образце прасугрела гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество прасугрела в одной таблетке, мг; |
|  | *373,44* | − | молекулярная масса прасугрела; |
|  | *409,9* | − | молекулярная масса прасугрела гидрохлорида. |

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг прасугрела, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл ПФ, энергично встряхивают, выдерживают 5–10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца прасугрела гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца прасугрела гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* прасугрела должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прасугрела должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание прасугрела C20H20FNO3S в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·25·373,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·5·409,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·2,278}{S\_{0}∙a\_{1}·L},$$

$$ $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика прасугрела на хроматограмме раствора стандартного образца прасугрела гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца прасугрела гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание прасугрела гидрохлорида в стандартном образце прасугрела гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество прасугрела в одной таблетке, мг; |
|  | *373,44* | − | молекулярная масса прасугрела; |
|  | *409,9* | − | молекулярная масса прасугрела гидрохлорида. |

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

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации производителя.