**Тизанидина гидрохлорид ФС**

**Тизанидин**

**Tizanidini hydrochloridum Вводится впервые**

*N*-(4,5-Дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-5-хлор-2,1,3-бензотиадиазол-4-амина гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C9H8ClN5S·HCl | М. м. 290,17 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0  % тизанидина гидрохлорида C9H8ClN5S·HCl в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до желтовато-белого цвета мелкокристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в воде, метаноле, очень мало растворим в 2-пропаноле, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

1. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тизанидина гидрохлорида.
2. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Родственные примеси.Примеси А, В и С»).
3. *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

\*Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл смеси 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и метанола (1:4) должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y4, BY4 или GY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,3 до 5,3 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**.

***1. Примеси А, В и С.***

Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* К 1 л воды прибавляют 5 мл муравьиной кислоты безводной, доводят рН полученного раствора раствором аммиака концентрированного 25 % до 8,5.

*Подвижная фаза (ПФ А)*. Буферный раствор.

*Подвижная фаза (ПФ В)*. Ацетонитрил—буферный раствор 8:2.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 15:85.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* По10 мг (точные навески) стандартных образцов примес~~е~~и С, тизанидина гидрохлорида и толуолсульфоновой кислоты моногидрат помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане ~~в~~ до полного растворения. После охлаждения колбы до комнатной температуры доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0 мл стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности.* По10 мг стандартных образцов фуразолидона и тизанидина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют  10 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения. После охлаждения колбы до комнатной температуры доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь С: 1-(2-Сульфанилиденимидазолидин-1-ил}этан-1-он, CAS 5391-52-6.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25  °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 0 – 4,0 мин– 230 нм;  после элюирования пика примеси С: 4,0 -31 мин – 318 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 81 → 68 | 19 → 32 |
| 10 – 13 | 68 | 32 |
| 13 – 26 | 68 → 10 | 32 → 90 |
| 26 – 28 | 10 | 90 |
| 28 – 31 | 10 → 81 | 90 → 19 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности, чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Порядок выхода анализируемых соединений:* толуолсульфоновая кислота, примесь С, фуразолидон, тизанидина гидрохлорид.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (R)* между пиками толуолсульфоновая кислота и примесью С должно быть не менее 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пикаов толуолсульфоновой кислоты, примеси С и тизанидина гидрохлорида должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности:

- *разрешение (R)* между пиками фуразолидона и тизанидина должно быть не менее 2,0 (при относительном времени удерживания фуразолидона около 0,95);

*Допустимое содержание примесей.* Содержание толуолсульфоновой кислоты и примеси С в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора (230 нм); |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора (230 нм); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси толуолсульфоновой кислоты или примеси С USP, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси толуолсульфоновой кислоты и примеси С в соответствующем стандартном образце, %. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тизанидина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тизанидина гидрохлорида, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце тизанидина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- толуолсульфоновой кислоты – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 % для каждой примеси;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади ~~любого~~ соответствующего пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

*2. Примесь D.*

*Определение проводят методом ТСХ.*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем целлюлозы, толщина слоя 0,1 мм.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота – вода – метанол 1:25:75.Насыщение камеры: 20 мин, стенки камеры предварительно выстланы фильтровальной бумагой.

*Растворитель.* Вода – метанол 3:7.

*Испытуемый раствор.* 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D (А).* 4,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D (Б).* 2,0 мл раствора стандартного образца примеси D (А) помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят растворителем до метки.

*Раствор для опрыскивания.* 0,3 г нингидрина растворяют в 15 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора бутанолом до 100 мл.

Примечание.

Этан-1,2-диамин (примесь D), CAS 107-15-3.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора стандартного образца примеси D (А) (0,4 мкг), растворастандартного образца примеси D (Б) (0,04 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей. Пластинку опрыскивают раствором для опрыскивания, сушат при 100 °С в течение 5 мин и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б*)* четко видна зона адсорбции.

Тизанидин имеет жёлто-зеленую зону адсорбции с величиной Rf 1, примесь D имеет розовую зону адсорбции с величиной Rf 0,2. Зона адсорбции примеси D на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (А) (не более 0,2 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжелые 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, с использованием эталонного раствора 2.

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

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят одним из приведённых ниже методов.

***Метод 1.***Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси, Примеси А, В и С» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 20:80.

*Испытуемый раствор.* Около 12 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тизанидина.* Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца тизанидина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25  °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 318 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тизанидина и испытуемый раствор.

*Время удерживания* тизанидина– около 4 мин.

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) тизанидина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тизанидина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание тизанидина гидрохлорида C9H8ClN5S·HCl в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тизанидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика тизанидина на хроматограмме раствора стандартного образца тизанидина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца тизанидина гидрохлорида, мг; |
|  |  | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание тизанидина гидрохлорида в стандартном образце тизанидина гидрохлорида, %. |

***Метод 2.***Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,44 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 60 мл смеси уксусный ангидрид—уксусная кислота безводная 1:3 и титруют 0,1 Мрастворомхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 Мраствора хлорной кислоты соответствует 29,02 мг тизанидина гидрохлорида C9H8ClN5S·HCl.

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

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.