|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Торасемид** |  | **ФС** |
| **Торасемид** |  |  |
| **Torasemidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 1-{[4-(3-Метиланилино)пиридин-3-ил]сульфонил}-3-(пропан-2-ил)мочевина | |
|  | |
| C16H20N4O3S | М.м. 348,42 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % торасемида C16H20N4O3S в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде. Умеренно растворим в натрия гидроксида растворе 0,1 М и мало растворим в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* 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 торасемида.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,7 г калия дигидрофосфата, растворяют в 950 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Метанол—буферный раствор 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 15 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, прибавляют 22,5 мл буферного раствора, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси E.* Содержимое упаковки стандартного образца примеси E растворяют в 0,5 мл метанола и прибавляют 0,5 мл буферного раствора.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2 мг стандартного образца торасемида для проверки пригодности системы, содержащего примеси A, B, C и D, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Примечание.

Примесь A: 4-(3-метилфенил)-2*H*-1λ6-пиридо[4,3-*e*][1,2,4]тиадиазол-1,1,3(4*H*)-трион, CAS 72810-61-8.

Примесь B: 4-(3-метилфенил)пиридин-2-сульфонамид, CAS 72811-73-5.

Примесь C: 1-{[4-(3-метиланилино)пиридин-3-ил]сульфонил}-3-этилмочевина, CAS 57155-35-4.

Примесь D: 1-бутил-3-{[4-(3-метиланилино)пиридин-3-ил]сульфонил}мочевина, CAS 160972-33-8.

Примесь E: этил({[4-(3-метиланилино)пиридин-3-ил]сульфонил}карбамат), CAS 72810-57-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 288 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика торасемида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси E, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, C и D используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу торасемида для проверки пригодности системы, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы; для идентификации пика примеси E используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси E.

*Относительное время удерживания соединений*. Торасемид – 1 (около 10 мин); примесь A – около 0,3; примесь B – около 0,4; примесь C – около 0,5; примесь E – около 0,7; примесь D – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примесей B и C должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика торасемида должно быть не менее 100.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 5,1; примесь B – 0,76.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей A, C, D и E не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 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 1,0 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 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,84 мг торасемида C16H20N4O3S.

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

\*Приводится для информации.