МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тимолола малеат** |  | **ФС.2.1.0190** |
| **Тимолол** |  |  |
| **Timololi maleas** |  | **Взамен ФС.2.1.0190.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C13H24N4O3S·C4H4O4 | М.м. 432,49 |
| [26921-17-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-1-(*трет*-Бутиламино)-3-{[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси}пропан-2-ола (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1).

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % тимолола малеата C13H24N4O3S·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в воде и спирте 96 %.

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 тимолола малеата.

*2. Качественная реакция.* Растирают 0,1 г субстанции со смесью 1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 3 мл воды и встряхивают с 3 порциями по 5 мл эфира. Добавляют к 0,1 мл водного слоя раствор, содержащий 10 мг резорцина в 3 мл серной кислоты концентрированной, нагревают на водяной бане в течение 15 мин; не должно появляться фиолетово-красного окрашивания. Остаток водного слоя нейтрализуют серной кислотой раствором 9,8 % и прибавляют 1 мл бромной воды. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин, затем доводят до кипения и охлаждают. К 0,2 мл полученного раствора прибавляют раствор, содержащий 10 мг резорцина в 3 мл серной кислоты концентрированной и нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Должно появиться фиолетово-красное окрашивание. Прибавляют 0,2 мл калия бромида раствора 10 % и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Окрашивание раствора должно измениться на фиолетово-синее.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или его окраска должна выдерживать сравнение с эталоном В8 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH раствора.** От 3,8 до 4,3 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Испытание проводят с раствором, полученным в испытании «Прозрачность раствора».

**Удельное вращение.** От –5,7 до –6,2 в пересчёте на сухое вещество (10 % раствор субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 1 М, ОФС «Оптическое вращение»).

Энантиомерная чистота. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Испытание проводят в защищённом от электромагнитного излучения месте.

*Смесь растворителей.* Метиленхлорид—2-пропанол 10:30.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—2-пропанол—гексан 2:40:960.

*Испытуемый раствор.* В мерной колбе вместимостью 10 мл растворяют в смеси растворителей 30 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора до метки.

*Раствор стандартного образца* *тимолола малеата.* В мерной колбе вместимостью 10 млрастворяют в смеси растворителей30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тимолола малеата и доводят объём раствора до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерной колбе вместимостью 10 мл растворяют в смеси растворителей3 мг фармакопейного стандартного образца примеси А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят смесью растворителей до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тимолола малеата и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора с 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание

Примесь А: ((2*R*)-1-(*трет*-бутиламино)-3-{[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси}пропан-2-ол [26839-76-9]).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, производное целлюлозы силикагеля для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 297 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор сравнения, стандартный раствор, раствор стандартного образца тимолола малеата и испытуемый раствор. Примесь А элюируется первой.

*Пригодность хроматографической системы*:

- на хроматограмме стандартного раствора *разрешение (R)* между пиками примеси А и тимолола малеата должно быть не менее 4,0;

- на хроматограммах испытуемого раствора и раствора стандартного образца тимолола малеата время удерживания тимолола должно быть идентичными.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

**Родственные примеси**.Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254, толщина слоя 0,25 мм.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный—метанол—хлороформ 1:20:80.

*Растворитель.* Метанол.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,50 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 5,0 мл метанола доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тимолола малеата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,02 г фармакопейного стандартного образца тимолола малеата, растворяют в 30,0 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл раствора стандартного образца тимолола малеата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мл раствора стандартного образца тимолола малеата и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл раствора стандартного образца тимолола малеата (2 мкг), стандартного раствора А (1 мкг), стандартного раствора Б (05 мкг) и испытуемого раствора (500 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм, помещают на 2 ч в камеру с парами йода, после чего определяют расположение зон адсорбции в дневном свете. Сравнивают посторонние зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора с зонами адсорбции растворов стандартного образца тимолола малеат, стандартного раствора А и стандартного раствора Б.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограммах стандартных растворов А и Б чётко видна зона адсорбции тимолола малеата.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие только одной дополнительной зоны адсорбции, не превышающей по совокупности величины и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца тимолола малеата (не более 0,4 %). Сумма интенсивностей всех посторонних зон адсорбции не должна превышать 1,0 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1,0 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 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 60 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 43,25 мг тимолола малеата C13H24N4O3S·C4H4O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.