**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Винпоцетин+Индапамид+Метопролола тартрат+Эналаприла малеат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Винпоцетин+Пирацетам+Метопролол+****Эналаприл, таблетки** |  |  |
| **Vinpocetinum+Indapamidum+Metoprololi tartras+Enalaprili maleas, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат винпоцетин+индапамид+метопрололатартрат+эналаприла малеат, таблетки. Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества винпоцетина C22H26N2O2.

- не менее 85,0 % и не более 114,0 % от заявленного количества индапамида C16H16CIN3O3S.

- не менее 92,4 % и не более 107,6 % от заявленного количества метопролола тартрата (C15H25NO3)2·C4H6O6.

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества эналаприла малеата С20Н28N2O5⋅С4Н4О4.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Время удерживания четырёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика винпоцетина, индапамида, метопролола и эналаприла на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество винпоцетина и индапамида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации винпоцетина около 2,8 мкг/мл и ожидаемой концентрации индапамида около 0,8 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца винпоцетина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца винпоцетина, полученного в испытании «Количественное определение», и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—вода 1:1 до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор стандартного образца индапамида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца индапамида, полученного в испытании «Количественное определение», и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—вода 1:1 до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца винпоцетина, раствор стандартного образца индапамида и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙1∙1}{S\_{0}∙L∙50∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,036}{S\_{0}∙L} ,$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙1∙1,5}{S\_{0}∙L∙50∙50∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,0216}{S\_{0}∙L} ,$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества винпоцетина C22H26N2O2 и индапамида C16H16CIN3O3S.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленным.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—этилацетат 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помешают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,125 г метопролола тартрата, 12,5 мг винпоцетина, 3,75 мг индапамида и 25 мг эналаприла малеата, прибавляют 8 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и центрифугируют при 2500 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца винпоцетина.* Растворяют 2,5 мг стандартного образца винпоцетина в 1 мл метанола.

*Раствор стандартного образца индапамида.* Растворяют 2,5 мг стандартного образца индапамида в 5 мл метанола.

 *Раствор стандартного образца метопролола тартрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг стандартного образца метопролола тартрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца эналаприла малеата.* Растворяют 5 мг стандартного образца эналаприла малеата в 5 мл метанола.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 1 мг стандартного образца примеси А метопролола ((2*RS*)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол, CAS 109632-08-8) в 4 мл метанола. В 1 мл полученного раствора растворяют 12,5 мг стандартного образца метопролола тартрата.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Смешивают 1 мл раствора стандартного образца метопролола тартрата с 1 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл раствора для проверки чувствительностихроматографической системы, раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, растворов стандартных образцов винпоцетина, индапамида, метопролола тартрата, эналаприла малеата и испытуемого раствора. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, помещают в камеру, насыщенную парами йода, до появления зон адсорбции (около 1 ч) и просматривают в видимом свете, не вынимая из камеры.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции метопролола тартрата на хроматограмме раствора стандартного образца метопролола тартрата (не более 2,0 %). Сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают зоны адсорбции винпоцетина, индапамида, эналаприла малеата на уровне зон адсорбции на хроматограмме растворовстандартных образцов винпоцетина*,* индапамида и эналаприла малеата.

**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»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 0,52 г натрия гептилсульфоната, 0,47 г натрия лаурилсульфата в 490 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0±0,1 и прибавляют 500 мл ацетонитрила. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг винпоцетина, около 3 мг индапамида, около 0,1 г метопролола тартрата, около 20 мг эналаприла малеата, прибавляют 50 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца винпоцетина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 62,5 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина, прибавляют 25 мл ацетонитрила, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца индапамида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 37,7 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида, прибавляют 25 мл ацетонитрила, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца метопролола тартрата, около 20 мг (точная навеска) стандартного образца эналаприла малеата, прибавляют 40 мл ацетонитрила, 8,0 мл раствора стандартного образца винпоцетина, 4,0 мл раствора стандартного образца индапамида, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °C; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* каждого из *пиков (AS)* винпоцетина, индапамида, метопролола и эналаприла должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика каждого из пиков винпоцетина, индапамида, метопролола и эналаприла должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков винпоцетина, индапамида, метопролола и эналаприла должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание винпоцетина C22H26N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙5∙8}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100∙10∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

Содержание индапамида C16H16CIN3O3S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙5∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100∙10∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,08}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

Содержание метопролола тартрата (C15H25NO3)2·C4H6O6 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙10∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

Содержание эналаприла малеата С20Н28N2O5⋅С4Н4О4. в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙10∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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