**Тамсулозина гидрохлорид ФС**

**Тамсулозин**

**Tamsulosini hydrochloridum Вводится впервые**

2-Метокси-5-[(2*R*)-2-{[2-(2-этоксифенокси)этил]амино}пропил]бензол­сульфонамида гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C20H28N2O5S·HCl | М.м. 445,0 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. От белого до почти белого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в муравьиной кислоте, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* 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 тамсулозина гидрохлорида.

*2.* *Качественная реакция*. 75 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде при нагревании, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5 мл полученного раствора охлаждают на ледяной бане, прибавляют 3 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и перемешивают. Раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин и фильтруют через бумажный фильтр. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От –17,5 до –20,5 в пересчете на сухое вещество (0,75 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Метанол.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин – метанол – этанол – гексан 1:15:200:650.

*Испытуемый раствор*. Около 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл растворителя, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 2,0 мл раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 2 мг стандартного образца тамсулозина рацемата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл растворителя, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Примечание.*

примесь G: 2-2-Метокси-5-[(2*S*)-2-{[2-(2-этоксифенокси)этил]амино} пропил]бензол­сульфонамид, CAS 106138-88-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное время удерживания тамсулозина. |

Хроматографируют растворитель, испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика тамсулозина должно быть не менее 10/1.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику тамсулозина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) тамсулозина должен быть не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика тамсулозина должно быть не более 10 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками тамсулозина и примеси G должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание энантиомера*.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь примеси G должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

**Родственные примеси.**

***Метод А.***Определение проводят методом ВЭЖХ для оценки примесей,пики которых располагаются перед пиком тамсулозина.

*0,5 М раствор натрия гидроксида.* 25 мл 1 М раствора натрия гидроксида помещают а мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* 3,0 г натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 2 л, растворяют в смеси 8,7 мл хлорной кислоты и 1900 мл воды, доводят pH раствора при помощи 0,5 М раствора натрия гидроксида до 2,0, доводят объем раствора водой до метки. 1,4 л полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 2 л, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор А.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б.* Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D и 2 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0 мл стандартного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Примечание.*

примесь D: 2-Метокси-5-[(2*R*)-2-{[2-(2-метоксифенокси)этил]амино} пропил]бензол­сульфонамид, CAS 80223-96-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | около 15 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартные растворы А и Б, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме стандартного раствора А:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) тамсулозина должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тамсулозина должно быть не более 10 % (6 определений).

На хроматограмме стандартного раствора Б *разрешение (R)* между пиками тамсулозина и примеси D тамсулозина должно быть не менее 6,0.

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

Содержание примесей в субстанции, пики которых располагаются перед пиком тамсулозина, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | средняя площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме стандартного раствора А. |

*Допустимое содержание примеси*

На хроматограмме испытуемого раствора содержание примесей, пики которых располагаются перед пиком тамсулозина – не более 0,1 %.

Не учитывают примеси, содержание которых составляет менее 0,05 %.

***Метод Б.***Определение проводят методом ВЭЖХ для оценки примесей,пики которых располагаются после пика тамсулозина.

*Подвижная фаза (ПФ).* Около 3,0 г (точная навеска) натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 2 л, растворяют в смеси 8,7 мл хлорной кислоты и 1900 мл воды, доводят pH раствора при помощи 0,5 М раствора натрия гидроксида до 2,0, доводят объем раствора водой до метки. 1,0 л полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 2 л, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Готовят в условиях испытания «Родственные примеси», метод А.

*Стандартный раствор А.* Готовят в условиях испытания «Родственные примеси», метод А.

*Стандартный раствор Б.* Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси H и 2 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0 мл стандартного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Примечание.*

примесь H: 2-(2*R*)-1-(4-Метоксифенил)-*N*-[(2-этоксифенокси)этил] пропан-2-амин, CAS 1329611-47-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | около 25 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартные растворы А и Б, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме стандартного раствора А:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) тамсулозина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тамсулозина должно быть не более 10 % (6 определений).

На хроматограмме стандартного раствора Б *разрешение (R)* между пиками тамсулозина и примеси H тамсулозина должно быть не менее 2,0.

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

Содержание примесей в субстанции, пики которых располагаются после пика тамсулозина, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | средняя площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме стандартного раствора А. |

*Допустимое содержание примеси*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– cодержание примесей, пики которых располагаются после пика тамсулозина – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 0,2 %..

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают (в вакууме) до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 75 мл смеси уксусный ангидрид – уксусная кислота ледяная 2:3, перемешивают и сразу титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Точку конца титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 44,50 мг тамсулозина гидрохлорида.

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