**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пропранолола гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0170** |
| **Пропранолол** |  |  |
| **Propranololi hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0170.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H21NO2·HCl | М.м. 295,80 |
| [318-98-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-(Нафталин-1-илокси)-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пропранолола гидрохлорида C16H21NO2·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца пропранолола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца пропранолола гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 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 при 290 нм, 306 нм и 319 нм. Значения оптической плотности испытуемого раствора при этих длинах волн должны составлять около 0,42, 0,25 и 0,15 соответственно и не должны отличаться от значений оптической плотности раствора стандартного образца пропранолола, измеренных при этих же длинах волн, более чем на 3 %.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 163 до 166 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения 6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность**. Растворяют 0,2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,2 мл метилового красного раствора 0,05 % и 0,2 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты. Должно появиться красное окрашивание. Для изменения окраски раствора на жёлтую должно потребоваться не более 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

*Растворитель.* Серная кислота концентрированная—вода—ацетонитрил 1:450:550.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 0,31 г тетрабутиламмония дигидрофосфата и 1,60 г натрия лаурилсульфата в 900 мл растворителя и доводят значение pH раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 3,30, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца пропранолола для проверки пригодности системы (содержащего примесь А), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-3-(нафталин-1-илокси)пропан-1,2-диол [36112-95-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 292 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика пропранолола. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Пропранолол – 1 (около 3 мин); примесь А – около 0,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу пропранолола для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и пропранолола должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика пропранолола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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). 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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 8,75 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 25 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М натрия гидроксида соответствует 29,58 мг пропранолола гидрохлорида C16H21NO2·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

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