**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидрохлоротиазид** |  | **ФС.2.1.0084** |
| **Гидрохлоротиазид** |  |  |
| **Hydrochlorothiazidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0084.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C7H8ClN3O4S2 | М.м. 297,74 |
| [58-93-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,1-Диоксо-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-1λ6,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне, умеренно или мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

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 гидрохлоротиазида.

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

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

*3. Качественная реакция.* К 1 мг субстанции прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора хромотроповой кислоты натриевой соли 0,5 г/л в охлаждённой смеси серная кислота концентрированная—вода 65:35; должно появиться фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щёлочность.** Взбалтывают0,5 г растёртой в порошок субстанции в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида и 0,15 мл метилового красного спиртового раствора 0,1 %. Раствор должен быть окрашен в жёлтый цвет. Окраска раствора должна измениться на красную при прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Тетрагидрофуран—метанол—фосфатный буферный раствор рН 3,2 10:60:940.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Тетрагидрофуран—метанол—фосфатный буферный раствор рН 3,2 50:500:500.

*Растворитель.* Доводят 50 мл смеси ацетонитрил—метанол 1:1 фосфатным буферным раствором рН 3,2 до 200 мл.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5,0 мл смеси ацетонитрил—метанол 1:1 и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,2 до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,2 до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 20 мл помещают 3 мг фармакопейного стандартного образца гидрохлортиазида и 3 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 5,0 мл смесиацетонитрил—метанол 1:1, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,2 до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают3 мг фармакопейного стандартного образца гидрохлоротиазида, содержащего примеси В и С, растворяют в 0,5 мл метанола и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,2  до метки.

Примечание

Примесь A: 1,1-диоксо-6-хлор-2*H*-1λ6,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид [58-94-6].

Примесь B: 4-амино-6-хлорбензол-1,3-дисульфонамид [121-30-2].

Примесь C: *N*-[(1,1-диоксо-7-сульфамоил-6-хлор-2*H*-1λ6,2,4-бензотиадиазин-4-ил)метил]-1,1-диоксо-6-хлор-2*H*-1λ6,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид [402824-96-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 224 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–17 | 100 → 55 | 0 → 45 |
| 17–30 | 55 | 45 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Гидрохлоротиазид – 1 (около 8 мин); примесь С – около 2,8; примесь А – около 0,9; примесь В – около 0,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пикапримеси A используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пиков примесей В и С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации пиков и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу гидрохлоротиазида для идентификации пиков.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика каждой из примесей А, В и С не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых 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). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 30 °С.

**Хлориды**. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Взбалтывают 0,75 г субстанции в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют.

**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 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца гидрохлоротиазида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидрохлоротиазида, растворяют в 5 мл смесиацетонитрил—метанол 1:1, если необходимо, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,2 до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,6 мл/мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ % |
| 0–4 | 80  | 20  |
| 4–10 | 80 → 20 | 20 → 80 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца гидрохлоротиазида и испытуемый раствор Б.

*Относительное время удерживания соединений.* Гидрохлоротиазид – 1 (около 2,2 мин); примесь А – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системыразрешение (*RS*) между пиками примеси A и гидрохлоротиазида должно быть не менее 2,0.

Содержание гидрохлоротиазида C7H8ClN3O4S2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20·20∙1·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1·20·20∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме раствора стандартного образца гидрохлоротиазида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца гидрохлоротиазида, мг; |
|  | *P* | – | содержание гидрохлоротиазида в фармакопейном стандартном образце гидрохлоротиазида, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.