**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цилазаприл** |  | **ФС** |
| **Цилазаприл** |  |  |
| **Cilazaprilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (1*S*,9*S*)-9-{[(1*S*)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино}-10-оксооктагидро-6*H*-пиридазино[1,2-*a*][1,2]диазепин-1-карбоновой кислоты моногидрат |
|  |
| C22H31N3O5∙H2O | М.м. 435,5 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % цилазаприла C22H31N3O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических соединений вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле и метиленхлориде, мало растворим в воде.

**Подлинность.** *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 цилазаприла.

**Удельное вращение.** От ̶ 383 до ̶ 399 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия», 365 нм).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 0,067 М фосфатном буферном растворе рН 7,0, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Родственные примеси**

***Примесь А.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—гексан—метанол—этилацетат5:5:15:15:60.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают0,20 гсубстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают2 мг стандартного образца примеси А (1,1-диметилэтил[(1*S*,9*S*)-9-{[(*S*)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино}-10-оксооктагидро-6*H*-пиридазино[1,2-*а*][1,2]диазепин-1-карбоксилат]), 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 помещаю 5 мг стандартного образца примеси А и 5 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Реактив для детектирования.* Калия йодовисмутата раствор—уксусная кислота разведённая 12 % 1:10.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора стандартного образца примеси А (0,2 мкг) и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают в потоке тёплого воздуха до удаления следов растворителей, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха в течение 10 мин, опрыскивают реактивом для детектирования и затем водорода пероксида раствором разведённым.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы чётко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,1 %).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Смешивают 10 мл триэтиламина и 750 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,30±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 200 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем 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 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси D, растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь B: (1*S*,9*S*)-9-{[(*S*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}-10-оксооктагидро-6*H*-пиридазино[1,2-*а*][1,2]диазепин-1-карбоновая кислота, CAS 90139-06-3.

Примесь C: этил[(1*S*,9*S*)-9-{[(*S*)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино}-10-оксооктагидро-6*Н*-пиридазино[1,2-*а*][1,2]диазепин-1-карбоксилат].

Примесь D: (1*S*,9*S*)-9-{[(*R*)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино}-10-оксооктагидро-6*H*-пиридазино[1,2-*а*][1,2]диазепин-1-карбоновая кислота, CAS 106928-09-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика цилазаприла, если присутствует примесь А, хроматографируют до её элюирования. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Цилазаприл – 1; примесь B – около 0,6; примесь D – около 0,9; примесь C – около 1,6; примесь A – от 4,0 до 5,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси D и цилазаприла должно быть не менее 2,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* цилазаприла должен быть не более 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 3,5 % и не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Микробиологическая чистота.** В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл этанола, прибавляют 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,75 мг цилазаприла C22H31N3O5.

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