**Бозентана моногидрат ФС**

**Бозентан**

**Bosentanum monohydricum Вводится впервые**

4-*трет*-Бутил-*N*-[6-(2-гидроксиэтокси)-5-(2-метоксифенокси)-[2,2'-бипиримидин]-4-ил]бензолсульфонамида моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C27H29N5O6S·H2O | М.м. 569,6 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % бозентана C27H29N5O6S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

**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-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бозентана.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бозентана на хроматограмме раствора стандартного образца бозентана (раздел «Количественное определение»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода—ацетонитрил 0,5:500:500.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—вода—ацетонитрил 0,5:100:900.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бозентана (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца бозентана, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бозентана (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца бозентана (А) 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*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси В бозентана, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и 25,0 мг стандартного образца бозентана, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца бозентана (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь B: 4-*трет*-бутил-*N*-[6-гидрокси-5-(2-метоксифенокси)-[2,2'-бипиримидин]-4-ил]бензолсульфонамид, CAS 174227-14-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 25 | 55 | 45 |
| 25 – 45 | 55 → 0 | 45 → 100 |
| 45 – 50 | 0 | 100 |
| 50 – 51 | 0 → 55 | 100 → 45 |
| 51 – 60 | 55 | 45 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бозентана (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бозентан – 1 (около 12 мин); примесь В – 1,08.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бозентана и примеси В должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца бозентана (Б):

− *фактор асимметрии* *пика* (*As*) бозентана должен быть от 0,75 до 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика бозентана не должно превышать 5,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бозентана должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙50∙3∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙0,75}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бозентана на хроматограмме раствора стандартного образца бозентана (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца бозентана, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание бозентана в стандартном образце бозентана, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- единичная примесь – не более 0,15 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Вода.** От 2,0 % до 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 70 | 30 |
| 10 – 20 | 70 → 0 | 30 → 100 |
| 20 – 22 | 0 → 70 | 100 → 30 |
| 22 – 30 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор стандартного образца бозентана (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бозентана (А):

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) бозентана должен быть от 0,75 до 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика бозентана должно быть не более 2,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бозентана, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание бозентана C27H29N5O6S в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙1∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бозентана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бозентана на хроматограмме раствора стандартного образца бозентана (А); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца бозентана, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание бозентана в стандартном образце бозентана, %. |

**Хранение.** При температуре от 15 до 25 °С.

\*Приводится для информации.