**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Трандолаприл** |  | **ФС** |
| **Трандолаприл** |  |  |
| **Trandolaprilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| (2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-{(2*S*)-2-[((2*S*)-1-Оксо-4-фенил-1-этоксибутан-2-ил)амино]пропаноил}октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота |
|  |
| C24H34N2O5 | М.м. 430,5  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % трандолаприла C24H34N2O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде, умерено растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *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 трандолаприла.

**Удельное вращение.** От -18,5 до -16,5 в пересчете на безводное вещество (2 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Цветность раствора.** Раствор субстанции в метаноле 10 % должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Буферный раствор А.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,2±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор А 250:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор Б 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФА 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 вместимостью 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 5 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси С и 5 мг стандартного образца примеси D, 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 С: 2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-{(2*S*)-2-[((2*S*)-1-оксо-4-циклогексил-1-этоксибутан-2-ил)амино]пропаноил}октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота.

Примесь D: этил[(2*S*)-2-((3*S*,5a*S*,9a*R*,10a*S*)-3-метил-1,4-диоксо-5а,6,7,8,9,9а,10,10а-октагидро-3*H*-пиразино[1,2-a]индол-2-ил)-4-фенилбутаноат], CAS 149881-40-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, кремнийорганический полимер, аморфный, октадецилсилильный с полярными мостиками, эндкепированный, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 95 | 5 |
| 20 – 35 | 95 → 5 | 5 → 95 |
| 35 – 45 | 5 | 95 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С и D используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Трандолаприл – 1 (около 14,5 мин); примесь C – около 2,1; примесь D – около 2,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и примеси D должно быть не мене 4,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси D не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси D, не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 2 г (точная навеска) субстанции и фарфоровый или кварцевый тигель.

**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 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют 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 43,05 мг трандолаприла C24H34N2O5.

**Хранение.** В защищённом от света месте.