**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рамиприл** |  | **ФС.2.1.0557** |
| **Рамиприл** |  |  |
| **Ramiprilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C23H32N2O5 | М.м. 416,51 |
| [87333-19-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-Оксо-4-фенил-1-этоксибутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % рамиприла C23H32N2O5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в метаноле, умеренно или мало растворим в воде.

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 рамиприла.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +32,0 до +38,0 в пересчёте на сухое вещество (1,0 % раствор субстанции в смеси хлористоводородная кислота 25 %—метанол 14:86, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2 г натрия перхлората в смеси триэтиламин—вода 0,5:800, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 3,6 и прибавляют 200 мл ацетонитрила.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 2 г натрия перхлората в смеси триэтиламин—вода 0,5:300, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,6 и прибавляют 700 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФБ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФБ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещаютпо 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, фармакопейного стандартного образца примеси В, фармакопейного стандартного образца примеси С и фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФБ до метки.

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

Примечание

Примесь A: (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-метокси-1-оксо-4-фенилбутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота [108313-11-7].

Примесь B: (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-оксо-1-(пропан-2-илокси)-4-фенилбутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота [295328-72-2].

Примесь C: (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-оксо-4-циклогексил-1-этоксибутан-2-ил]амино}пропаноил]октагидроциклопента[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота [99742-35-5].

Примесь D: этил[(2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,8a*S*,9a*S*)-3-метил-1,4-диоксотетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-2-ил]-4-фенилбутаноат] [108731-95-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии , 3 мкм; |
| Температура колонки | 65 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 90 | 10 |
| 6–7 | 90 → 75 | 10 → 25 |
| 7–20 | 75 → 65 | 25 → 35 |
| 20–30 | 65 → 25 | 35 → 75 |
| 30–50 | 25 | 75 |
| 50–51 | 25 → 90 | 75 → 10 |
| 51–55 | 90 | 10 |

Уравновешивают подвижной фазой первого этапа градиента в течение не менее 35 мин. Если невозможно получить удовлетворительную базовую линию, изменяют количество триэтиламина.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Рамиприл – 1 (около 21 мин); примесь A – около 0,8; примесь B – около 1,3; примесь C – около 1,5; примесь D – около 1,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и D используютхроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительно способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и рамиприла должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика рамиприла должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- *фактор асимметрии* *пика* (*As*) рамиприла должен быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рамиприла, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примеси площадь пика примеси С умножают на 2,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С и D не должна превышать площадь пика рамиприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

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

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы в вакууме при температуре 60 °С.

**Палладий.** Не более 0,002 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

*Растворитель.* Азотная кислота концентрированная—вода 0,3:99,7.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) палладия, растворяют в 9,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание – Для приготовления стандартного раствора допускается использование готового раствора стандартного образца палладия в азотной кислоте с аттестованным значением концентрации палладия.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают по 2,0, 3,0 и 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём растворов растворителем до метки (концентрация палладия: 0,02, 0,03 и 0,05 мкг/мл соответственно). Растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор модификатора.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,150 г магния нитрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Холостой раствор.* Растворитель.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа для определения палладия; |
| Атомизатор | электротермический; |
| Длина волны | 247,6 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл + 10 мкл раствора модификатора (для каждого раствора). |

Определяют поглощение холостого, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений.

Строят калибровочную кривую, откладывая по оси ординат значения поглощения, а по оси абсцисс − концентрацию (мкг/мл). Определяют концентрацию палладия в испытуемом растворе по калибровочной кривой.

Содержание палладия в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание палладия, определённое по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска субстанции, мкг. |

**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 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 0,3 г (точная навеска) субстанции в 25 мл метанола, прибавляют 25 мл воды и титруют 0,1Мраствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 41,65 мг рамиприла C23H32N2O5.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.