МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Метопролола сукцинат, ФС**

**таблетки Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метопролола сукцинат, таблетки (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метопролола сукцината (C15H25NO3)2·C4H6O4.

**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 основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Капиллярный электрофорез.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Капиллярный электрофорез».

*Ведущий электролит (ВЭ).* Раствор динатрия гидрофосфата дигидрата 3,4 г/л – раствор натрия дигидрофосфата моногидрата 20 г/л 1:1. При необходимости корректируют рН ВЭ одним из растворов до значения 6,0.

*Раствор натрия дигидрофосфата моногидрата 20 г/л.* 2,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор динатрия гидрофосфата дигидрата 3,4 г/л.* 0,34 г динатрия гидрофосфата дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг метопролола сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 3 мл спирта 95 %, 4 мл воды и выдерживают в ультразвуковой бане до полного распада таблетки. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор.* 10 мг стандартного образца метопролола сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Электрофоретические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Капилляр | плавленый кварц с полиимидным покрытием, эффективная длина около 56 см, внутренний диаметр 50 мкм; |
| Температура капилляра | 20 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Ввод пробы | 8 с·35 мбар; |
| Напряжение | –20 кВ; |
| Время миграции сукцината | около 8 мин. |

Последовательно вводят стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность электрофоретической системы*. На электрофореграмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* времени миграции пика сукцината должно быть не более 5 %.

Время миграции основного пика на электрофореграмме испытуемого раствора должно соответствовать времени миграции основного пика на электрофореграмме стандартного раствора.

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин – ортофосфорная кислота – кислота уксусная ледяная – ацетонитрил – 0,48% раствор аммония ацетата 2:3:10:146:810.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,5 г метопролола сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл метанола, взбалтывают в течение 30 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 25,0 мл, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения А.* 1,0мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 3,0мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* 2,5 мг стандартного образца метопролола сукцината и 1,5 мг стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения В*. 25 мг стандартного образца метопролола сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в подходящий сосуд диаметром 10 см и облучают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 6 часов на расстоянии 5 см. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь A: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол, CAS 109632-08-8;

примесь С: 4-{(2*RS*)-2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид, CAS 29122-74-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками метопролола и примесью А должно быть не менее 6,0.

*Относительные времена удерживания соединений.* Метопролол – 1 (около 7 мин), примеси C − около 0,3 и примеси A − около 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика, соответствующего основному пику на хроматограмме раствора сравнения В (примесь С), должна быть не более площади пика меотпролола на хроматограмме раствора сравнения А с поправочным коэффициентом 0,1 (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой дополнительной примеси должна быть не более площади пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,7 раз превышать площадь пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,17 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 25 мл ПФ и выдерживают в ультразвуковой бане в течение 15 мин после полного распада таблетки. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации метопролола сукцината 0,5 мг/мл.

Содержание метопролола сукцината (C15H25NO3)2·C4H6O4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения родственных примесей.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг метопролола сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 25 мл ПФ и выдерживают в ультразвуковой бане 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца метопролола сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого и стандартного растворов.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика метопролола должно быть не более 2 %.

- *эффективность* *хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику метопролола должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) метопролола должен быть не более 2,0.

Содержание метопролола сукцината (C15H25NO3)2·C4H6O4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика метопролола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика метопролола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца метопролола сукцината, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание метопролола сукцината в стандартном образце метопролола сукцината, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание метопролола сукцината в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.