**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рамиприл, таблетки** |  | **ФС** |
| **Рамиприл, таблетки** |  |  |
| **Ramiprili tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рамиприл, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рамиприла C23H32N2O5.

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

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

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

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,0 г натрия перхлората в смеси 0,5 мл триэтиламина и 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,60±0,05 и прибавляют 200 мл ацетонитрила.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 2,0 г натрия перхлората в смеси 0,5 мл триэтиламина и 300 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,60±0,05 и прибавляют 700 мл ацетонитрила.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 45:55.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг рамиприла, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца рамиприла.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца рамиприла помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещаютпо 5 мг стандартного образца рамиприла, примеси A и примеси D, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца рамиприла и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-метокси-1-оксо-4-фенилбутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота, CAS 108313-11-7.

Примесь B: (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-оксо-1-(пропан-2-илокси)-4-фенилбутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота, CAS 295328-72-2.

Примесь C: (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-оксо-4-циклогексил-1-этоксибутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота, CAS 99742-35-5.

Примесь D: этил[(2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,8a*S*,9a*S*)-3-метил-1,4-диоксотетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-2-ил]-4-фенилбутаноат], CAS 108731-95-9.

Примеси A, B и C являются технологическими и приводятся для идентификации.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 65 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 90 | 10 |
| 6–7 | 90→75 | 10→25 |
| 7–20 | 75→65 | 25→35 |
| 20–30 | 65→25 | 35→75 |
| 30–40 | 25 | 75 |
| 40–45 | 25→90 | 75→10 |
| 45–55 | 90 | 10 |

Колонку уравновешивают при начальном соотношении подвижных фаз до достижения стабильной базовой линии не менее 35 мин.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и D используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Рамиприл – 1 (около 21 мин); примесь A – около 0,8; примесь B – около 1,3; примесь C – около 1,4; примесь D – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси A и рамиприла должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца рамиприла *относительное стандартное отклонение* площади пика рамиприла должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·40} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь D – не более 8,0 % (для дозировок менее 2,5 мг) или не более 6,0 % (для дозировок 2,5 мг и более);

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика рамиприла на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %), и пики примесей A, B и C.

**Однородность дозирования.** 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» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 45:55.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг рамиприла, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца рамиприла.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рамиприла помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца рамиприла и испытуемый раствор.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика рамиприла должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание рамиприла C23H32N2O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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