**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тамсулозина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0582** |
| **Тамсулозин** |  |  |
| **Tamsulosini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C20H28N2O5S·HCl | М.м. 444,97 |
| [106463-17-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Метокси-5-[(2*R*)-2-{[2-(2-этоксифенокси)этил]амино}пропил]бензол­сульфонамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в муравьиной кислоте, мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца тамсулозина гидрохлорида.

*2.* *Качественная реакция*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в воде при нагревании, доводят объём раствора водой до метки. Охлаждают 5 мл полученного раствора на ледяной бане, прибавляют 3 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и перемешивают. Через 30 мин осадок отфильтровывают, фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От –17,5 до –20,5 в пересчёте на сухое вещество (0,75 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

***1. Энантиомерная чистота***

*Растворитель.* Метанол.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин—метанол—этанол безводный—гексан 1:150:200:650.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 20 мл растворителя, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца тамсулозина рацемата, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь G: 2-2-Метокси-5-[(2*S*)-2-{[2-(2-этоксифенокси)этил]амино} пропил]бензол­сульфонамид [106138-88-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тамсулозин – 1 (около 14 мин), примесь G – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси G используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

***2. Примесь D***

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 3 г натрия гидроксида, растворяют в смеси 8,7 мл хлорной кислоты и 1900 мл воды, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 0,5 М до 2,0, доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 1,4 л полученного раствора, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4 мг фармакопейного стандартного образца тамсулозина примеси D и 4 мг субстанции, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь D: 2-Метокси-5-[(2*R*)-2-{[2-(2-метоксифенокси)этил]амино} пропил]бензол­сульфонамид [80223-96-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика тамсулозина (около 6 мин). |

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тамсулозина и примеси D должно быть не менее 6,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси, пики которых располагаются перед пиком тамсулозина не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %).

Содержание любой из примесей в субстанции, пики которых располагаются перед пиком тамсулозина, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | средняя площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора сравнения. |

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

***3. Другие примеси***

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 3 г натрия гидроксида, растворяют в смеси 8,7 мл хлорной кислоты и 1900 мл воды, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 0,5 М до 2,0, доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 1,0 л полученного раствора, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Готовят в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь D».

*Раствор сравнения.* Готовят в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь D».

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4 мг фармакопейного стандартного образца тамсулозина примеси H и 4 мг субстанции, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь H: 2-(2*R*)-1-(4-Метоксифенил)-*N*-[(2-этоксифенокси)этил] пропан-2-амин [1329611-47-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика тамсулозина (около 2,5 мин). |

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %).

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

Содержание примесей в субстанции, пики которых располагаются после пика тамсулозина, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | средняя площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора сравнения. |

- сумма площадей пиков всех примесей,пики которых располагаются перед пиком тамсулозина (примесь D) и пики которых располагаются после пика тамсулозина (другие примеси) не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

**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».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают 0,35 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 75 мл смеси уксусный ангидрид—уксусная кислота ледяная 2:3, перемешивают и сразу титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку конца титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 44,50 мг тамсулозина гидрохлорида.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.