**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Винпоцетин+Пирацетам, таблетки** |  | **ФС** |
| **Винпоцетин+Пирацетам, таблетки** |  |  |
| **Vinpocetinum+Piracetamum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат винпоцетин+пирацетам, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой) Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества винпоцетина C22H26N2O2.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пирацетама C6H10N2O2.

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

**Подлинность**

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество винпоцетина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примеси винпоцетина» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 450:550.

*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 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца винпоцетина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина, прибавляют 15 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения дл метки до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца винпоцетина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца винпоцетина:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику винпоцетина должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1000}{S\_{0}∙L∙25∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙2}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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. |

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

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

***1. Примеси винпоцетина***

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,66 г аммония сульфата, растворяют в 900 мл воды, прибавляют 1 мл трифторускусной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 300:700.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца винпоцетина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг ( точная навеска) стандартного образца примеси А, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца винпоцетина, 2,0 мл раствора стандартного образца примеси А, 2,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,67 мл раствора стандартного образца винпоцетина и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: этил[(12*RS*,13a*SR*,13b*SR*)-12-гидрокси-13a-этил-2,3,5,6,12,13,13a,13b-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат], CAS 68780-78-9.

Примесь В: метил[(13a*S*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат], CAS 4880-92-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 36 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Винпоцетин – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,43; примесь В – около 0,61.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси B должно быть не менее 3,0;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси В и винпоцетина должно быть не менее 3,0;

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

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси А должен быть более 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси В должен быть более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика винпоцетина должно быть не более 4,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 4,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 4,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику винпоцетина должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси В должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200} ,$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100} ,$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙400} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси 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. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- примесь В – не более 0,8 %;

- любая примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей – не более 1,8 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

***2. Примеси пирацетама.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примеси винпоцетина» со следующими изменениями.

 *Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 50:950.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,2 г пирацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 млпомещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 2 мг стандартного образца примеси А (пирролидин-2-он, CAS 616-45-5), растворяют в 5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Пирацетам – 1 (около 10 мин); примесь А – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пирацетама и примеси А должно быть не менее 1,7.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пирацетама должно быть не более 5,0 % (6 введений);

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствор:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (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 в условиях испытания «Родственные примеси. Примеси винпоцетина» со следующими изменениями.

***1.Винпоцетин***

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 4 мг винпоцетина, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца винпоцетина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца винпоцетина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца винпоцетина:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику винпоцетина должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙25∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,8}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика винпоцетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика винпоцетина на хроматограмме раствора стандартного образца винпоцетина; |
|  | *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. |

***2. Пирацетам***

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,2 г пирацетама, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Время хроматографирования | 7 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пирацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама:

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

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

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

Содержание пирацетама C6H10N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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