МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксазозина мезилат** |  | **ФС.2.1.0097** |
| **Доксазозина** |  |  |
| **Doxazosini mesilas** |  | **Взамен ФС.2.1.0097.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C23H25N5O5∙CH4SO3 | М.м. 547,58 |
| [77883-43-3] |  |

ОПЕДЕЛЕНИЕ

2-{4-[(2*RS*)-2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбонил]пиперазин-1-ил}-6,7-диметоксихиназолин-4-амина метансульфонат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % доксазозина мезилата C23H25N5O5∙CH4SO3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

Растворимость. Легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в спирте 96 % и метаноле, 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 доксазозина мезилата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец доксазозина мезилата растворяют в этаноле (1:10), кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждают и фильтруют. Записывают спектры сухих остатков.

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

*Испытуемый раствор*. Растворяют при энергичном перемешивании 25 мг субстанции в 50 мл смеси метанол—хлористоводородная кислота концентрированная 99,9:0,1. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят той же смесью растворителей до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимумы при 246 нм, 330 нм и 342 нм, минимумы при 226 нм и 293 нм и плечи в интервалах от 278 до 282 нм и от 316 до 322 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в смеси 15 мл воды и 35 мл тетрагидрофурана должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей».

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора»,должен выдержать сравнение с эталоном BY6 . (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл ПФБ и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят водой объём раствора до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью50 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси D и 5 мг фармакопейного стандартного образца [примеси F,](https://kd.edqm.eu/KD2125) растворяют в 5 мл ПФБ и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь D: 6,7-диметоксихиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион [28888-44-0].

Примесь F: 2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-амин [23680-84-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии(5 мкм); |
| Температура колонки | 35 оС; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 90 | 10 |
| 5–40 | 90 → 50 | 10 → 50 |
| 40–45 | 50 | 50 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания компонентов.* Доксазозин – 1 (около 30 мин); примесь D – около 0,5; примесь F – около 0,6.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей D и F используют хроматограмму раствора сравнения В.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси D и F должно быть не менее 4,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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 1,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 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 требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании ОФС «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в смеси 10 мл диметилформамида и 5 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке. Полученный раствор титруют при непрерывном перемешивании 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски, устойчивой в течение 1 мин (индикатор – 1 %раствор фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 54,76 мг доксазозина мезилата C23H25N5O5∙CH4SO3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.