МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бисопролола фумарат** |  | **ФС.2.1.0071** |
| **Бисопролол** |  |  |
| **Bisoprololi fumaras** |  | **Взамен ФС.2.1.0071.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (C18H31NO4)2·C4H4O4 | М.м. 766,96 |
| [104344-23-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-3-[(Пропан-2-ил)амино]-1-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метил)фенокси]пропан-2-ола (2*E*)-бут-2-ендиоат (2:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % бисопролола фумарата (C18H31NO4)2C4H4O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм**.**

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

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 бисопролола фумарата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха, сушат в вакууме при остаточном давлении 0,7 кПа и температуре 60 °С и записывают спектры сухих остатков.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 70 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимум при 222 нм.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 101 до 105 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От –2 до +2 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Подвижная фаза  А (ПФА).* Смешивают5,8 мл фосфорной кислоты концентрированной и 994,2 мл воды.

*Подвижная фаза  Б (ПФБ).* Смешивают5,8 мл фосфорной кислоты концентрированной и 994,2 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца бисопролола для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь G, растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца бисопролола для идентификации примесей, содержащего примеси А и Е, растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-1-[4-(гидроксиметил)фенокси]-3-[(пропан-2-ил)амино]пропан-2-ол [62572-93-4].

Примесь E: (*EZ*)-*N*-(пропан-2-ил)-3-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метил)фенокси]проп-2-ен-1-амин [1217245-60-7].

Примесь G: (2*RS*)-3-[(пропан-2-ил)амино]-1-{4-[({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метокси)метил]фенокси}пропан-2-ол [1215342-36-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 95 | 5 |
| 4–8 | 95 → 80 | 5 → 20 |
| 8–15 | 80 | 20 |
| 15–34 | 80 → 20 | 20 → 80 |
| 34–36 | 20 | 80 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Бисопролол – 1 (около 18 мин); фумаровой кислоты – около 0,3; примесь A – около 0,5; примесь G – около 1,1; примесь E – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей фумаровой кислоты, А и Е используют хроматограммураствора для идентификации и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу бисопролола для идентификации примесей. Для идентификации пика примеси G используют хроматограммураствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу бисопролола для проверки разделительной способности хроматографической системы, содержащего примесь G.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение (*RS*) между пиками бисопролола и примеси G должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси G не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси A не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать площадь пика основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 0,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем 2,5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции**.**

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 2.

**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)»).

***Бисопролола фумарат***

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 38,35 мг бисопролола фумарата (C18H31NO4)2C4H4O4.

***Фумаровая кислота****.* От 14,8 % до 15,4 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции в 70 мл этанола, прибавляют 8 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида, перемешивают в течение 2 мин и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 5,804 мг фумаровой кислоты C4H4O4.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.