**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидрохлоротиазид+Лизиноприл, таблетки** |  | **ФС** |
| **Гидрохлоротиазид+Лизиноприл, таблетки** |  |  |
| **Hydrochlorothiazidum+Lisinoprilum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2.

Содержит лизиноприла дигидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лизиноприла C21H31N3O5.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора для анализа гидрохлоротиазида (Б) должно соответствовать времени удерживания пика гидрохлоротиазида на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора для анализа лизиноприла (Б) должно соответствовать времени удерживания пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество гидрохлоротиазида и лизиноприла, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуддля растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов гидрохлоротиазида и лизиноприла дигидрата в среде растворения в концентрациях, соответствующих ожидаемыми концентрациями гидрохлоротиазида и лизиноприла в испытуемом растворе.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* гидрохлоротиазида и лизиноприла должен быть не более 2,0, для каждого;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков гидрохлоротиазида и лизиноприла должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Количество гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙900}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация гидрохлоротиазида в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание гидрохлоротиазида в стандартном образце гидрохлоротиазида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гидрохлоротиазида в одной таблетке, мг. |

Количество лизиноприла C21H31N3O5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙900∙405,5}{S\_{0}∙L∙441,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика лизиноприла дигидрата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация лизиноприла в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание лизиноприла дигидрата в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг; |
|  | *405,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла; |
|  | *441,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла дигидрата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 60 % (*Q*) от заявленного количества гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества лизиноприла C21H31N3O5.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 13,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 1 г натрия гексансульфоната в воде и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 150:850.

*Растворитель*. Метанол—вода 20:80.

*Испытуемый раствор для анализа гидрохлоротиазида (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 12,5 мг гидрохлоротиазида, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор для анализа лизиноприла (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг лизиноприла, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор для анализа гидрохлоротиазида (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора для анализа гидрохлоротиазида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор для анализа лизиноприла (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора для анализа лизиноприла (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 22 мг (точная навеска) стандартного образца лизиноприла дигидрата и около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гидрохлоротиазида, прибавляют растворитель, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C лизиноприла.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12 мг стандартного образца примеси C лизиноприла, прибавляют 40 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12 мг стандартного образца лизиноприла дигидрата, 12 мг гидрохлоротиазида, 12 мг стандартного образца примеси B гидрохлоротиазида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца примеси C лизиноприла и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь B гидрохлоротиазида: 4-амино-6-хлорбензол-1,3-дисульфонамид, CAS 121-30-2.

Примесь C лизиноприла: (2*S*)-2-[(3*S*,8a*S*)-3-(4-аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота, CAS 328385-86-0.

*Хроматографические условия*

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

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор Б, испытуемый раствор для анализа лизиноприла (А) и испытуемый раствор для анализа гидрохлоротиазида (А).

*Относительное время удерживания соединений.* Лизиноприл – 1; гидрохлоротиазид **–** около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между всеми пиками должно быть не менее 2,0.

Содержание примеси B гидрохлоротиазида в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙5∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси B гидрохлоротиазида на хроматограмме испытуемого раствора для анализа гидрохлоротиазида (А); |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образа гидрохлоротиазида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гидрохлоротиазида в стандартном образце гидрохлоротиазида %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гидрохлоротиазида в одной таблетке, мг. |

Содержание примеси C лизиноприла в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙5∙5∙405,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙50∙50∙441,5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙405,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200∙441,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси C лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора для анализа лизиноприла (А); |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образа лизиноприла дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лизиноприла дигидрата в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг; |
|  | *405,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла; |
|  | *441,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла дигидрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь B гидрохлоротиазида – не более 1,0 %;

- примесь C лизиноприла – не более 0,5 %.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают одну таблетку, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, пермешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов гидрохлоротиазида и лизиноприла дигидрата в растворителе в концентрациях, соответствующих ожидаемыми концентрациями гидрохлоротиазида и лизиноприла в испытуемом растворе.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙50∙50}{S\_{0}∙L∙5}=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙500}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация гидрохлоротиазида в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание гидрохлоротиазида в стандартном образце гидрохлоротиазида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гидрохлоротиазида в одной таблетке, мг. |

Содержание лизиноприла C21H31N3O5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙50∙50∙405,5}{S\_{0}∙L∙5∙441,5}=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙500∙405,5}{S\_{0}∙L∙441,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация лизиноприла в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание лизиноприла дигидрата в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг; |
|  | *405,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла; |
|  | *441,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла дигидрата. |

**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. |

Хроматографируют стандартный раствор А, испытуемый раствор для анализа лизиноприла (Б) и испытуемый раствор для анализа гидрохлоротиазида (Б).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора А:

*- фактор асимметрии пика (AS)* лизиноприла и гидрохлоротиазида должен быть не более 2,0, для каждого;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков лизиноприла и гидрохлоротиазида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙5∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙5∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2} ,$$

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

Содержание лизиноприла C21H31N3O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙5∙100∙405,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙5∙50∙441,5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙405,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙441,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора для анализа лизиноприла (Б); |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образа лизиноприла дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лизиноприла дигидрата в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг; |
|  | *405,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла; |
|  | *441,5* | **–** | молекулярная масса лизиноприла дигидрата. |

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