МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Бисопролола фумарат ФС**

**Бисопролол**

**Bisoprololi fumaras Вводится впервые**

(2*RS*)-3-[(Пропан-2-ил)амино]-1-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метил)фенокси]пропан-2-ола (*E*)-бутендиоат (2:1)



|  |  |
| --- | --- |
| (C18H31NO4)2 · C4H4O4 | М.м. 767,0 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % бисопролол фумарата C40H66N2O12 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

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

**Подлинность.** *1.* *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бисопролола фумарата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец бисопролола фумарата растворяют в метаноле, выпаривают досуха, сушат при остаточном давлении 0,7 кРа и температуре 60 ºС и снимают спектры сухих остатков.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Количественное определение»).

*3.* *УФ-спектр.* Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 224 нм.

**Температура плавления**. От 101 до 105 ºС (ОФС «Температура плавления»,метод 1).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Вода – ацетонитрил (65:35).

*Подвижная фаза:* К 5,0 мл гептафтормасляной кислоты прибавляют 5,0 мл диэтиламина и 2,5 мл муравьиной кислоты. Доводят объём растворителем до 1000 мл.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в растворителе и доводят объём растворителем до 50,0 мл.

*Раствор сравнения.* Около20 мг(точная навеска) стандартного образца бисопролола фумарата растворяют в растворителе и доводят объём растворителем до 20,0 мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5 мг пропранолола гидрохлорида растворяют в 10 мл раствора сравнения.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 12,5 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 0С |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 273 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

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

*Пригодность системы:*

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (R) между пиками бисопролола и пропранолола должно быть не менее 7,0;

- на хроматограмме раствора сравнения фактор ассиметрии пика бисопролола должен быть не более 2,0;

- на хроматограмме раствора сравнения относительное стандартное отклонение площади пика бисопролола не должно превышать 2,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора отношение суммарной площади пиков, кроме фумаровой кислоты и бисопролола, к суммарной площади всех пиков должно составлять не более 0,5 %.

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

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

**Микробиологическая чистота**.ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**.

***1. Бисопролол.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Содержание бисопролола фумарата в субстанции в процентах (Х) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

где: – площадь пика бисопролола фумарата на хроматограмме испытуемого раствора;

– площадь пика бисопролола фумарата на хроматограмме стандартного раствора;

– навеска субстанции, г;

– навеска стандартного образца бисопролола фумарата, г;

– суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

– содержание (C18H31NO4)2 · C4H4O4 в стандартном образце, %.

***2. Фумаровая кислота****.* От 14,8 % до 15,4% в пересчёте на безводное вещество.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл этаноле, прибавляют 8 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида, перемешивают в течение 2 мин и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 5,804 мг C4H4O4.

**Хранение**. В защищенном от света месте.