МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эсмолола гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Эсмолол** |  |  |
| **Esmololi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| Метил[3-(4-{2-гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси}фенил)пропаноата] гидрохлорид | |
|  | |
| C16H25NO4∙HCl | М.м. 331,83 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % эсмолола гидрохлорида C16H25NO4·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

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

**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 эсмолола гидрохлорида.

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

**рН.** От 3,0 до 5,0 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор А.* Растворяют 3,0 г калия дигидрофосфата в 650 мл воды.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол—раствор A 150:200:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг стандартного образца эсмолола гидрохлорида, растворяют растворе кислоты хлористоводородной 1 М, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и выдерживают в течение 30 мин (образуется примесь 1). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь 1: 3-(4{2-гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси}фенил)пропановая кислота, CAS 81148-15-4.

Примесь 2: 3-(4{2-гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси}фенил)-*N*-изопропилпропионамид.

Примесь 3: метил(3-{4[3-(этиламино)-2-гидроксипропокси]фенил}пропаноат).

Примесь 4: метил[3-(4-{2-гидрокси-3-[3-(4-{2-гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси}фенил)*-N*-изопропилпропионамидо]пропокси}фенил)пропаноат], CAS 98903-89-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 0 | 100 |
| 20–25 | 0 → 25 | 100 → 75 |
| 25–35 | 25 | 75 |
| 35–36 | 25 → 0 | 75 → 100 |
| 36–40 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эсмолол – 1; примесь 1 – около 0,43; примесь 2 – около 0,65; примесь 3 – около 0,84; примесь 4 – около 6,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и эсмолола должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* эсмолола должен быть не более 2,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,4 %;

- примесь 2 – не более 0,25 %;

- примесь 3 – не более 0,15 %;

- примесь 4 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**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.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—раствор А 150:200:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эсмолола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца эсмолола гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 25 °С. |

Хроматографируют раствор стандартного образца эсмолола гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца эсмолола гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика эсмолола должно быть не более 0,73 % (6 введений).

Содержание эсмолола гидрохлорида C16H25NO4·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

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

**Хранение.** Не замораживать.