**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Урапидил** |  | **ФС.2.1.0476** |
| **Урапидил** |  |  |
| **Urapidilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C20H29N5O3 | М.м. 387,48 |
| [34661-75-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,3-Диметил-6-({3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]пропил}амино) пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % урапидила C20H29N5O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до почти белого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в уксусной кислоте безводной, умеренно растворим в спирте 95 %, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

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 урапидила.

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

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор субстанции в спирте 95 % с номинальной концентрацией урапидила 10 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца урапидила.* Готовят раствор фармакопейного стандартного образца урапидила в спирте 95 % с номинальной концентрацией урапидила 10 мкг/мл.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца урапидила в области от 200 до 350 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 156 до 161 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—ацетонитрил—вода 1:300:700.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор стандартного образца примеси 1*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси 1 урапидила, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 2*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси 2 урапидила, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца урапидила, растворяют в ПФ, прибавляют по 0,5 мл раствора стандартного образца примеси 1 и раствора стандартного образца примеси 2 и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 3,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и 3,0 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1: 6-[[3-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]пропил]амино]-1,3-диметил-2,4(1H,3H)-пиримидиндион [34661-79-5].

Примесь 2: 1-(2-метоксифенил)-пиперазин [35386-24-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм и 268 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Урапидил – 1 (около 8 мин); примесь 2 – около 0,7; примесь 1 – около 0,9.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей 1 и 2 используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика урапидила должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* урапидила должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика урапидила должно быть не менее 10.

Содержание примеси 1 в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси 1 на хроматограмме испытуемого раствора, измеренная при длине волны 268 нм; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси 1 на хроматограмме стандартного раствора, измеренная при длине волны 268 нм; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца примеси 1, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси 1 в фармакопейном стандартном образце примеси 1 урапидила, %. |

Содержание примеси 2 в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси 2 на хроматограмме испытуемого раствора, измеренная при длине волны 240 нм; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси 2 на хроматограмме стандартного раствора, измеренная при длине волны 240 нм; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца примеси 2, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси 2 в фармакопейном стандартном образце примеси 2 урапидила, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙0,1}{S\_{0}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора, измеренная при длине волны 268 нм; |
|  | *S*0 | – | площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения, измеренная при длине волны 268 нм. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси 1 и 2 − не более 0,15 % каждая;

- любая другая примесь − не более 0,10 %;

- сумма всех примесей − не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика урапидила на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**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.

**Хлориды.** Не более 0,003 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 г субстанции, встряхивают до растворения с 40 мл ацетона и 4,5 мл азотной кислоты 2 М раствора и доводят объём раствора водой до метки, при необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,25 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, добавляют 40 мл ацетона и 4,5 мл азотной кислоты 2 М раствора и доводят объём раствора водой до метки.

К испытуемому раствору и эталонному раствору добавляют по 1,0 мл серебра нитрата раствора 0,1 М, перемешивают и выдерживают 5 мин в защищённом от света месте. Опалесценция, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.

**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 2,9  ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор препарата c концентрацией 10 мг урапидила в 1 мл 96% этилового спирта. Последующие разведения выполняют с помощью воды для определения бактериальных эндотоксинов (вода для БЭТ).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 70 мг (точная навеска) предварительно высушенной субстанции в 80 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 12,92 мг урапидила C20H29N5O3.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.