**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лизиноприла дигидрат** |  | **ФС.2.1.0124** |
| **Лизиноприл** |  |  |
| **Lisinoprilum dihydricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0124.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C21H31N3O5·2H2O | М.м. 441,52 |
| [83915-83-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-1-[(2S)-6-Амино-2-{[(1S)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, дигидрат.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % лизиноприла C21H31N3O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия.* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца лизиноприла дигидрата.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От –43 до –47 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в растворе цинка ацетата, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Фосфатный буферный раствор рН 3,8.* Растворяют3,12 г натрия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,8, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Фосфатный буферный раствор рН 3,5.* Растворяют 3,12 г натрия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 3,8 30:970.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 3,5 205:795.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в ПФА и доводят ПФА до метки. В мерную колбу объёмом 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси G, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу объёмом 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 7,5 мг (точная навеска) стандартного образца лизиноприла, 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Е, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-2-амино-4-фенилбутановая кислота [7636-28-4].

Примесь Е: (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-{[(1*R*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота [85955-59-5].

Примесь F: (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-{[(1*S*)-1-карбокси-3-циклогексилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота [1132650-67-9].

Примесь G: (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-{[(1*S*)-1-{[(5*S*)-5-{[(1*S*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}-6-[(2*S*)-2-карбоксипирролидин-1-ил]-6-оксогексил]карбамоил}-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота [1356839-89-8].

*Хроматографические условия*

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

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 100 | 0 |
| 2–37 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 37–62 | 0 | 100 |
| 62–80 | 0 → 100 | 100 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Лизиноприл – 1 (около 14 мин); примесь A – около 0,7; примесь Е – около 1,2; примесь F – около 1,9; примесь G – около 2,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси A и E используют хроматограмму для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика лизиноприла дигидрата должно быть не менее 45.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси F умножается на 2,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, E и F не должна превышать трёхкратную площадь пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения  (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси G не должна превышать 1,5 площади пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения  (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), а также пики с временем удерживания менее 3 мин.

**Вода**. От 8,0 % до 9,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически по первой точке перегиба кривой титрования.   
(ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,55 мг лизиноприла C21H31N3O5.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.