

Применение метода хромато-масс-спектрометрии для идентификации стандартных образцов лекарственных препаратов ингибиторов АПФ

Д.А. Чепило¹, В.И. Гегечкори^{1,3}, О.Ю. Щепочкина¹,
Н.Н. Чадова², А.А. Левко², В.Н. Шестаков²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФБУ Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик (ГИЛС и НП),
Российская Федерация, 109044, Москва, Лавров пер., д. 6, стр. 1;

³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН),
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чепило Дмитрий Андреевич – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (901) 716-95-30. E-mail: z22dima@mail.ru. *ORCID: 0000-0001-5442-1626*

Гегечкори Владимир Ираклиевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии медицинского факультета, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН). Тел.: +7 (905) 551-27-21. E-mail: vgegechkori@gmail.com. *ORCID: 0000-0001-8437-1148*

Щепочкина Ольга Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (916) 539-04-05. E-mail: shchepochkina_o_yu@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0002-9841-4978*

Чадова Наталия Николаевна – кандидат химических наук, начальник управления по инспектированию производства лекарственных средств и экспертизе, ФБУ Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик (ГИЛС и НП). Тел.: +7 (985) 766-27-09. E-mail: chadovann@gilsinp.ru. *ORCID: 0000-0002-9132-1015*

Левко Анатолий Анатольевич – кандидат медицинских наук, заместитель начальника управления по инспектированию производства лекарственных средств и экспертизе, ФБУ Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик (ГИЛС и НП). Тел.: +7 (903) 154-02-03. E-mail: levko.aa@gilsinp.ru. *ORCID: 0000-0002-0129-9871*

Шестаков Владислав Николаевич – директор ФБУ Государственного института лекарственных средств и надлежащих практик (ГИЛС и НП). Тел.: +7 (495) 676-43-60. E-mail: shestakov@gilsinp.ru. *ORCID: 0000-0002-6507-7530*

РЕЗЮМЕ

Введение. На сегодняшний день контроль качества и стандартизация лекарственных препаратов (ЛП), в том числе препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторов АПФ), как правило, подразумевает использование стандартных образцов (СО). В процессе разработки СО проводится ряд комплексных испытаний на соответствие требованиям, регламентирующим качество стандартов. Одним из ключевых значений качества СО является определение подлинности.

Цель исследования: изучить возможность применения хромато-масс-спектрометрического метода для определения подлинности СО антигипертензивных ЛП группы ингибиторов АПФ.

Материал и методы. В рамках разработки СО применялись исследуемые образцы субстанций каптоприла и эналаприла малеата. Хромато-масс-спектры растворов исследуемых образцов регистрировали на жидкостном хроматографе Shimadzu Nexera с масс-селективным детектором Shimadzu LCMS-8050 с использованием следующих типов ионизации – АРСІ и HESI.

Результаты. Показана надежность, высокая чувствительность, точность, информативность масс-спектрометрического метода на примере идентификации разрабатываемых СО каптоприла и эналаприла малеата. Определение молекулярного иона и изучение схемы фрагментации основных молекулярных ионов в масс-спектрах позволили успешно провести идентификацию исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата.

Заключение. Экспериментальные данные, полученные в ходе исследования образцов каптоприла и эналаприла малеата, могут быть использованы как в контроле качества соответствующих СО, так и в фармацевтическом анализе ЛП, содержащих одноименные фармацевтические субстанции.

Ключевые слова. каптоприл, эналаприла малеат, ингибитор АПФ, стандартный образец, хромато-масс-спектрометрия.

Для цитирования: Чепило Д.А., Гегечкори В.И., Щепочкина О.Ю., Чадова Н.Н., Левко А.А., Шестаков В.Н. Применение метода хромато-масс-спектрометрии для идентификации стандартных образцов лекарственных препаратов ингибиторов АПФ. Фармация, 2022; 71 (3): 34–41. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-03-06>

APPLICATION OF THE GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY METHOD FOR THE IDENTIFICATION OF STANDARD SAMPLES OF ACE INHIBITORS DRUGS

D.A. Chepilo¹, V.I. Gegechkori^{1,3}, O.Yu. Shchepochkina¹, N.N. Chadova², A.A. Levko², V.N. Shestakov²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Vernadsky ave. 96, building. 1, Moscow, 119571, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russian Federation;

³State Institute of Drugs and Good Practices and Good Practices, 6/1 Lavrov lane, Moscow, 109044, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Chepilo Dmitry Andreevich – Ph.D. student of the Department of pharmaceutical and toxicological chemistry named after A.P. Arzamastsev, Institute of pharmacy named after A.P. Nelyubin, Sechenov University. Tel.: +7 (901) 716-95-30. E-mail: z22dima@mail.ru. *ORCID: 0000-0001-5442-1626*

Gegechkori Vladimir Iraklievich – Ph.D. in pharmaceutical sciences, associate professor of the Department of pharmaceutical and toxicological chemistry named after A.P. Arzamastsev, Institute of pharmacy named after A.P. Nelyubin, Sechenov University; senior teacher of the department of microbiology and virology, faculty of medicine, Peoples' Friendship University of Russia. Tel.: +7 (905) 551-27-21. E-mail: vgegechkori@gmail.com. *ORCID: 0000-0001-8437-1148*

Shchepochkina Olga Yuryevna – Ph.D. in pharmaceutical sciences, associate professor of the Department of pharmaceutical and toxicological chemistry named after A.P. Arzamastsev, Institute of pharmacy named after A.P. Nelyubin, Sechenov University. Tel.: +7 (916) 539-04-05. E-mail: shchepochkina_o_yu@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0002-9841-4978*

Chadova Natalia Nikolaevna – Ph.D. of chemical sciences, head of the department for inspection of production of medicines and expertise, State Institute of Drugs and Good Practices and Good Practices. Tel.: +7 (985) 766-27-09. E-mail: chadovann@gilsinp.ru. *ORCID: 0000-0002-9132-1015*

Levko Anatolii Anatolevich – Ph.D. of medical sciences, deputy head of the department for inspection of production of medicines and expertise, State Institute of Drugs and Good Practices and Good Practices. Tel.: +7 (903) 154-02-03. E-mail: levko.aa@gilsinp.ru. *ORCID: 0000-0002-0129-9871*

Shestakov Vladislav Nikolaevich – director of the State Institute of Drugs and Good Practices and Good Practices. Tel.: +7 (495) 676-43-60. E-mail: shestakov@gilsinp.ru. *ORCID: 0000-0002-6507-7530*

SUMMARY

Introduction. To date, quality control and standardization of drugs, including medicines from the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), as a rule, involves the use of reference standards (RS). In the process of RS development, a number of comprehensive tests are carried out in compliance with the requirements governing the quality of standards. One of the key values of RS quality is the definition of authenticity.

Objective: to study the possibility of using the chromatography-mass spectrometric method to determine the identity of RS of antihypertensive medicines of the ACE inhibitor group.

Material and methods. As part of the development of RS, the investigated samples of Captopril and Enalapril maleate substances were used. Chromatography-mass spectra of solutions of the studied samples were recorded on a Shimadzu Nexera liquid chromatograph with a Shimadzu LCMS-8050 mass-selective detector using the following types of ionization – APCI and HESI.

Results. The reliability, high sensitivity, accuracy, the informational content of the mass spectrometric method is shown on the example of the identification of the developed RS of Captopril and Enalapril maleate. The determination of the molecular ion and the study of the fragmentation scheme of the main molecular ions in the mass spectra allows us to successfully identify the studied samples of Captopril and Enalapril maleate.

Conclusion. Experimental data obtained during the study of samples of Captopril and Enalapril maleate can be used both in quality control of the corresponding RS and in the pharmaceutical analysis of medicinal products containing the same pharmaceutical substances.

Keywords. Captopril, Enalapril, ACE inhibitor, reference standard, chromatography-mass spectrometry.

For reference: Chepilo D.A., Gegechkori V.I., Shchepochkina O.Yu., Chadova N.N., Levko A.A., Shestakov V.N. Application of the gas chromatography-mass spectrometry method for the identification of standard samples of ACE inhibitors drugs. Farmatsiya, 2022; 71 (3): 34–41. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-03-06>

Введение

Вопросы контроля качества и стандартизации ЛП становятся все более актуальными ввиду стремительного роста разработки ЛП на основе новых синтезированных или выделенных веществ, а также осуществления комбинаций уже известных фармацевтических субстанций. Кроме того, не теряют своей актуальности вопросы обнаружения и пресечения обращения фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных ЛП.

В настоящее время осуществление контроля качества стремится к использованию селективных, высокочувствительных физических и физико-химических методов анализа ЛП в совокупности с применением СО, что позволяет обеспечивать выпуск и обращение эффективных и безопасных препаратов.

В ходе разработки и последующей аттестации СО надлежащего качества одним из основных разделов является определение подлинности, то есть установление истинной структуры вещества. При проведении идентификации предпочтение отдается методам анализа, которые характеризуются высокой степенью информативности, экспрессивности и достоверности. В настоящее время метод масс-спектрометрии зарекомендовал себя как один из ведущих методов определения подлинности органических соединений, ввиду высокой чувствительности, точности, разрешения и широкого диапазона масс, позволяющий максимально точно устанавливать химическую структуру даже близких по строению соединений. Надежность данного метода определяется реальной характеристикой исследуемого вещества в рамках возможностей установления молекулярной массы соединения, его состава и структуры, путем многообразия типов ионизации молекул вещества с последующим разделением и регистрацией образующихся отрицательных и положитель-

ных ионов. Накопленный эмпирический опыт расшифровки масс-спектров различных органических соединений позволяет устанавливать механизмы фрагментации основного молекулярного иона исследуемого вещества в зависимости от структуры. Схемы фрагментации отражают основные характеристические направления распада, а также состав фрагментных ионов, с учетом их структуры и взаимосвязи данных ионов между собой.

На сегодняшний день использование масс-спектрометрии чаще всего осуществляется сочетанием с такими результативными методами разделения, как жидкостная или газовая хроматография [1–9].

Таблица 1

Условия хроматографирования для растворов исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата

Table 1

Chromatography conditions for solutions of the investigated samples of Captopril and Enalapril maleate

Параметр	Каптоприл	Эналаприл
Прибор	Жидкостной хроматограф высокого давления	
Колонка	2,5 мкм, 2,1×100 мм, XBridge BEH C18, (Waters, США)	
Температура колонки	40°C	
Подвижная фаза	Ацетонитрил : Вода (70:30)	Ацетонитрил : Вода (5:95)
Скорость потока	0,3 мл/мин	
Тип элюирования	Градиентный	
Объем анализируемой пробы	5,0 мкл	1,0 мкл

Таблица 2

Условия детектирования для исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата

Table 2

Detection conditions for the investigated samples of Captopril and Enalapril maleate

Параметр	Каптоприл	Эналаприл
Тип детектора	Масс-селективный	
Тип ионизации	APCI	HESI
Температура интерфейса	350°C	300°C
Режим сканирования	Полный ионный ток	
Диапазон сканирования	100–1000 м/з	
Скорость сканирования	0,1 с	

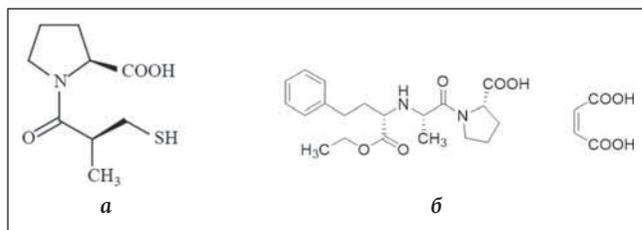


Рис. 1. Структурные формулы (а) каптоприла и (б) эналаприла (эналаприла малеат)

Fig. 1. Structural formulas of (a) Captopril and (b) Enalapril (Enalapril maleate)

Структуру каптоприла описывает химическое наименование: (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфанилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, а структуру эналаприла в виде соли малеиновой кислоты (эналаприла малеат) описывает химическое наименование: (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (2Z)-бут-2-ендиоат (1:1) (рис. 1). Оба соединения являются производными пролина [10–12].

Цель исследования заключалась в изучении возможности применения хромато-масс-спектрометрического метода для определения подлинности СО антигипертензивных ЛП группы ингибиторов АПФ – каптоприла и эналаприла малеата.

Материал и методы

Объектами исследования служили образцы субстанции каптоприла и эналаприла (энала-

прила малеат) для разработки СО по 3 образца каждой субстанции для каждого физико-химического анализа, произведенные в Индии и КНР. В рамках анализа использовались соответствующие СО каптоприла и эналаприла малеата (EP CRS).

В работе использовались: ацетонитрил (gradient grade for liquid chromatography, Merck, Германия); муравьиная кислота (eluent additive for LC-MS, Scharlau, Испания); вода для хроматографии (I тип). Для целей перемешивания веществ в растворах, а также их дальнейшей дегазации ультразвуком использовали ультразвуковую ванну Bandelin RK 102 H, Sonorex Super (Bandelin Electronic, Германия).

Масс-спектрометрический анализ проводился в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ/МС). Хромато-масс-спектры растворов исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата регистрировали на жидкостном хроматографе Shimadzu Nexera с масс-селективным детектором Shimadzu LCMS-8050 с использованием химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) для исследований образцов каптоприла и ионизации электрораспылением с нагреванием (HESI) для исследований образцов эналаприла малеата. Представленные типы ионизации применялись как для положительно, так и для отрицательно заряженных

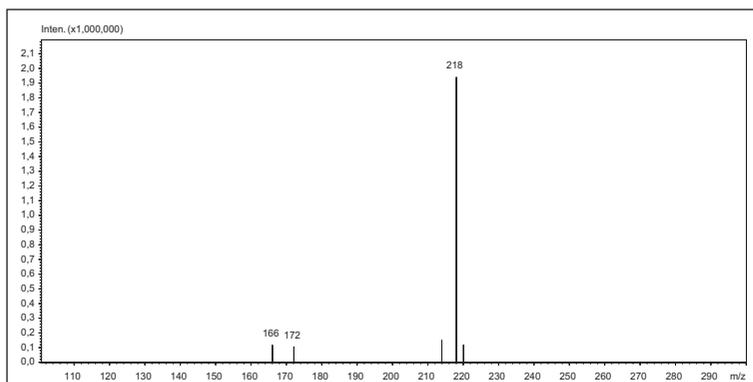


Рис. 2. Масс-спектр исследуемого образца каптоприла (APCI⁺, ВЭЖХ-МС)
Fig. 2. Mass spectrum of the investigated sample of Captopril (APCI⁺, HPLC-MS)

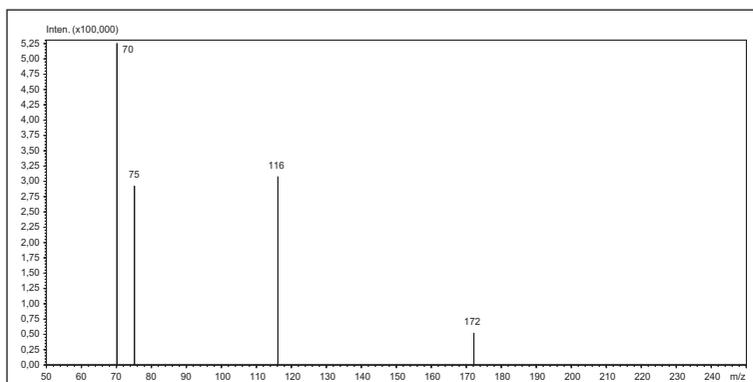


Рис. 3. Фрагментации молекулярного иона $[M+H]^+=218$ м/з исследуемого образца каптоприла (APCI⁺, ВЭЖХ-МС)
Fig. 3. Molecular ion fragmentation $[M+H]^+=218$ м/з of the investigated sample Captopril (APCI⁺, HPLC-MS)

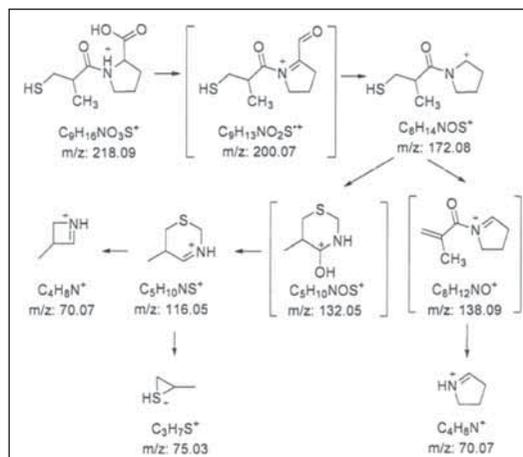


Рис. 4. Вероятная схема фрагментации основного молекулярного иона $[M+H]^+=218$ м/з исследуемого образца каптоприла (APCI⁺, ВЭЖХ-МС)
Fig. 4. Probable scheme of fragmentation of the main molecular ion $[M+H]^+=218$ м/з of the investigated sample of Captopril (APCI⁺, HPLC-MS)

ионов. Концентрации испытуемых растворов для исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата составляли 0,01 и 0,001 мг/мл соответственно. Условия хроматографирования и детектирования исследуемых образцов представлены в табл. 1, 2 соответственно.

Определение осуществлялось согласно ГФ РФ XIV (ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ОФС.1.2.1.1.0008.15 «Масс-спектрометрия»).

Результаты и обсуждение

Проведена обработка полученных масс-спектров в рамках установления химической структуры исследуемых образцов.

1. Каптоприл

Установлен основной пик молекулярного иона масс-спектра исследуемого образца с отношением массы к заряду (m/z): $[M+H]^+=218$ м/з, что

соответствовало расчетному значению (рис. 2). Тандемный спектр фрагментации молекулярного иона $[M+H]^+=218$ м/з определяет наличие следующих ионов: $[M+H]^+=70$ м/з ($C_4H_8N^+$), $[M+H]^+=75$ м/з ($C_3H_7S^+$), $[M+H]^+=116$ м/з ($C_5H_{10}NS^+$) и $[M+H]^+=172$ м/з ($C_8H_{14}NOS^+$) (рис. 3). Представлена вероятная схема фрагментации при использовании АРСІ для положительно заряженных ионов (АРСІ⁺) (рис. 4).

Установлен основной пик молекулярного иона масс-спектра исследуемого образца с отношением массы к заряду (m/z): $[M-H]^-=216$ м/з, что соответствовало расчетному значению (рис. 5). Тандемный спектр фрагментации молекулярного иона $[M-H]^-=216$ м/з определяет наличие следующих ионов: $[M-H]^-=114$ м/з ($C_5H_8NS^-$), $[M-H]^-=126$ м/з ($C_7H_{12}NO^-$), $[M-H]^-=138$ м/з ($C_8H_{12}NO^-$) и $[M-H]^-=182$ м/з ($C_9H_{12}NO_3^-$) (рис. 6). Представлена вероятная схема фрагментации при использовании АРСІ для отрицательно заряженных ионов (АРСІ⁻) (рис. 7).

Во всех случаях масс-спектры каждого из исследуемых образцов были практически идентичны. Таким образом,

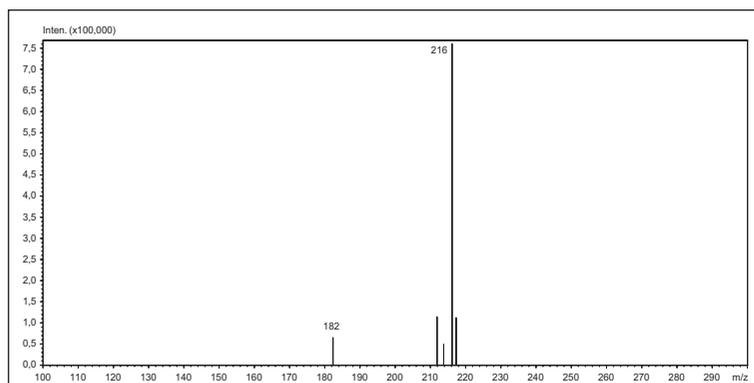


Рис. 5. Масс-спектр исследуемого образца каптоприла (АРСІ⁻, ВЭЖХ-МС)
Fig. 5. Mass spectrum of the investigated sample of Captopril (APCI⁻, HPLC-MS)

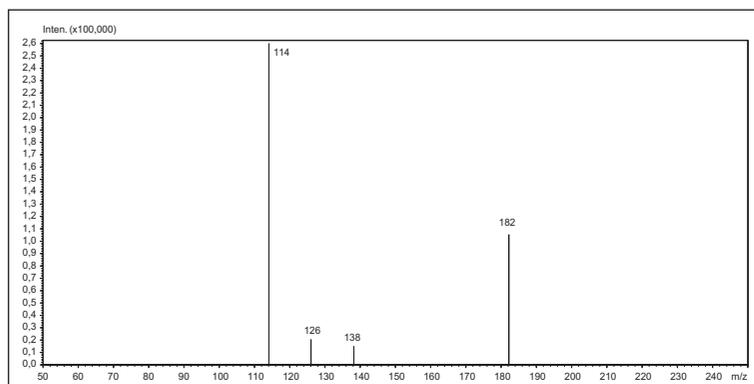


Рис. 6. Фрагментации молекулярного иона $[M-H]^-=216$ м/з исследуемого образца каптоприла (АРСІ⁻, ВЭЖХ-МС)
Fig. 6. Molecular ion fragmentation $[M-H]^-=216$ м/з of the investigated sample Captopril (APCI⁻, HPLC-MS)

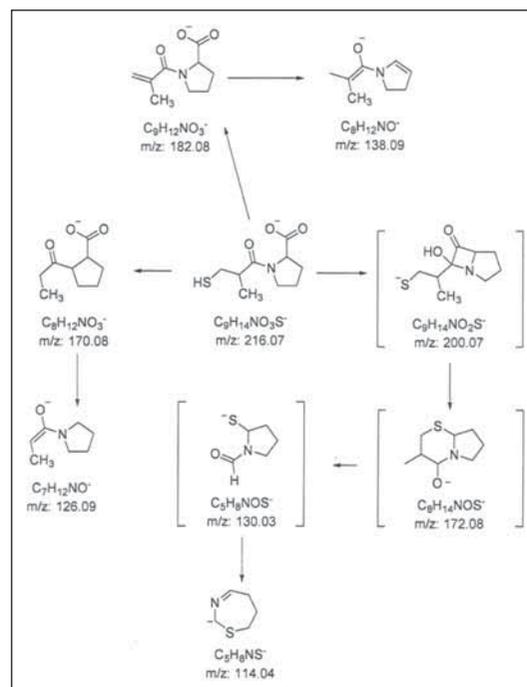


Рис. 7. Вероятная схема фрагментации основного молекулярного иона $[M-H]^-=216$ м/з исследуемого образца каптоприла (АРСІ⁻, ВЭЖХ-МС)
Fig. 7. Probable scheme of fragmentation of the main molecular ion $[M-H]^-=216$ м/з of the investigated sample of Captopril (APCI⁻, HPLC-MS)

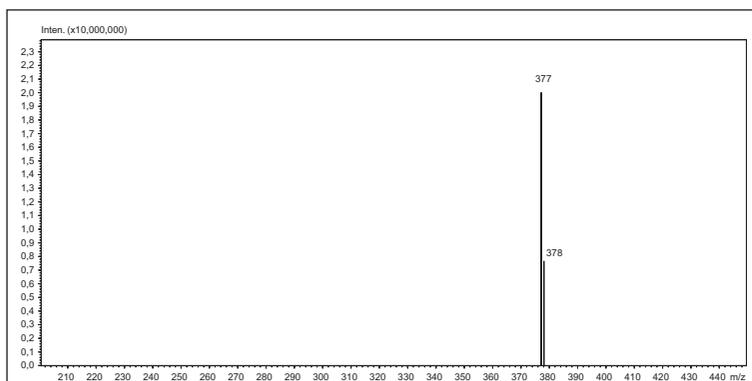


Рис. 8. Масс-спектр исследуемого образца эналаприла малеата (HESI⁺, ВЭЖХ-МС)
Fig. 8. Mass spectrum of the investigated sample of Enalapril maleate (HESI⁺, HPLC-MS)

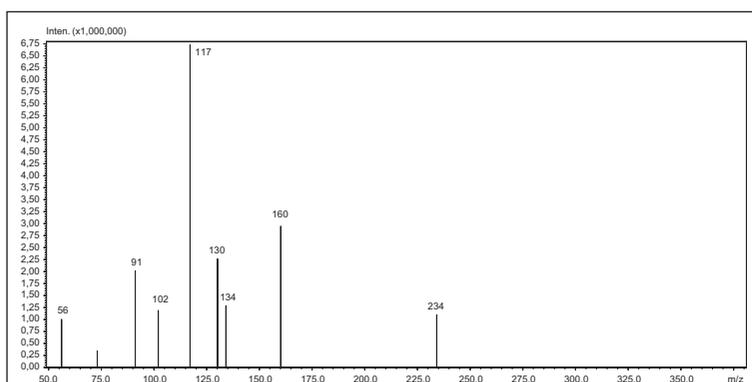


Рис. 9. Фрагментации молекулярного иона $[M+H]^+=377$ м/з исследуемого образца эналаприла малеата (HESI⁺, ВЭЖХ-МС)
Fig. 9. Molecular ion fragmentation $[M+H]^+=377$ м/з of the investigated sample Enalapril maleate (HESI⁺, HPLC-MS)

пики в масс-спектрах исследуемых образцов не противоречили химической структуре каптоприла.

2. Эналаприла малеат

Установлен основной пик молекулярного иона масс-спектра исследуемого образца с отношением массы к заряду (м/з): $[M+H]^+=377$ м/з, что соответствовало расчетному значению (рис. 8). Тандемный спектр фрагментации молекулярного иона $[M+H]^+=377$ м/з определяет наличие следующих ионов: $[M+H]^+=91$ м/з ($C_7H_7^+$), $[M+H]^+=117$ м/з ($C_9H_9^+$), $[M+H]^+=130$ м/з ($C_9H_{10}N^+$), $[M+H]^+=134$ м/з ($C_9H_{12}N^+$), $[M+H]^+=160$ м/з ($C_{11}H_{14}N^+$), $[M+H]^+=234$ м/з ($C_{14}H_{20}NO_2^+$) и $[M+H]^+=303$ м/з ($C_{17}H_{23}N_2O_3^+$) (рис. 9). Представлена вероятная схема фрагментации при использовании HESI для положительно заряженных ионов (HESI⁺) (рис. 10).

Установлен основной пик молекулярного иона масс-спектра исследуемого образца с отношени-

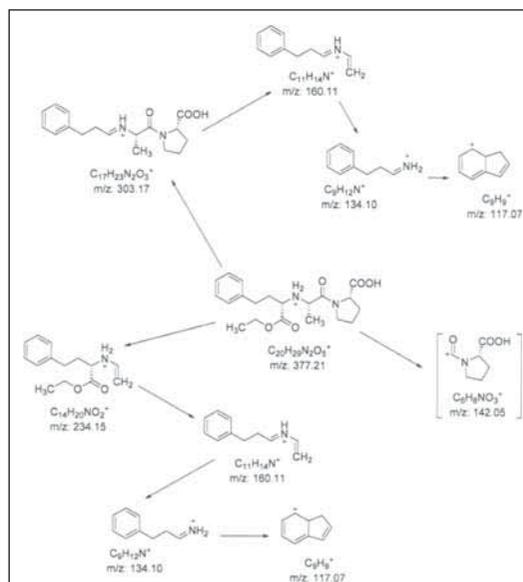


Рис. 10. Вероятная схема фрагментации основного молекулярного иона $[M+H]^+=377$ м/з исследуемого образца эналаприла малеата (HESI⁺, ВЭЖХ-МС)
Fig. 10. Probable scheme of fragmentation of the main molecular ion $[M+H]^+=377$ м/з of the investigated sample of Enalapril maleate (HESI⁺, HPLC-MS)

ем массы к заряду (м/з): $[M-H]^- = 375$ м/з, что соответствовало расчетному значению (рис. 11). Тандемный спектр фрагментации молекулярного иона $[M-H]^- = 375$ м/з характеризуется наличием ионов: $[M-H]^- = 91$ м/з ($C_7H_7^-$), $[M-H]^- = 114$ м/з ($C_5H_8NO_2^-$), $[M-H]^- = 126$ м/з ($C_7H_{12}NO^-$), $[M-H]^- = 170$ м/з ($C_{12}H_{12}N^-$), $[M-H]^- = 186$ м/з ($C_{12}H_{12}NO^-$) и $[M-H]^- = 257$ м/з ($C_{16}H_{21}N_2O_3^-$) (рис. 12). Представлена вероятная схема фрагментации при использовании HESI для отрицательно заряженных ионов (HESI⁻) (рис. 13).

Во всех случаях масс-спектры каждого из исследуемых образцов были практически идентичны. Таким образом, пики в масс-спектрах исследуемых образцов не противоречили химической структуре эналаприла малеата.

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- экспериментальные данные исследуемых образцов позволили весьма достоверно установить структуру разрабатываемых СО из группы препаратов ингибиторов АПФ с применением хромато-масс-спектрометрического метода;

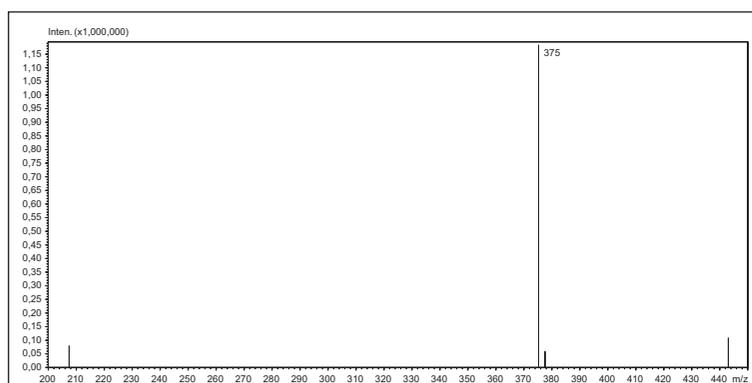


Рис. 11. Масс-спектр исследуемого образца эналаприла малеата (HESI⁻, ВЭЖХ-МС)
Fig. 11. Mass spectrum of the investigated sample of Enalapril maleate (HESI⁻, HPLC-MS)

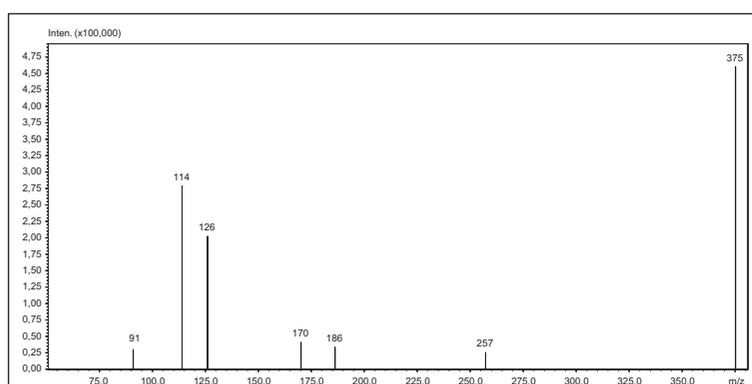


Рис. 12. Фрагментации молекулярного иона [M-H]⁻=375 м/з исследуемого образца эналаприла малеата (HESI⁻, ВЭЖХ-МС)
Fig. 12. Molecular ion fragmentation [M-H]⁻=375 м/з of the investigated sample Enalapril maleate (HESI⁻, HPLC-MS)

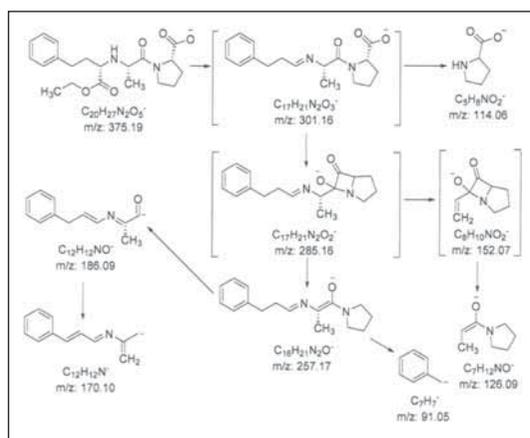


Рис. 13. Вероятная схема фрагментации основного молекулярного иона [M-H]⁻=375 м/з исследуемого образца эналаприла малеата м/з=375 (HESI⁻, ВЭЖХ-МС)
Fig. 13. Probable scheme of fragmentation of the main molecular ion [M-H]⁻=375 м/з of the investigated sample of Enalapril maleate (HESI⁻, HPLC-MS)

- для надежной идентификации СО каптоприла и эналаприла следует определять основные молекулярные ионы и проводить расшифровку фрагментации молекулярных ионов на масс-спектрах;
- информация, полученная в ходе исследования образцов каптоприла и эналаприла малеата, помимо контроля качества соответствующих СО, может быть использована в фармацевтическом анализе препаратов, содержащих одноименные фармацевтические субстанции;
- результаты исследования будут использованы в создании нормативной документации на разрабатываемые СО.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Grbovic G., Trebše P., Dolenc D., Lebedev A.T., Sarakha M. LC/MS study of the UV filter hexyl 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]- benzoate (DHNВ) aquatic chlorination with sodium hypochlorite. *JMS*. 2013; 48 (11): 1232–40. DOI: 10.1002/jms.3286.
2. Kupriyanova O.V., Milyukov V.A., Shevyrin V.A., Shafran Y.M., Rusinov V.L., Lebedev A.T. Synthesis and determination of analytical characteristics and differentiation of positional isomers in the series of n-(2-methoxybenzyl)-2-(dimethoxyphenyl)ethanamine using chromatography-mass spectrometry. *Drug Test. Anal.* 2020; 12 (8): 1154–70. DOI: 10.1002/dta.2859.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIV изд., том I, ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы». [Электронное издание]. Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14>. [Дата обращения 23 Марта, 2022].
4. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Климов В.И. и др. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015; 49 (11): 54–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-11-54-56.
5. Гегечкори В.И., Шульга Н.А., Щепочкина О.Ю. и др. Методика идентификации материала стандартного образца состава азитромицина с использованием спектральных методов. *Эталоны. Стандартные образцы*. 2021; 17 (3): 21–4. DOI: 10.20915/2687-0886-2021-17-3-21-34.
6. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Волкова Р.А. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016; 50 (4): 40–3. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-4-40-43.

7. Гегечкори В. И., Щепочкина О. Ю., Грушевская Л. Н. и др. Применение спектральных методов при разработке стандартных образцов для лекарственных средств пептидной структуры. Фармация. 2016, 63 (1): 3–6. DOI: отсутствует.

8. Кутин А.А., Мастеркова Т.В., Яшкир В.А. и др. Хромато-масс-спектрометрия: использование для идентификации лекарственных субстанций и примесей. Вестник НЦЭСМП. 2013; 2: 12–4. DOI: отсутствует.

9. Щепочкина О.Ю., Гегечкори В.И., Прокофьева В.И. и др. Современные подходы к разработке стандартных образцов лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54 (7): 49–54. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-7-49-54.

10. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, том III, ФС.2.1.0106.18 «каптоприл». [Электронное издание]. Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. [Дата обращения 23 Марта, 2022].

11. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, том III, ФС.2.1.0045.15 «эналаприла малеат». [Электронное издание]. Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. [Дата обращения 23 Марта, 2022].

12. Романов Б.К., Преферанская Н.Г., Чубарев В.Н. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Российский медицинский журнал. 2012; 18 (3): 44–9. DOI: отсутствует.

References

1. Grbovic G., Trebše P., Dolenc D., Lebedev A.T., Sarakha M. LC/MS study of the UV filter hexyl 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-benzoate (DHHB) aquatic chlorination with sodium hypochlorite. JMS. 2013; 48 (11): 1232–40. DOI: 10.1002/jms.3286.

2. Kupriyanova O.V., Milyukov V.A., Shevyrin V.A., Shafran Y.M., Rusinov V.L., Lebedev A.T. Synthesis and determination of analytical characteristics and differentiation of positional isomers in the series of n-(2-methoxybenzyl)-2-(dimethoxyphenyl)ethanamine using chromatography–mass spectrometry. Drug Test. Anal. 2020; 12 (8): 1154–70. DOI: 10.1002/dta.2859.

3. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV ed., volume I, General monograph.1.1.0007.18 «Reference standards». [Electronic edition]. Access mode: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> [Accessed 23 March, 2022] (in Russian).

4. Merkulov V.A., Sakanyan E.I., Klimov V.I. et al. Modern approaches to the development of reference standards for

assessing the quality of pharmaceutical substances. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2015; 49 (11): 54–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-11-54-56 (in Russian).

5. Gegechkori V.I., Shul'ga N.A., Shchepochkina O.Yu. et al. A method for identifying the material of a standard sample of the composition of azithromycin with use of spectral methods. Standards. Reference standards. 2021; 17 (3): 21–4. DOI: 10.20915/2687-0886-2021-17-3-21-34 (in Russian).

6. Merkulov V.A., Sakanyan E.I., Volkova R.A. Pharmacopoeia standard samples and the practice of their use in the domestic system of standardization of medicines. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2016; 50 (4): 40–3. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-4-40-43 (in Russian).

7. Gegechkori V. I., Shchepochkina O. Yu., Grushevskaya L. N. et al. Application of spectral methods in the development of reference standards for medicines with a peptide structure. Farmatsiya. 2016; 63 (1): 3–6 (in Russian).

8. Kutin A.A., Masterkova T.V., Yashkir V.A. et al. Chromatographic mass spectrometry: use for the identification of drug substances and impurities. Vedomosti NTsESMP. 2013; 2: 12–4 (in Russian).

9. Shchepochkina O.Yu., Gegechkori V.I., Prokof'eva V.I. et al. Modern approaches to the development of standard samples of medicines. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2020; 54 (7): 49–54. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-7-49-54 (in Russian).

10. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV ed., volume III, Monograph.2.1.0106.18 «Captopril». [Electronic edition]. Access mode: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> [Accessed 23 March, 2022] (in Russian).

11. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV ed., volume III, Monograph.2.1.0045.15 «Enalapril maleate». [Electronic edition]. Access mode: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> [Accessed 23 March, 2022] (in Russian).

12. Romanov B.K., Preferanskaya N.G., Chubarev V.N. Medicines that reduce the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2012; 18 (3): 44–9 (in Russian).

Поступила 30 марта 2022 г.

Received 30 March 2022

Принята к публикации 15 апреля 2022 г.

Accepted 15 April 2022