МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Соталола гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0573** |
| **Соталол** |  |  |
| **Sotaloli hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C12H20N2O3S·HCl | М.м. 308,82 |
| [959-24-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-{4-[(1*RS*)-1-Гидрокси-2-(пропан-2-иламино)этил]фенил} метансульфонамида гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % соталола гидрохлорида C12H20N2O3S·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко (медленно) растворим в воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

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 соталола гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Опалесценция раствора 1,0 г субстанции в 10 мл воды не должна превышать эталон сравнения III (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 4,0 до 5,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2,0 г натрия октансульфоната, растворяют в 790 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 3,0 и прибавляют 210 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8,0 мг фармакопейного стандартного образца соталола гидрохлорида примеси В, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мл раствора стандартного образца примеси В, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения А.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Примечание

Примесь В: *N*-{4-[1-оксо-2-(пропан-2-иламино)этил]фенил} метансульфонамид [60735-85-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика соталола. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Соталол – 1 (около 12 мин); примесь В – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси B используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора сравнения Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*Rs*) между пиками соталола и примеси В должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) соталола должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика соталола должно быть не более 5 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*)*,* рассчитанная по пику соталола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика соталола должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать 0,25 площади пика соталола на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика соталола на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %), и площадь только одного такого пика может превышать 0,3 площади пика соталола на хроматограмме раствора сравнения А (0,1 %);

- сумма площадей пиков всех неидентифицированных примесей не должна превышать 1,65 площади пика соталола на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,17 площади пика соталола на хроматограмме раствора сравнения А (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 требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 2), в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,5 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 10 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл хлорной кислоты раствора 0,1 М соответствует 30,88 мг соталола гидрохлорида C12H20N2O3S·HCl.

Примечание – Во избежание перегрева во время титрования испытуемый раствор тщательно перемешивают и прекращают титрование сразу после достижения конечной точки титрования.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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