**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эналаприла малеат** |  |  |
| **Эналаприл** |  |  |
| **Enalaprili maleas** |  | **Взамен ФС.2.1.0045.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C20H28N2O5·C4H4O4 | М.м. 492,52 |
| [76095-16-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1).

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эналаприла малеата С20Н28N2O5⋅С4Н4О4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле и диметилформамиде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в суспензии с вазелиновым маслом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца эналаприла малеата.

**Температура плавления**. От 142 до 147 °С (ОФС «Температура плавления»).

**Удельное вращение**. От –41,0 до –43,5 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**рН**. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор рН 2,5*. Растворяют 2,8 г натрия дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,50. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 6,8*. Растворяют 2,8 г натрия дигидрофосфата растворяют в 950 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 9 М до 6,80. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФ А)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 6,8 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФ Б)*. Буферный раствор рН 6,8—ацетонитрил 340:660.

*Растворитель*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 2,5 50:950.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А 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.

*Раствор стандартного образца примеси G.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси G, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца эналаприла для идентификации пиков, содержащего примеси С и Н, в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мг фармакопейного стандартного образца эналаприла для проверки разделительной способности хроматографической системы, содержащего примесь А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*R*)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота [76420-74-1].

Примесь С: (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота (эналаприлат) [76420-72-9].

Примесь G: (2*S*)-2-{[(1*S*)-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропановая кислота [460720-14-3].

Примесь Н: (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота [2055735-10-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,1 мм, сополимер стирол-дивинилбензола, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки | 70 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % |
| 0–3 | 95 | 5 |
| 3–23 | 95 → 40 | 5 → 60 |
| 23–30 | 40 | 60 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца примеси G, раствор сравнения, испытуемый раствор А и испытуемый раствор Б.

*Относительное время удерживания соединений.* Эналаприл – 1 (около 13 мин); малеиновая кислота – около 0,1; примесь С – около 0,2; примесь А – около 1,1; примесь G – около 1,2; примесь Н – около 1,3.

*Идентификация примесей.* Хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используют для идентификации пика примеси А, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу эналаприла для идентификации пиков. Хроматограмму раствора для идентификации пиков используют для идентификации пиков примесей С и Н.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика эналаприла должно быть не менее 40.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси G *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси G должно быть не менее 40.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками эналаприла и примеси А должно быть не менее 10.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси Н умножают на 2,0.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме раствора стандартного образца примеси G; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца примеси G, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси G в фармакопейном стандартном образце примеси G, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь G – не более 0,2 %.

На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика эналаприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси Н не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика эналаприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика эналаприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

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

Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики с площадью менее 0,5 площади пика эналаприла на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Определение проводят одним из методов.

1) Сушат 1,0 г (точная навеска) субстанции при температуре 60 °С при остаточном давлении не выше 5 мм рт. ст. в течение 2 ч.

2) Сушат 1,0 г (точная навеска) субстанции при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**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)»).

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 16,42 мг эналаприла малеата С20Н28N2O5⋅С4Н4О4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.