**Хлорталидон ФС**

**Хлорталидон**

**Chlortalidonum Взамен ФС 42-2430-86**

5-[(1*RS*)-1-Гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил]-2-хлорбензолсульфонамид



|  |  |
| --- | --- |
| C14H11ClN2O4S | М.м. 338,77 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % хлорталидона C14H11ClN2O4Sв пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в метаноле и ацетоне, очень мало растворим или практически нерастворим в воде, практически нерастворим в метиленхлориде.

\*Растворяется в разбавленных растворах щелочей.

**Подлинность.** *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 хлорталидона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

**Температура плавления.** От 215 до 220 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

**Кислотность**. При нагревании растворяют 1,0 г субстанции в 25 мл смеси ацетон—вода, свободная от углерода диоксида 1:1. После охлаждения раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Для титрования должно потребоваться не более 0,75 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Натрия гидроксида раствор 0,2 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,0 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель*. Натрия гидроксида раствор 0,2 %—ПФБ—ПФА 2:48:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,32 г аммония фосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 5,5±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе 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 растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца хлорталидона для идентификации пиков (содержит примеси В, G и J) растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь B: 2-(3-Сульфамоил-4-хлорбензоил)бензойная кислота,CAS 5270-74-6;

примесь G: (3*RS*)-1-Гидрокси-3-(3,4-дихлорфенил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-он, CAS 16289-13-7;

примесь J: (Пропан-2-ил)[2-(3-сульфамоил-4-хлорбензоил)бензоат], ChemSpider 58779047

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (C8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-16 | 65 | 35 |
| 16-21 | 65→50 | 35→50 |
| 21-35 | 50 | 50 |
| 35-45 | 50→65 | 50→35 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, G и J используются хроматограммы раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу хлорталидона для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Хлорталидон – 1 (около 7 мин); примесь В – около 0,7; примесь J – около 0,9; примесь G – около 6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками хлорталидона и примеси J должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать семикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %);

– площадь пика примеси J не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– 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 двенадцатикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет 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). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,035 % (ОФС «Хлориды»). Тонко растирают 0,3 г субстанции, прибавляют 50 мл воды, встряхивают в течение 5 мин, фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**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.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца хлорталидона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца хлорталидона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца хлорталидона и испытуемый раствор.

Содержание хлорталидона C14H11ClN2O4S в субстанции в процентах () в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика хлорталидона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика хлорталидона на хроматограмме раствора стандартного образца хлорталидона; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца хлорталидона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание хлорталидона в стандартном образце хлорталидона, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

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

\*Приводится для информации.