МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Периндоприл-эрбумин** |  | **ФС.2.1.0156** |
| **Периндоприл** |  |  |
| **Perindoprilum-erbuminum** |  | **Взамен ФС.2.1.0156.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C19H32N2O5·C4H11N | М.м. 441,60 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-{[(1S)-1-Оксо-1-этоксипентан-2-ил]амино}про-паноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота—2-метилпропан-2-амин (1/1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % периндоприла-эрбумина C19H32N2O5·C4H11N в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Слегка гигроскопичен. Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и спирте 96 %, растворим или умеренно растворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. 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 периндоприла-эрбумина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси. Примесь А») по положению (Rf) должна соответствовать зоне адсорбции с максимальным значением Rf на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (2-метилпропан-2-амин).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –66 до –69 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси**

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—толуол—метанол 1:40:60.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А ((2*S*,3a*S*,7a*S*)-октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота [80875-98-5]), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. К 5,0 мл раствора А прибавляют 5,0 мл 2 % раствора *трет*-бутиламина в метаноле.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора стандартного образца примеси А (0,5 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (1 мкг примеси А и 100 мкг *трет*-бутиламина). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке тёплого воздуха, выдерживают не менее 20 ч в камере с парами йода и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по величине и окраске не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,25 %).

***2. Стереохимическая чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 1,5 г натрия гептансульфоната в 900 мл воды и доводят рН раствора смесью равных объёмов хлорной кислоты и воды до 2,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—пентанол—буферный раствор 217:3:780.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца периндоприла для проверки стереохимической чистоты, содержащего примесь I (rel-(2R,3aR,7aR)-1-[(2R)-2-{[(1S)-1-оксо-1-этоксипентан-2-ил]амино}пропаноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота [145513-33-3]), растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С (колонка и соединительная трубка перед ней); |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика периндоприла. |

Колонку уравновешивают не менее 4 ч. Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Периндоприл – 1 (около 100 мин); примесь I – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси I используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу периндоприла для проверки стереохимической чистоты.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика периндоприла должно быть не менее 3.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси I и периндоприла должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси I не должна превышать площадь пика периндоприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

Не учитывают пики с относительным временем удерживания менее 0,6 и более 1,4.

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 10 °С не более суток.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода, доведённая до рН 2,5 смесью равных объёмов хлорной кислоты и воды.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,3 мл хлорной кислоты и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 60 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 3 мг фармакопейного стандартного образца периндоприла для идентификации пиков, содержащего примеси В, Е, F, H и K в 1 мл ПФА.

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

Примечание

Примесь В: (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-карбоксибутил]ами­но}пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота [95153-31-4].

Примесь Е: (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-оксо-1-(пропан-2-илокси)пентан-2-ил]амино}пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота [1356837-89-2].

Примесь F: этил[(2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-*a*]индол-2-ил]пентаноат] [129970-98-5].

Примесь Н: (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-4-оксо-5-пропил-3-циклогексил-2-(циклогексилимино)имидазолидин-1-ил]пропаноил]оксагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота [353777-64-7].

Примесь K: (3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-метилдекагидропиразино[1,2-*a*]индол-1,4-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октилсильный, эндкепированный, для хроматографии, сферический, 5 мкм, размер пор – 15 нм; |
| Температура колонки | 60 °С (колонка и соединительная трубка перед ней); |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–(5 – *t*) | 95 | 5 |
| (5 – *t*)–(60 – *t*) | 95 → 40 | 5 → 60 |
| (60 – *t*)–(65 – *t*) | 40 → 95 | 60 → 5 |

Изократический этап изложен для хроматографической системы с объёмом задержки (*D*) 2 мл. Если *D* отличен от 2 мл, следует скорректировать времена градиента на величину *t*, рассчитываемую по формуле:

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

*Относительное время удерживания соединений.* Периндоприл – 1 (около 25 мин); примесь В – около 0,68; примесь К – около 0,72; примесь Е – около 1,2; примесь F – около 1,6; примесь H – около 1,8 (выходит в виде одного или двух пиков).

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, Е, F, H и K используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу периндоприла для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примесей В и K должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси Е не должна превышать 0,8 площади пика периндоприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать 0,6 площади пика периндоприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей F и H не должна превышать 0,4 площади пика периндоприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика периндоприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 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 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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 0,16 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,08 мг периндоприла C19H32N2O5·C4H11N.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.