**Периндоприл–эрбумин, таблетки ФС**

**Периндоприл–эрбумин, таблетки**

**Perindoprili–erbumini tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат периндоприл-эрбумин, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые плёночной оболочкой; таблетки диспергируемые). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества периндоприла-эрбумина C19H32N2O5·C4H11N.

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

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца периндоприла-эрбумина (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца периндоприла-эрбумина в области длин волн от 190 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 4 мг периндоприла-эрбумина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды и перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора водой до сетки. Полученный раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца периндоприла-эрбумина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. Вода.

**\*Распадаемость**. Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Смешивают 340 мл ацетонитрила и 660 мл воды, доводят pH раствора до 2,0 смесью, состоящей из равных объёмов хлорной кислоты и воды.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку периндоприла-эрбумина (в случае дозировок менее 4 мг используют объединённую пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 4 мг периндоприла-эрбумина). Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор при необходимости разводят средой растворения до концентрации периндоприла-эрбумина около 4 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца периндоприла-эрбумина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 7,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина.

Количество периндоприла-эрбумина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора  стандартного образца периндоприла-эрбумина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца периндоприла-эрбумина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание периндоприла-эрбумина в стандартном образце  периндоприла-эрбумина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество периндоприла-эрбумина в одной  таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) периндоприла-эрбумина C19H32N2O5·C4H11N**.**

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Воду доводят до pH 2,5 при помощи смеси равных объёмов хлорной кислоты и воды.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Хлорная кислота—ацетонитрил 0,3:999,7.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 16 мг периндоприла-эрбумина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 7 мл ПФА (при необходимости обрабатывают ультразвуком) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения В*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примесей периндоприла, растворяют в ПФА, доводят тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Г*. 1,6 мг стандартного образца периндоприла для идентификации пиков растворяют в 1 мл ПФА.

*Примечания*

Примесь B: (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-Карбоксибутил]ами­но}про­паноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 95153-31-4;

примесь E: (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-Оксо-1-(пропан-2-илокси)пентан-2-ил]ами­но}про­паноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 1356837-89-2;

примесь F: Этил[(2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-*a*]индол-2-ил]пентаноат], CAS 129970-98-5;

примесь H: (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-4-Оксо-5-пропил-3-циклогексил-2-(циклогексилимино)имидазолидин-1-ил]пропаноил]оксагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 353777-64-7;

примесь K: (3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-Метилдекагидропиразино[1,2-*a*]индол-1,4-дион, PubChem 76967611.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 15 × 0,4 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 60 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 95 | 5 |
| 5–60 | 95→40 | 5→60 |
| 60–65 | 40→95 | 60→5 |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В и Г.

Для идентификации примесей B, E, F, H и K используют хроматограммы раствора сравнения Г и прилагаемую к стандартному образцу периндоприла для идентификации пиков. Для идентификации примесей С и D используют хроматограмму раствора сравнения В и прилагаемую к стандартному образцу примесей периндоприла.

*Относительные времена удерживания соединений.* Периндоприл-эрбумин – 1 (около 25 мин), примесь В – около 0,68, примесь К – около 0,72, примесь Е – около 1,2, примесь С – около 1,25, примесь D – около 1,3, примесь F – около 1,6, примесь H (может быть 1 или 2 пика) – около 1,8.

Изократический этап изложен для хроматографической системы с объёмом задержки (*D*) 2 мл. Если *D* отличен от 2 мл, следует скорректировать времена градиента на величину t, рассчитываемую по формуле:

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме стандартного раствора Г  *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и примеси К должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь каждого пика примесей B и F должна быть не более 3 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %);

– площадь каждого пика примесей C и D должна быть не более 1,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,6 %);

– площадь пика примеси Е должна быть не более 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

**–** площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,25 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, за исключением примесей B, C, D, E и F, не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %).

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 40 мг периндоприла-эрбумина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ (при необходимости обрабатывают ультразвуком), доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина.* Около 20  мг (точная навеска) стандартного образца периндоприла-эрбумина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Содержание периндоприла-эрбумина C19H32N2O5 C4H11N в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\* Показатель приводится только для анализа таблеток диспергируемых.