МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Атенолол** |  | **ФС.2.1.0059** |
| **Атенолол** |  |  |
| **Atenololum** |  | **Взамен ФС.2.1.0059.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C14H22N2O3 | М.м. 266,34 |
| [29122-68-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-{4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси]фенил}ацетамид

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % атенолола C14H22N2O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде, растворим или умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде*.*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области») Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца атенолола.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 275 нм и 282 нм; отношение оптических плотностей в указанных максимумах (А275/А282) должно быть от 1,15 до 1,20.

*3. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254 силанизированного.

*Подвижная фаза (ПФ*). [Аммиак концентрированный](javascript:try%20%7B%20openDoc('1004800E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;)—[метанол](javascript:try%20%7B%20openDoc('1053200E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) 1:99.

*Растворитель.* Метанол.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 1 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца атенолола.* В мерную колбу вместимостью 1 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца атенолола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца атенолола (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции атенолола на хроматограмме раствора стандартного образца атенолола.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 152 до 155 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения**. От –0,10° до +0,10° (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают1,0 г натрия октансульфоната и 0,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в смеси тетрагидрофуран—метанол—калия дигидрофосфата раствор 0,34 % 20:180:800, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,00, количественно переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки. Перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 20 мл ПФ 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2 мг фармакопейного стандартного образца атенолола для проверки пригодности системы, содержащего примеси B, F, G, I и J в 1,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь А: 2-(4-гидроксифенил)ацетамид [17194-82-0].

Примесь В: 2-{4-[(2*RS*)-2,3-дигидроксипропокси]фенила}ацетамид [61698-76-8].

Примесь D: 2-{4-[(2*RS*)-2-гидрокси-3-хлорпропокси]фенил}ацетамид [115538-83-5].

Примесь E: 2,2'-{2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(окси-4,1-фенилен)} диацетамид [141650-31-9].

Примесь F: 2,2'-{(пропан-2-илазандиил)бис(2-гидроксипропан-3,1-диил)окси-4,1-фенилен}диацетамид [87619-83-8].

Примесь G (метопрололовая кислота): 2-{4-[(2RS)-2-гидрокси-3-[(пропан-2-иламино]пропокси]фенил}уксусная кислота [56392-14-4].

Примесь H: 2-{4-[(2RS)-2-гидрокси-3-[(пропан-2-иламино]пропокси]фенил}ацетонитрил [29277-73-4].

Примесь I: 2-{4-[(2RS)-2-гидрокси-3- (этиламино)пропокси]фенил}ацетамид [1797116-92-7].

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 226 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика атенолола. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Атенолол – 1 (около 8 мин); примесь В – около 0,3; примесь J – около 0,7; примесь I – около 0,8; примесь F – около 2,0 (сдвоенный пик); примесь G – около 3,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей B, F, G, I и J используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси J и примеси I должно быть не менее 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика атенолола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей F, G, I, J не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика атенолола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика анетолола на хроматограмме раствора (не более 0,5 % ).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды**. Не более 0,1 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,02 г субстанции в 10 мл воды.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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. (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 80 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,63 мг C14H22N2O3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.