**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Периндоприл–эрбумин, капсулы** |  | **ФС** |
| **Периндоприл–эрбумин, капсулы** |  |  |
| **Perindoprili–erbumini capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат периндоприл-эрбумин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным 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 «Капсулы».

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Доводят рН воды смесью равных объёмов хлорной кислоты и воды до 2,50±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворхлорной кислоты 0,03 % (о/о) в ацетонитриле.

*Испытуемый раствор.* Точнуюнавеску содержимого капсул, соответствующую около 37,5 мг периндоприла-эрбумина, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют в 25,0 мл ПФА, встряхивают при 350 об/мин в течение 20 мин, оставляют на 5 мин для осаждения, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 3 мг стандартного образцадля идентификации пиков (содержит примеси В, Е, F, H и К) в 2,0 мл ПФА, при необходимости обрабатывают ультразвуком и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФА до метки.

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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 40 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-5 | 95 | 5 |
| 5-60 | 95 → 40 | 5 → 60 |
| 60-65 | 40 → 95 | 60 → 5 |
| 65-70 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Периндоприл – 1 (около 25 мин); примесь В – около 0,6; примесь К – около 0,7; примесь Е – около 1,2; примесь F – около 1,6; примесь H – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками периндоприла и примеси Е должно быть не менее 4,0;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и примеси К должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

− *относительное стандартное отклонение* площади пика периндоприла должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой идентифицированной примеси не должна превышать 1,6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 12-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика периндоприла на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одной капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляют 3 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации периндоприла-эрбумина около 0,4 мг/мл.

*Раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца периндоприла-эрбумина, полученного в испытании «Количественное определение», и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца периндоприла-эрбумина:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика периндоприла должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙5∙5}{S\_{0}∙L∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика периндоприла на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика периндоприла на хроматограмме раствора стандартного образца периндоприла-эрбумина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца периндоприла-эрбумина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание периндоприла-эрбумина в стандартном образце периндоприла-эрбумина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество периндоприла-эрбумина в одной капсуле, мг. |

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,34 г натрия гептансульфоната в 900 мл воды, доводят рН раствора смесью равных объёмов хлорной кислоты и воды до 2,5±0,2. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 330:670.

*Испытуемый раствор.* Точнуюнавеску содержимого капсул, соответствующую около 40 мг периндоприла-эрбумина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца периндоприла-эрбумина, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл.  |
|  |  |

Хроматографируют раствор стандартного образца периндоприла-эрбумина и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединения.* Периндоприл – около 6,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца периндоприла-эрбумина:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика периндоприла должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

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

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

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