**Бетаксолола гидрохлорид ФС**

**Бетаксолол**

**Betaxololi hydrochloridum Вводится впервые**

(2*RS*)-1-(Пропан-2-иламино)-3-{4-[2-(циклопропилметокси)этил]фенокси}пропан-2-ола гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C18H29NO3·HCl | М.м.343,89 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % бетаксолола гидрохлорида C18H29NO3·HClв пересчёте на сухое вещество.

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

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

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 40 см–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бетаксолола гидрохлорида.

*2.* *ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного для хроматографии F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Хлорная кислота—метанол—вода 0,5:50:50.

*Реактив для детектирования.* В химический стакан помещают50 г ванилина, прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной, 10,0 мл уксусной кислоты ледяной и 85,0 мл метанола.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 10,0 мг субстанции в 1,0 мл метанола.

*Раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида.* Растворяют 20,0 мг стандартного образца бетаксолола гидрохлорида в 2,0 мл метанола.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 10,0 мг стандартного образцаокспренолола гидрохлорида в1,0 мл раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида и испытуемого раствора. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм, обрабатывают реактивом для детектирования, нагревают пластинку при 100–105 °С в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделенные зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения при длине волны 254 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, окраске и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 113 до 117 °С (ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность.** Растворяют0,2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от диоксида углерода, прибавляют 0,2 мл метилового красного раствора 0,05 %, 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,4 мл раствора натрия гидроксида 0,01 М.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбы вместимостью 1 л помещают 175 мл ацетонитрила, 175 мл метанола и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,0 (1)до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бетаксолола примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мг стандартного образца бетаксолола примеси С, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 10,0 мг стандартного образца бетаксолола гидрохлорида для идентификации пиков (содержит примеси В, D и E) в 5,0 мл раствора стандартного образца бетаксолола примеси С. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 8 мг субстанции, 4 мг стандартного образца бетаксолола примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (*2RS*)-1-(Пропан-2-иламино)-3-(4-этилфенокси)пропан-2-ол,CAS 104359-10-6;

примесь В: (*2RS*)-3-[2-(4-Гидроксиэтил)фенокси]-1-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол,CAS 62572-94-5;

примесь С: (2*RS*)-2-({4-[2-(Циклопропилметокси)этил]фенокси}метил)оксиран, CAS 63659-17-6;

примесь D: 4-[2-(Циклопропилметокси)этил]фенол,CAS 63659-16-5;

примесь Е: (2*RS*)-3-[4-[2-(Бутоксиэтил)фенокси]-1-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол,CAS 1329613-85-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 273 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4,5-кратное от времени удерживания пика бетаксолола. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы; для идентификации пиков примесей В, С, D и E используются хроматограммы раствора для идентификации пиков и прилагаемая к стандартному образцу бетаксолола гидрохлорида для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Бетаксолол – 1 (около 8 мин); примесь В – около 0,3; примесь А – около 0,8; примесь D – около 1,5; примесь Е – около 2,2; примесь С – 4,1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бетаксолола и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей А, B, C, D и Е не должны превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1. Растворяют 2,0 г субстанции в 20 мл воды.

**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 смеси 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 50 мл спирта 96 %, титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 34,39 мг бетаксолола гидрохлорида C18H29NO3·HCl.

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