**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фозиноприл натрия, таблетки** |  | **ФС** |
| **Фозиноприл, таблетки** |  |  |
| **Fosinoprili natrici tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фозиноприла натрия C30H45NNaO7P.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фозиноприла на хроматограмме раствора стандартного образца фозиноприла натрия (А) (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.

*Раствор фосфорной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 2,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Мочевины раствор 0,2 М.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 12,012 г мочевины, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор фосфорной кислоты—метанол 24:76.

*Растворитель.* Ацетонитрил—мочевины раствор 0,2 М 20:80.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 60 мг фозиноприла натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца фозиноприла натрия (А).* Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца фозиноприла натрия помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 7 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фозиноприла натрия (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца фозиноприла натрия (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A.* Около 4,8 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A ((2*S*,4*S*)-1-{[(*R*)-гидрокси(4-фенилбутил)фосфорил]ацетил}-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 95399-71-6) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл метанола 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 растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают0,5 мл раствора стандартного образца фозиноприла натрия (А) и доводят объём раствора раствором стандартного образца примеси A до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца фозиноприла натрия (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца фозиноприла натрия (Б), раствор стандартного образца примеси A и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси A.

*Относительное время удерживания соединений.* Фозиноприл – 1 (около 6 мин); примесь А – около 0,35.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси A:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси A должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси A, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙50∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·2} ,$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙2∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙20∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 4,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 5,0 %.

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

**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.

*Хроматографические условия*

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

Хроматографируют раствор стандартного образца фозиноприла натрия (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца фозиноприла натрия (А):

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фозиноприла, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

Содержание фозиноприла натрия C30H45NNaO7P в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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