|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фозиноприл натрия** |  | **ФС** |
| **Фозиноприл** |  |  |
| **Fosinoprilum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (2*S*,4*S*)-1-{[(*R*)-[(1*S*)-2-Метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоксилат натрия | |
|  | |
| C30H45NNaO7P | М.м. 585,6 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фозиноприла натрия C30H45NNaO7P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в гексане.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фозиноприла натрия.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах 2 % раствора воды в метаноле, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От − 6,7 до − 4,7 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (2 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорная кислота концентрированная—вода—ацетонитрил 0,05:0,35:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг субстанции, 2 мг стандартного образца примеси A, 2 мг стандартного образца примеси B, 2 мг стандартного образца примеси I и 2 мг стандартного образца примеси K, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

Примечание.

Примесь A: (2*S*,4*S*)-1-{[(*R*)-гидрокси(4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 95399-71-6.

Примесь B: *rac*-(2*R*,4*R*)-1-{[(*R*)-[(1*S*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 1910773-95-3.

Примесь C (смесь): (2*S*,4*S*)-1-{[(*R*)-[(1*R*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота и

(2*S*,4*S*)-1-{[(*S*)-[(1*S*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота.

Примесь D: (2*S*,4*R*)-1-{[(*R*)-[(1*S*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 1356446-78-0.

Примесь E: (2*S*,4*S*)-1-{[(*R*)-[(1*S*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-фенилпирролидин-2-карбоновая кислота.

Примесь F: (2*S*,4*S*)-1-{[(*R*)-[(1*S*)-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота.

Примесь H: (2*R*,4*S*)-1-{[(*R*)-[(1*S*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 1356992-87-4.

Примесь I: *rel*-[(*R*)-[(1*S*)-2-метил-1-(пропаноилокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфорил]уксусная кислота, CAS 123599-82-6.

Примесь K: (2*S*,4*S*)-1-(2,2-диметил-1-оксопропил)-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 33 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика фозиноприла. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, I и K используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Фозиноприл – 1 (около 5 мин); примесь K – около 0,3; примесь I – около 0,5; примеси B, E и H – около 0,7; примесь A – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиком примесей B, E и H и пиком фозиноприла должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика фозиноприла должно быть не менее 40.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси I умножают на поправочный коэффициент 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примесей B, E и H не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси I не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси K не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

*Примеси C и D*

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорная кислота концентрированная—вода—ацетонитрил 0,2:1,5:400.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг субстанции и 5 мг стандартного образца примеси C, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси D, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика фозиноприла. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси D и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси C используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы; для идентификации пика примеси D используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси D.

*Относительное время удерживания соединений.* Фозиноприл – 1 (около 10 мин); примесь C – около 1,2; примесь D – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками фозиноприла и примеси C должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси C не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,3 %).

*Примеси E и F*

*Фосфорная кислота разведённая 0,2 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл фосфорной кислоты разведённой 2,0 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорная кислота разведённая 0,2 %—ацетонитрил 44:56.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое упаковки стандартного образца фозиноприла, содержащего примеси E и F, растворяют в 1,0 мл раствора сравнения А.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика фозиноприла. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей E и F используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу фозиноприла, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Фозиноприл – 1 (около 8 мин); примесь E – около 0,8; примесь F – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси F и фозиноприла должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси E умножают на поправочный коэффициент 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика примеси F не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

Вода. Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,2 % (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,45 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 58,56 мг фозиноприла натрия C30H45NNaO7P.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.