МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хинаприла гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Хинаприл** |  |  |
| **Quinaprili hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (3*S*)-2-[(2*S*)-2{[(1*S*)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид | |
|  | |
| С25Н30N2O5·HCl | М.м. 475,0 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % хинаприла гидрохлорида С25Н30N2O5·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый, или розоватый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в ацетоне, легко растворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хинаприла гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От 14,4 до 16,6 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (2 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

***1. Примеси G, H и I***

Все растворы готовят непосредственно перед использованием, если не указано иное.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,88 г аммония дигидрофосфата и 1,08 г натрия октансульфоната в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран (без стабилизатора)—буферный раствор 260:740.

*Растворитель.* Доводят рН ПФ до 6,50±0,05 аммиака раствором концентрированным 25 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,10 г 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 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 проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца хинаприла для идентификации пиков (содержит примеси G, H и I) растворяют в 5,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь G: (3*R*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 103775-06-0.

Примесь H: (3*R*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*R*)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота.

Примесь I: (3*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*R*)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]-1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика хинаприла. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей G, H и I используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу хинаприла для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Хинаприл – 1 (около 18 мин); примесь G – около 0,9; примесь Н – около 1,2; примесь I – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси G и хинаприла должно быть не менее 1,5;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Н и хинаприла должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* Площади пиков каждой из примесей G, H и I не должны превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %).

***2. Другие примеси***

*Раствор натрия додецилсульфата.* Растворяют 5,77 г натрия додецилсульфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,88 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора аммиака раствором 10 % до 6,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил*—*буферный раствор 40:60.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил*—*раствор натрия додецилсульфата 480:520.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг 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 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 для идентификации пика примеси М.* Растворяют 0,25 г субстанции в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до 5,0 мл. Полученный раствор выдерживают под УФ-светом в течение 2,5 ч и выпаривают. Растворяют 40 мг полученного остатка в растворителе и доводят объём раствора растворителем до 20,0 мл.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца хинаприла для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси A, C, D, E и G) растворяют в 5,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А: (3*S*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 74163-81-8.

Примесь С: (3*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}пропаноил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 82768-85-2.

Примесь D: этил[(2*S*)-2-[(3*S*,11a*S*)-3-метил-1,4-диоксо-1,3,4,6,11,11a-гексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*b*]изохинолин-2-ил]-4-фенилбутаноат], CAS 103733-49-9.

Примесь E: (3*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота.

Примесь М: (1*R*,3*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил]-1-гидроперокси-1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика хинаприла. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пика примеси М, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, C, D, E и G используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу хинаприла для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси М используют хроматограмму раствора для идентификации пика примеси М.

*Относительное время удерживания соединений*. Хинаприл – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,1; примесь С – около 0,3; примесь D – около 0,4; примесь M – около 0,7; примесь G и Н – около 0,9; примесь Е – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси С и примеси D должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси G и хинаприла должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площадь пика примеси E умножается на поправочный коэффициент 1,5.

*Допустимое содержание примесей:*

- площади пиков каждой из примесей C и D не должны более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

- площади пиков каждой из примесей E и М не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики примесей G и Н и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**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 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, 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.

Около 0,2 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»).

1 мл 0,1 М раствором натрия гидроксида соответствует 23,75 мг хинаприла С25Н30N2O5·HCl.

**Хранение.** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\*Приводится для информации.