МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метопролола сукцинат** |  | **ФС.2.1.0134** |
| **Метопролол** |  |  |
| **Metoprololi succinas** |  | **Взамен ФС.2.1.0134.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (C15H25NO3)2·C4H6O4 | М.м. 652,82 |
| [98418-47-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола бутандиоат (2:1).

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метопролола сукцината (C15H25NO3)2·C4H6O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 метопролола сукцината.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 7,0 до 7,6 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Примеси M, N и O.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* На дно хроматографической камеры, содержащей смесь метанол—этилацетат 20:80, помещают два стакана с 30 мл аммиака водного в каждом.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг), раствора сравнения (1 мкг) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ (предварительное насыщение не менее 1 часа) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат не менее 3 ч и помещают в камеру с парами йода не менее чем на 15 ч.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции основного вещества.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

***2. Примесь С и другие.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 3,9 г аммония ацетата, растворяют в 810 мл воды, прибавляют 2,0 мл триэтиламина, 3,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, 10,0 мл уксусной кислоты ледяной и 146 мл ацетонитрила, перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают1,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А и 5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол [109632-08-8].

Примесь C: 4-{(2*RS*)-2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид [29122-74-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное времени удерживания основного пика. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение(*Rs*) между пиками примеси А и метопролола должно быть не менее 6,0.

*Относительное время удерживания соединений.* Метопролол – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,4; примесь А – около 0,8.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножают на 0,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), и пик янтарной кислоты.

**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.

**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 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 40 мл уксусной кислоты безводной 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 32,64 мг метопролола сукцината (C15H25NO3)2·C4H6O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.