МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ропинирола гидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением**  |  | **ФС** |
| **Ропинирол, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Ropiniroli hydrochloridi tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит ропинирола гидрохлорида C16H24N2O∙HCl в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ропинирола C16H24N2O.

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

**Подлинность**

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

*2.* *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика ропинирола на хроматограмме раствора стандартного образца ропинирола гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

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

 *Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор pH 4,0; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 200 об/мин; |
| Время растворения: | 24 ч. |

 *Буферный раствор pH 4,0.* В химический стакан 1 л помещают 10,0 г лимонной кислоты, 4,4 мл хлороводородной кислоты концентрированной и 4,5 г натрия гидроксида, растворяют в 900 мл воды и доводят pH раствора хлористоводородной кислотой концентрированной до 4,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

 *Буферный раствор pH 7,0.* Растворяют 3,7 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят pH раствора триэтиламином до 7,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

 *Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор pH 7,0 320:680.

 *Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 1, 8 и 24 ч отбирают 500,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разбавляют средой растворения до ожидаемой концентрации около 0,004 мг/мл.

После каждого отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца ропинирола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 11,4 мг (точная навеска) стандартного образца ропинирола гидрохлорида растворяют в среде растворения, обрабатывают ультразвуком 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0  мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором pH 4,0 до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0  мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

 Хроматографируют раствор стандартного образца ропинирола гидрохлорида и испытуемый раствор.

 *Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

**-***эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ропинирола, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Концентрацию ропинирола в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл (*Cn*) вычисляют по формуле:



Количество ропинирола, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества (*Хn*) с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:



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

Через 1 ч в раствор должно перейти не менее 15 %, через 8 ч – от 40 % до 60 %, через 24 ч – не менее 80 %, от заявленного количества ропинирола C16H24N2O.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

 *Растворитель А.* ПФА—ацетонитрил 200:800.

 *Растворитель Б.* Растворитель А—ПФА 200:800.

 *Подвижная фаза А (ПФА)*. Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 % .

 *Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол—ацетонитрил 200:800.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 13,5 мг ропинирола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе А, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки

 *Раствор стандартного образца примеси A.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A, растворяют в растворителе Б и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 300 мг стандартного образца ропинирола гидрохлорида и 10 мг стандартного образца примеси A растворяют в растворителе Б при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг стандартного образца ропинирола гидрохлорида, растворяют в растворителе Б и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки.

Примечание

Примесь A: 4-[2-(дипропиламино)этил]-1*H*-индол-2,3-дион, CAS 102842-51-3;

Примесь D: 4-[2-(пропиламино)этил]-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он, CAS 173990-76-6;

 Примесь 1: 4-[2-(дипропиламино)этил]-1-гидрокси-3*H*-индол-2-он, CAS 1027600-42-5.

 Примесь 2: 4-[2-(оксидодипропиламино)этил]-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он, CAS 1076199-41-1.

Примесь 3: 3,3′-метиленбис[7-(2-дипропиламино)этил]индолин-2-он, CAS **1800102-50-4**.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объем пробы |  | 100 мкл. |

 *Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–23 | 84 | 16 |
| 23–36 | 84→40 | 16→60 |
| 36–36,1 | 40→84 | 60→16 |
| 36,1–50 | 84 | 16 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца ропинирола примеси А и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ропинирол – 1; примесь D – около 0,42; примесь A – около 0,89; примесь 1 – около 0,94; примесь 2 – около 1,31; примесь 3 – около 1,82.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками ропинирола и примеси A должно быть не менее 2,0.

 На хроматограмме раствор стандартного образца примеси A *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси A должно быть не более 10 % (6 определений);

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

 *Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,71.

Содержание примеси A в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙2∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси A испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси A на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси A, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси A в стандартном образце примеси A, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество ропинирола в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

 Содержание каждой из примесей 1, 2, 3 и D в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

 *Допустимое содержание примесей*:

 -  примесь A – не более 0,5 %;

 - примесь D – не более 0,5 %;

 - примесь 1 – не более 0,5 %;

 - примесь 2 – не более 0,5 %;

 - примесь 3 – не более 0,5 %;

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

 -  сумма примесей – не более 1,5 %.

 Не учитывают пики примесей менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 4,5 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

 *Растворитель.* Фосфорная кислота разведённая 10 %—ацетонитрил 200:800.

*Подвижная фаза*. Буферный раствор—метанол250:750.

 *Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 10 мг ропинирола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и выдерживаю в течение 30 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры. Доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца ропинирола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 110 мг (точная навеска) стандартного образца ропинирола гидрохлорида растворяют в растворителе при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры 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 разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, и 10 мг стандартного образца ропинирола и доводят объём раствора растворителем до метки.

 *Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 125 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца ропинирола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками ропинирола и примеси А должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца ропинирола:

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

**-** *относительное стандартное отклонение* площади пика ропинерола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание ропинирола C16H24N2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙260,37}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙10∙296,84}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,09}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика ропинирола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ропинирола на хроматограмме раствора стандартного образца ропинирола гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца ропинирола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание ропинирола гидрохлорида в стандартном образце ропинирола гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ропинирола в одной таблетке, мг; |
|  | 260,37 | – | молекулярная масса ропинирола; |
|  | 296,84 | – | молекулярная масса ропинирола гидрохлорида. |

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