**Теразозина гидрохлорид дигидрат ФС**

**Теразозин**

**Terazosini hydrochloridum dihydricum Вводится впервые**

6,7-Диметокси-2-{4-[(2*RS*)-оксолан-2-илкарбонил]пиперазин-1-ил}хиназолин-4-амина гидрохлорида дигидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C19H25N5O4HCl∙2H2O | М.м. 459, 9 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % теразозина гидрохлоридаC19H25N5O4HClв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца теразозина гидрохлорида дигидрата.

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

**Прозрачность раствора.** 1 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 3,0 до 5,0 (2 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***Примеси N и О***

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают2,8 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 900 мл воды, прибавляют 2,2 г триэтиламина, 2,5 г фосфорной кислоты и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,5±0,05. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 600:400.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца теразозина примеси А, 5,0 мг стандартного образца теразозина примеси N, растворяют в ацетонитриле, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 6,7-диметокси-2-хлорхиназолин-4-амин,CAS 23680-84-4;

примесь N: 1-(оксолан-2-илкарбонил)пиперазин, CAS 63074-07-7;

примесь O: 1,4-бис(оксолан-2-илкарбонил)пиперазин, CAS 547730-06-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильныйдля хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания теразозина. |

Хроматографируют раствор сравнения, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Теразозин – 1 (около 10 мин); примесь О – около 0,2; примесь N – около 0,3; примесь А – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси N должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси O не должна превышать площадь пика теразозина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси N не должна превышать площадь пика примеси N на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

***Другие примеси***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 12 г натрия цитрата, 28,5 г лимонной кислоты безводной, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—ацетонитрил—буферный раствор 2:350:1650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца теразозина примеси L.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг стандартного образца теразозина примеси L, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца теразозина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, J, K и М) растворяют в 10,0 мл ПФ.

*Раствор для идентификации пика* В колбу вместимостью100 мл помещают 5,0 мг стандартного образца теразозина примеси Е, прибавляют 70 мл метанола, 30 мл воды. Полученный раствор оставляют на 1 ч до полного растворения вещества, при необходимости обрабатывают ультразвуком.

Примечание.

Примесь А: 6,7-диметокси-2-хлорхиназолин-4-амин,CAS 23680-84-4;

примесь В: 6,7-диметокси-2-{4-[(2*RS*)-оксолан-2-илкарбонил]пиперазин-1-ил}хиназолин-4-ол, CAS 1177261-73-2;

примесь С: 6,7-диметокси-2-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин, CAS 60547-97-9;

примесь Е: 2,2'-(пиперазин-1,4-диил)бис(6,7-диметоксихиназолин-4-амин), CAS 102839-00-9;

примесь J: (2*RS*)-1-[4-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-гидроксипентан-1-он, CAS 152551-75-2;

примесь K: 6,7-диметокси-2-[4-(фуран-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил]хиназолин-4-амин, CAS 19216-56-9;

примесь L: 1-(фуран-2-илкарбонил)пиперазин, CAS 40172-95-0;

примесь M: 1,4-бис(фуран-2-илкарбонил)пиперазин, CAS 31350-27-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 245 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания теразозина. |

Хроматографируют раствор для идентификации пика, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца теразозина примеси L, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Для идентификации пиков примесей А, В, С, J, K и М используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу теразозина для проверки пригодности хроматографической системы; для идентификации пика примеси L используется хроматограмма раствора стандартного образца теразозина примеси L; для идентификации пика примеси Е используется хроматограмма раствора для идентификации пика.

*Время удерживания*. Теразозин – около 11 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и примеси J должно быть не менее 1,5. При необходимости корректируют содержание водного компонента в ПФ (увеличение концентрация водного компонента увеличивает время удерживания)

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 0,7; примесь М – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей А, С, Е и К не должны превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси L не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца теразозина примеси L (не более 0,1 %);

– площади пиков каждой из примесей В, J и М не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 7,0 % до 8,6 % (ОФС «Определение воды» метод Фишера). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**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 %. (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.*В кварцевый тигель помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают, нагревают до температуры 800 °C, пока остаток в тигле не приобретёт белый или серый цвет. Полученный остаток охлаждают, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают, прокаливают и охлаждают. Полученный остаток помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую, к полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и доводят объем раствора водой до метки.

**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 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 50 мл метанола, 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 42,39 мг теразозина гидрохлорида C19H25N5O4HCl.

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