МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пирацетам+Циннаризин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Пирацетам+Циннаризин, таблетки** |  |  |
| **Piracetamum+Cinnarizinum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пирацетам+циннаризин, таблетки. Таблетки содержат пирацетам и циннаризин в массовом соотношении 16:1. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества циннаризина C26H28N2.

**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 пирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама (раздел «Количественное определение». 1. Пирацетам).

*2.* *Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца циннаризина в области длин волн от 230 нм до 300 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение. 2. Циннаризин»).

**Растворение.** ***Циннаризин.*** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество циннаризина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 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. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации циннаризина около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца циннаризина.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца циннаризина, растворяют в 20 мл спирта 96 %, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца циннаризина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание циннаризина C26H28N2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙2}{A\_{0}∙L∙100∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,36}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества циннаризина C26H28N2.

**Родственные примеси**

***1.******Пирацетам.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,0 г дикалия гидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора потенциометрически фосфорной кислотой разведенной 10 % до 6,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 20:30:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг пирацетама, прибавляют 40 мл воды, обрабатывают ультразвуком при температуре не выше 25 °C в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* В мерную колбу вместимостью 20 млпомещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама, прибавляют 15 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 3 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор 2-пирролидона.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг 2-пирролидона (примеси A), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца пирацетама, прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, выдерживают в течение 60 мин, прибавляют 6 мл воды, доводят рН раствора до нейтрального значения натрия гидроксида раствором 1 М, прибавляют 0,2 мл раствора 2-пирролидона, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца пирацетама и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь A: пирролидин-2-он; CAS **616-45-5**.

Примесь D: (2-оксопирролидин-1-ил)уксусная кислота, CAS 53934-76-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Температура образца | 5 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение не менее 90 мин. Для промывки иглы используют смесь метанол—вода 30:70.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца пирацетама и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Пирацетам – 1 (около 6,5 мин); примесь D – около 0,75; примесь A – около 1,17.

*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 примеси D и пирацетама должно быть не менее 5;

*- разрешение (RS)* между пиками пирацетама и примеси A должно быть не менее 3.

На хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама:

*- фактор асимметрии пика (AS)* пирацетама должен быть не более 1,5;

*- 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 5000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей пирацетама в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙400} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей 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 образца пирацетама, мг; |
|  | *P* | − | содержание пирацетама в стандартном образце пирацетама, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пирацетама в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,1 %;

- примесь D – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

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

***2.******Циннаризин.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Аммония ацетата раствор 1 %.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10,0 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Аммония ацетата раствор 1 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил 2:998.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг циннаризина, прибавляют 8 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,5 мг стандартного образца циннаризина, 3 мг стандартного образца флунаризина гидрохлорида, растворяют в 15 мл метанола, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25°C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 75 → 10 | 25 → 90 |
| 20–25 | 10 | 90 |
| 25–30 | 10 → 75 | 90 → 25 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Циннаризин – 1 (около 12 мин); флунаризин – около 1,05.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками циннаризина и флунаризина должно быть не менее 3.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

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

**Однородность дозирования**

**1. Пирацетам.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 2).

**2. Циннаризин.**Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение. 2. Циннаризин» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают одну таблетку, прибавляют 80 мл спирта 96%, обрабатывают ультразвуком при периодическом перемешивании до полного диспергирования таблетки, но не менее 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят спиртом 96 % до концентрации циннаризина около 0,01 мг/мл.

Содержание циннаризина C26H28N2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**

***1. Пирацетам.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. 1. Пирацетам» со следующим изменением.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг пирацетама, прибавляют 40 мл воды, обрабатывают ультразвуком при температуре не выше 25 °C в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* В мерную колбу вместимостью 20 млпомещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама, прибавляют 15 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 3 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 водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пирацетама и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама:

*- фактор асимметрии пика (AS)* пирацетама должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- 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 5000 теоретических тарелок.

Содержание пирацетамаC6H10N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙2∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙2∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 образца пирацетама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пирацетама в стандартном образце пирацетама, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пирацетама в одной таблетке, мг. |

***2. Циннаризин.*** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг циннаризина, прибавляют 80 мл спирта 96 %, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, при периодическом перемешивании, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца циннаризина.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца циннаризина, прибавляют 60 мл спирта 96 %, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца циннаризина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения спирт 96 %.

Содержание циннаризина C26H28N2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца циннаризина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание циннаризина в стандартном образце циннаризина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество циннаризина в одной таблетке, мг. |

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