МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

XIV издание

Том III

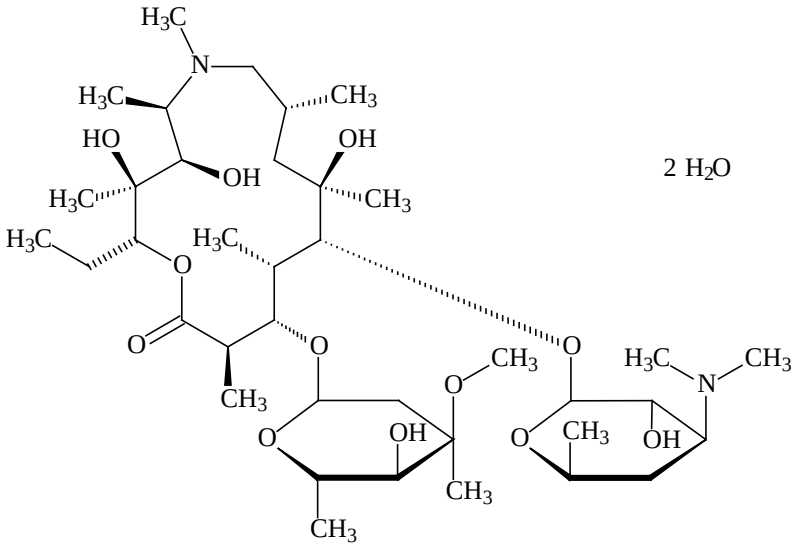
Москва
2018

Азитромицина дигидрат **ФС.2.1.0049.18**

Азитромицин

Azithromycini dihydricum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0213-07**

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он, дигидрат



$C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot 2H_2O$ М.м. 785,0

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % азитромицина $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

1 мкг $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ азитромицина соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения соответствует спектру стандартного образца азитромицина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец азитромицина растворяют в минимальном объёме метанола, выпаривают досуха на водяной бане, сушат в вакууме при температуре 80 °С в течение 30 мин и записывают спектры сухих остатков.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Количественное определение»).

Удельное вращение. От –45 до –49 в пересчете на безводное, не содержащее органических растворителей вещество (2 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл этанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 9,0 до 11,0 (0,1 г субстанции растворяют в 25 мл метанола и доводят объем водой до 50 мл, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворитель. 1,73 г аммония дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 10,0 раствором аммиака концентрированного 25 % и доводят объем раствора водой до 1 л. Смешивают 35 объемов полученного раствора, 30 объемов ацетонитрила и 35 объемов метанола.

Подвижная фаза А (ПФА). 1,80 г динатрия гидрофосфата безводного растворяют в 800 мл воды, доводят pH раствора до 8,9 раствором фосфорной кислоты разведенной 10 % или раствором натрия гидроксида 10 % и доводят объем раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил – метанол 75:25.

Испытуемый раствор. Около 0,2 г субстанции растворяют в растворителе и доводят объем раствора до 25 мл.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Содержимое флакона со стандартным образцом азитромицина для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 1,0 мл растворителя при обработке в ультразвуковой бане в течение 5 мин.

Раствор для идентификации пиков. 8 мг стандартного образца азитромицина для идентификации пиков растворяют в 1,0 мл растворителя.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с эндкепированным октадецилсилил аморфным кремнеорганическим полимером для масс-спектрометрии, 5 мкм;
Температура колонки	60 ºС;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	10 мкл;

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0 – 25	50 → 45	50 → 55	Линейный градиент
25 – 30	45 → 40	55 → 60	Линейный градиент
30 – 80	40 → 25	60 → 75	Линейный градиент
80 – 81	25 → 50	75 → 50	Линейный градиент
81 – 93	50	50	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для идентификации пиков, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси J и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси J и примеси F относительно базовой линии должно быть не менее 1,4.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и раствора для идентификации пиков.

Относительное время удерживания соединений. Относительное время удерживания (RRT) приведено в таблице.

Сокращённое название	Химическое название по ИЮПАК	CAS	RRT
Примесь A	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,8,10,12,14-пентаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	76801-85-9	Около 0,83
Примесь B	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-4,10-Дигидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	307974-61-4	Около 1,31
Примесь C	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	620169-47-3	Около 0,73

Примесь D	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-14-гидроксиметил-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12-пентаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	612069-26-8	Около 0,54
Примесь E	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[(3-Амино-3,4,6-тридезокси-β-D-*ксило*-гексопиранозил)окси]-3,4,10-тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	612069-27-9	Около 0,43
Примесь F	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	612069-28-0	Около 0,51
Примесь G	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(4,*N*-диметилбензол-1-сульфонамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	612069-31-5	Около 1,36
Примесь H	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-{[3-(4-Ацетамидо-*N*-метилбензол-1-сульфонамидо)-3,4,6-тридезокси-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,4,10-тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	612069-30-4	Около 0,79
Примесь I	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	172617-84-4	Около 0,61
Примесь J	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10,13-Тетрагидрокси-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	117693-41-1	Около 0,54
Примесь L	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметилоксо-λ^5-азанил)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	90503-06-3	Около 0,29
Примесь M	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[(3,4,6-тридезокси-3-формамидо-β-D-*ксило*-гексопиранозил)окси]-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	765927-71-7	Около 0,37
Примесь N	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[(3,4,6-тридезокси-3-оксо-β-D-*ксило*-гексопиранозил)окси]-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	612069-25-7	Около 0,76
Азитро-мицин			1,00

Примесь O	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-2-пропил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он	763924-54-5	Около 1,23
Примесь P	Неизвестная структура		Около 0,92

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты:

Примесь	F	G	H	L	M	N
Поправочный коэффициент	0,3	0,2	0,1	2,3	0,6	0,7

Для остальных примесей поправочный коэффициент принимается равным 1,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0%);

- площадь пика примеси G должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- исправленная площадь пика любой другой идентифицированной примеси (кроме примесей D, G и J) должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков примесей D и J должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная исправленная площадь пиков всех примесей должна быть не более трехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %), а также пики, элюируемые перед примесью L и после примеси B.

Вода. Не менее 4,0 % и не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0025 %. 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 1.

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

Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза 50 мг субстанции, суспендированной в 1 мл 1 % желатина, перорально. Срок наблюдения 7 суток.

Контроль проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для перорального применения.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворитель. 6,7 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 8,0 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объем водой до 1 л. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

Подвижная фаза (ПФ). 6,7 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 11,0 раствором калия гидроксида 10 % и доводят объем водой до 1 л. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца азитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг субстанции и 5 мг стандартного образца примеси А азитромицина растворяют в 0,5 мл ацетонитрила и доводят растворителем до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с октадецилсилил винил полимером для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	40 ºС;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

Время удерживания пика азитромицина составляет около 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками азитромицина и примеси А должно быть не менее 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика азитромицина должно быть не более 2,0 % (не менее 5 определений).

Содержание азитромицина $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в субстанции в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика азитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика азитромицина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца азитромицина, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание азитромицина $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в стандартном образце азитромицина, %.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 ºС.

Алюминия гидроксид полигидрат	**ФС.2.2.0021.18**
Алюминия гидроксид	
Aluminii hydroxidum polyhydricum	**Взамен ГФ X, ст. 44**

Алюминия гидроксид, полигидрат

$$Al(OH)_3 \cdot nH_2O$$

$Al(OH)_3 \cdot nH_2O$ М. м. 78,00

Содержит не менее 76,5 % алюминия гидроксида $A1(OH)_3$.

Описание. Белый или почти белый аморфный порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Остаток после прокаливания субстанции, предварительно смоченной 5 % раствором кобальта нитрата, должен быть окрашен в синий цвет.

2. Качественная реакция. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл 3 М раствора хлористоводородной кислоты при нагревании. Полученный раствор дает характерную реакцию на алюминий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. Не более 10,0 (водная суспензия 1:25, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Карбонаты. К 0,2 г субстанции прибавляют 10 мл воды, нагревают до кипения и фильтруют. При прибавлении к фильтрату 2 капель 0,1 %

раствора фенолфталеина может появиться розовое окрашивание, которое должно исчезнуть от прибавления не более 0,1 мл 0,1 М раствора соляной кислоты.

Хлориды. Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). 0,4 г субстанции растворяют в 10 мл азотной кислоты разведенной 12,5 %, доводят водой до 100,0 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, по охлаждении доводят водой до 50,0 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Железо. Не более 0,03 % (ОФС «Железо»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, по охлаждении доводят водой до 50,0 мл и фильтруют. Для определения используют 5 мл фильтрата доведенного водой до 10,0 мл.

Аммиак. Не более 0,01 % (ОФС «Аммиак»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, после охлаждения доводят водой до 50,0 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, с использованием эталонного раствора 1. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 5 мл уксусной кислоты, доводят водой до 10,0 мл и фильтруют.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,5 г субстанции.

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Количественное определение. Около 2 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. После охлаждения доводят объем раствора водой до

500,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 25,0 мл 0,05 М раствора натрия эдетата и 20,0 мл ацетатного буферного раствора pH 4,5. Нагревают до кипения и выдерживают в течение 5 мин. После охлаждения прибавляют 50 мл спирта 95 % и 2 мл 0,05 % раствора дитизона. Титруют 0,05 М раствором цинка сульфата до ярко-розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

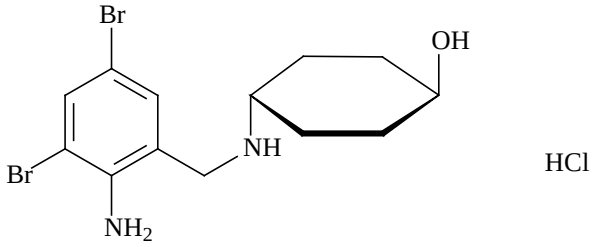
1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 3,900 мг алюминия гидроксида $Al(OH)_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Амброксола гидрохлорид	**ФС.2.1.0051.18**
Амброксол	
Ambroxoli hydrochloridum	**Вводится впервые**

транс-4-{[(2-Амино-3,5-дибромфенил)метил]амино}циклогексан-1-ола гидрохлорид



$C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$ М.м. 414,6

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % амброксола гидрохлорида $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца амброксола гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,004 % раствора субстанции в 0,05 М растворе серной кислоты в области длин волн от 200 до

350 нм должен иметь максимумы поглощения при 245 нм и 310 нм. Отношение оптических плотностей A_{245}/A_{310} должно составлять от 3,2 до 3,4.

3. Качественная реакция. 25 мг субстанции растворяют в 2,5 мл воды, прибавляют 1,0 мл раствора аммиака 10%, перемешивают, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат, подкисленный азотной кислотой разведенной 12,5 %, дает характерную реакцию на хлориды с раствором нитрата серебра 4,25 %.

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,5 до 6,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие испытуемую субстанцию или стандартные образцы, защищают от света и используют свежеприготовленными.

Метод 1.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор – ацетонитрил 50:50.

Буферный раствор. 1,32 г аммония фосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 7,5 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до 1 л, перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) испытуемой субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида растворяют в воде и доводят объём водой до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл.
1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B (*транс*-4-[6,8-дибром-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил]циклогексан-1-ол, CAS 18683-95-9) растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 25 мл. 1 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения В.

Раствор А: 1,0 мл раствора сравнения Б доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор Б: Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца амброксола гидрохлорида растворяют в ПФ и доводят ПФ до 20,0 мл.

Смешивают равные объёмы растворов А и Б. Полученный раствор содержит 1,0 мг/мл амброксола гидрохлорида и 0,001 мг/мл примеси В.

Раствор сравнения Г. 10,0 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, В и Г.

Хроматографические условия

Колонка	25,0 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 248 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения В *разрешение (R)* между пиками амброксола и примесью В - не менее 4,0;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика амброксола на хроматограмме раствора сравнения Г - не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика амброксола на хроматограмме раствора сравнения А - не более 3,0 % (5 определений);

- *эффективность хроматографической колонки* для пика амброксола на хроматограмме раствора сравнения А - не менее 3000;

- *фактор асимметрии* пика амброксола на хроматограмме раствора сравнения А - от 0,8 до 2,0.

Относительные времена удерживания соединений. Амброксол – 1 (около 7 мин), примесь В - около 0,7.

Хроматографируют растворы сравнения А, В, Г и испытуемый раствор.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot N_1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot N_0 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амброксола на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца амброксола гидрохлорида, мг;

N_1 – разведение испытуемого раствора (50);

N_0 – разведение раствора сравнения А (20 000);

W – потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции, %

P – содержание амброксола гидрохлорида в стандартном образце, %.

Допустимое содержание примесей.

- Любая единичная примесь – не более 0,1%;

- сумма всех примесей, рассчитываемая арифметическим сложением единичных, – не более 0,3%.

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

Метод 2 (альтернативный)

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор – ацетонитрил 50:50.

Буферный раствор. 1,32 г аммония фосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 7,5 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до 1 л, перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг субстанции растворяют в 0,2 мл метанола, прибавляют 0,04 мл смеси формальдегида раствора 35 % – вода (1:99) и нагревают при 60 °С в течение 5 мин. Упаривают в токе азота досуха, остаток растворяют в 5 мл воды и доводят ПФ до 20 мл. Раствор содержит примесь В (*транс*-4-[6,8-дибром-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил]циклогексан-1-ол, CAS 18683-95-9).

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 248 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: *разрешение (R)* между пиками примеси В и амброксола на хроматограмме раствора сравнения Б должно быть не менее 4,0.

Относительные времена удерживания соединений. Амброксол – 1 (около 7 мин), примесь В - около 0,7.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые 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 (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 2.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 5 мл раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования. Учитывают расход титранта между 2 точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 41,46 мг амброксола гидрохлорида $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

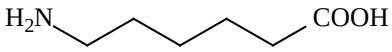
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Аминокапроновая кислота **ФС.2.1.0001.15**

Аминокапроновая кислота

Acidum aminocaproicum

6-Аминогексановая кислота



$C_6H_{13}NO_2$ М.м. 131,17

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % аминокапроновой кислоты $C_6H_{13}NO_2$ в пересчёте на сухое вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца аминокапроновой кислоты (Приложение).

2. Качественная реакция. Растворяют 50 мг субстанции в 2 мл воды, нейтрализуют 1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл фенолфталеина раствора 1 %), прибавляют 0,3 мл нингидрина раствора 0,1 % и нагревают до кипения; должно появиться синее окрашивание.

3. Качественная реакция. Растворяют 50 мг субстанции в 2 мл воды, прибавляют 50 мкл фенолфталеина раствора 1 % и 0,4 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М; должно появиться красное окрашивание. После прибавления 0,1 мл формалина, нейтрализованного по фенолфталеину (слабо-розовое окрашивание), окраска должна исчезнуть.

Температура плавления. От 202 до 206 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 4 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным в течение 24 ч (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,5 до 8,0 (20 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Термическая устойчивость. Оптическая плотность 20 % раствора в воде при 287 нм не должна превышать 0,10, при 450 нм – 0,03. Оптическая плотность 20 % раствора, выдержанного при температуре 98–102 °С в течение 72 ч, при 287 нм не должна превышать 0,15, при 450 нм – 0,03 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Бутанол—вода—уксусная кислота ледяная 77:27:12.

Капролактам

Камера, насыщенная хлором. На дно камеры помещают стакан вместимостью 50 мл с 15 мл насыщенного раствора калия перманганата и быстро прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Камеру плотно закрывают крышкой.

Камеру готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,10 г субстанции, растворяют в спирте 70 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 50 мг капролактама, растворяют в спирте 70 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора спиртом 70 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора спиртом 70 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Проведение испытания. На линию старта пластинки наносят 25 мкл испытуемого раствора (250 мкг), по 10 мкл раствора сравнения А (1,25 мкг) и раствора сравнения Б (0,5 мкг) и в одну точку – 25 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения А (смесь для проверки пригодности хроматографической системы). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и высушивают на воздухе в течение 30 мин, а затем – в сушильном шкафу при температуре 85–90 °С в течение 10 мин и помещают в камеру, насыщенную хлором. Через 10 мин пластинку вынимают, выдерживают в вытяжном шкафу в течение 30 мин, опрыскивают калия йодида раствором 1 % и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б четко видна зона адсорбции, а на хроматограмме смеси для проверки пригодности хроматографической системы наблюдаются 2 раздельные зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения А, не превышающей ее по интенсивности окраски и величине (не более 0,5 % капролактама).

Аминокислоты

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг) и раствора сравнения (2,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат в токе воздуха в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры и сушат в сушильном шкафу при температуре 90–100 °С в течение 5–10 мин до исчезновения запаха растворителей, после чего опрыскивают нингидрина раствором 0,25 %. Пластинку снова выдерживают в сушильном шкафу при температуре 90–100 °С в течение 10–15 мин и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения наблюдается четкая зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора любая дополнительная зона адсорбции по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 % посторонней аминокислоты).

Суммарное содержание посторонних аминокислот не должно превышать 1,0 %.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг аминокапроновой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 60 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании до температуры 35–40 °С в 15 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода фиолетовой окраски в сине-зеленую (индикатор – 2 капли кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 13,12 мг аминокапроновой кислоты $C_6H_{13}NO_2$.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Аминокапроновая кислота, раствор для инфузий **ФС.3.1.0001.18**

Аминокапроновая кислота, раствор для инфузий

Acidi aminocaproici solutio pro infusionibus **Взамен ФС 42-1814-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат аминокапроновая кислота, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества аминокапроновой кислоты $C_6H_{13}NO_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Объем препарата, содержащий 0,1 г аминокапроновой кислоты, нейтрализуют 1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина), прибавляют 0,2 мл 0,1 % раствора нингидрина и нагревают до кипения; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

2. Качественная реакция. Объем препарата, содержащий 0,1 г аминокапроновой кислоты, нейтрализуют 0,5 М раствором натрия гидроксида до появления отчетливой красной окраски (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина), прибавляют 0,1 мл 35 % раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину до слабо-розовой окраски, и взбалтывают; раствор должен обесцветиться.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмолярность. В соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг аминокапроновой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 25,0 мг аминокапроновой кислоты в 0,5 мл препарата на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точный объем препарата, содержащий около 0,1 г аминокапроновой кислоты, помещают в коническую колбу, прибавляют 25 мл ацетона, 5 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания (индикатор – 1 мл 0,1 % раствора тимолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,12 мг аминокапроновой кислоты $C_6H_{13}NO_2$.

Хранение. В защищенном от света месте.

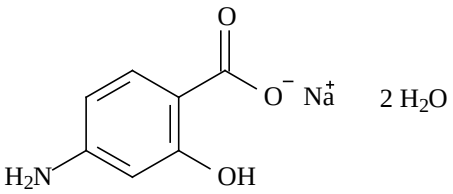
*Контроль по показателю качества «Аномальная токсичность» проводят для препарата в полимерной упаковке.

Аминосалицилат натрия дигидрат **ФС.2.1.0052.18**

Аминосалициловая кислота

Natrii aminosalicylas dihydricus **Взамен ГФ X, ст. 435**

4-Амино-2-гидроксибензоат натрия дигидрат



$C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$ М.м. 211,15

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % натрия аминосалицилата $C_7H_6NNaO_3$ в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком кристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют. *Слегка гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия аминосалицилата дигидрата.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 350 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см должен иметь максимумы поглощения при 265 нм и 299 нм. Отношение оптических плотностей A_{265}/A_{299} должно составлять от 1,50 до 1,56.

3. Качественная реакция. В 10 мл воды растворяют 10 мг субстанции, прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,1 мл железа(III) хлорида раствора; должно появиться фиолетово-красное окрашивание. Полученный раствор выдерживают в течение 3 ч; не должно быть осадка.

4. Качественная реакция. В 10 мл воды растворяют 20 мг субстанции, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита. К 5 мл β-нафтола щелочного раствора 2 % прибавляют 1 мл полученного раствора; должно появиться красное окрашивание.

5. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления сублимата. От 120 до 124 °С (ОФС «Температура плавления»). В фарфоровый тигель помещают 0,3 г субстанции и нагревают на малом пламени до появления пара. Тигель накрывают часовым стеклом и собирают сублимат.

****Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2). Определение необходимо проводить не позднее чем через 2 мин после растворения субстанции.

pH. От 6,5 до 8,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Подвижная фаза А (ПФ А). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,2 г хлорной кислоты и 1,0 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза Б (ПФ Б). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,7 г хлорной кислоты и 1,0 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг примеси А, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси В, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.
Примесь А: 3-аминофенол, CAS 591-27-5;
примесь В: 5-амино-2-гидроксибензойная кислота, CAS 89-57-6.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,25 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %	Режим
0–15	100	0	Изократический
15–30	100→40	0→60	Линейный градиент

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения Б.

Относительное время удерживания соединений. 4-Аминосалицилициловая кислота – 1 (около 12 мин), примесь А – около 0,30, примесь В – около 0,37.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 4,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 1,5-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

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

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

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

Хлориды. Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). В 25 мл воды растворяют 1,0 г субстанции, прибавляют 2 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения 5 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды», доводят водой до 10 мл.

Восстанавливающие вещества. В 8 мл воды растворяют 0,8 г субстанции и медленно при взбалтывании прибавляют 8 мл фосфорной кислоты концентрированной, 7 мл воды, 1 мл крахмала раствора 1 % и 0,05 мл 0,1 М раствора йода; должно появиться синее окрашивание.

Потеря в массе при высушивании. От 16,0 до 17,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,02 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 180 мл воды, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 3 г калия бромида и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита при температуре не выше 5 °С до тех пор, пока капля жидкости, взятая через 3 мин после прибавления натрия нитрита, не будет вызвать немедленного посинения йодкрахмальной бумаги.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,51 мг натрия аминосалицилата $C_7H_6NNaO_3$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

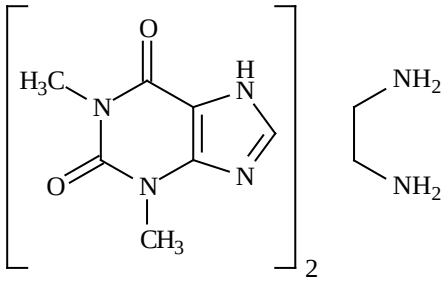
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Аминофиллин **ФС.2.1.0053.18**

Аминофиллин

Aminophyllinum **Взамен ФС 42-3212-95**

1,3-Диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион—этилендиамин (2/1)



$(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$ М.м. 420,4

Содержит не менее 84,0 % и не более 87,4 % теофиллина $C_7H_8N_4O_2$ и не менее 13,5 % и не более 15,0 % этилендиамина $C_2H_8N_2$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический, иногда гранулярный порошок со слабым аммиачным запахом, гигроскопичен. На воздухе поглощает диоксид углерода в результате чего уменьшается растворимость.

Растворимость. Растворим в воде (раствор при поглощении диоксида углерода мутнеет), очень мало растворим спирте 96 %.

Подлинность. 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют по каплям и при перемешивании 2 мл хлористоводородной кислоты

разведённой 8,3 % и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой, высушивают при температуре от 100 до 105 ºС до постоянной массы и используют в испытаниях 1 и 2.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца теофиллина.

2. Температура плавления остатка должна быть от 270 до 274 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 3 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,2 мл 10 % раствора меди(II) сульфата. Должно появиться яркое фиолетовое окрашивание.

4. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 270 ± 2 нм.

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды, свободной от диоксида углерода, приготовленный в закрытой ёмкости, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»). Испытание проводят сразу после приготовления раствора.

***Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон GY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 8,0 до 9,5 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Допускается нагрев на водяной бане до 50 °С и использование ультразвуковой ванны до полного растворения субстанции.

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – раствор натрия ацетата 1,36 г/л в 0,5 % (о/о) растворе уксусной кислоты ледяной 7:93.

Испытуемый раствор. Около 47 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 20,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца теобромина растворяют в ПФ, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и разбавляют ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 10,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 7 мкм;
Температура колонки	25 °С
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 272 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3,5-кратное от времени удерживания основного пика

На хроматограмме раствора сравнения Б *относительные времена удерживания* компонентов: теобромин – около 0,6, теофиллин – 1,0 (около 6 мин).

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками теобромина и теофиллина должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать площадь пика теофиллина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %).

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

Вода. Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора I.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение

***1*. *Этилендиамин*.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор - 0,1 % раствор бромкрезолового зеленого (синего)).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 3,005 мг этилендиамина $C_2H_8N_2$.

***2*. *Теофиллин*.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 135 ± 5 °С до постоянной массы. Остаток растворяют при нагревании в 100 мл воды, раствор кипятят 1 мин, охлаждают, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до

появления синего окрашивания (индикатор – 0,1 % спиртовой раствор бромтимолового синего).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг теофиллина $C_7H_8N_4O_2$.

Хранение. В защищенном от света месте.

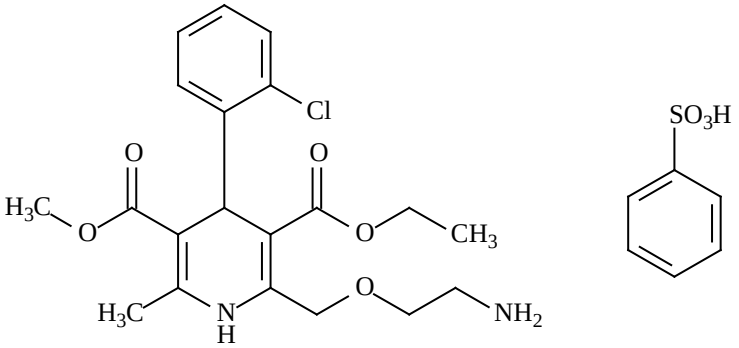
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Амлодипина безилат **ФС.2.1.0002.15**

Амлодипин

Amlodipini besilas

5-Метил-3-этил{(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата} бензолсульфонат



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ М.м. 567,1

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % амлодипина безилата $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца амлодипина безилата.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,005 % раствора субстанции в смеси метанол – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты 99:1 в области длин волн от 300 до 400 нм должен иметь максимум при 360 нм.

Угол вращения. От –0,10° до +0,10° (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Буферный раствор. В 1 л воды растворяют 7 мл триэтиламина и доводят pH раствора фосфорной кислотой до 3,0±0,1.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 15:35:50.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В 5 мл водорода пероксида растворяют 5 мг субстанции и выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 237 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками должно быть не менее 4,5.

Относительные времена удерживания соединений. Амлодипин – 1 (около 7 мин), примесь D – около 0,5.

Примечание.

Примесь D: 5-метил-3-этил[(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 113994-41-5.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси D должна быть не более 0,5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси D) должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пик бензолсульфоновой кислоты (относительное время удерживания около 0,2) и пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,03 %).

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 3,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца амлодипинп безилата. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца амлодипина безилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют стандартный раствор 5 раз.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика амлодипина должно быть не более 2 %.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

Содержание амлодипина безилата $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амлодипина на хроматограмме раствора стандартного образца амлодипинп безилата;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца амлодипина безилата, г;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце амлодипина безилата, %.

Хранение. В защищённом от света месте.

Амлодипина безилат, таблетки	**ФС.3.1.0002.18**
Амлодипин, таблетки	
Amlodipini besilatis tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амлодипина безилат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит количество амлодипина безилата эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амлодипина $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность. *1. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 200 до 400 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания амлодипина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	0,01 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объем среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	75 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку (в случае дозировок менее 5 мг используют объединённую пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 5 мг амлодипина). Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации амлодипина около 0,01 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 13,9 мг (точная навеска) стандартного образца амлодипина безилата (соответствует 10,0 мг амлодипина) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 239 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество амлодипина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 500 \cdot F \cdot 408{,}9}{A_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L \cdot 567{,}1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}721}{A_0 \cdot L \cdot 2}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца амлодипина безилата, мг;
P – содержание амлодипина безилата в стандартном образце амлодипина безилата, %;
L – заявленное количество амлодипина в таблетке (таблетках), мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;
408,9 – молекулярная масса амлодипина;
567,1 – молекулярная масса амлодипина безилата.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) амлодипина $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$.

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

Взаимодействие растворов амлодипина с нержавеющей сталью приводит к разложению амлодипина.

Буферный раствор pH 3,0. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды и 7,0 мл триэтиламина. Доводят pH полученного раствора до значения 3,0 ± 0,1 фосфорной кислотой и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – ацетонитрил – буферный раствор pH 3,0 35:15:50.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 10 мг амлодипина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, встряхивают с 10 мл ПФ и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФ до метки. Полученный раствор перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Стандартный раствор А. Около 27,7 мг (точная навеска) стандартного образца амлодипина безилата (соответствует 20,0 мг амлодипина) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор Б. Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D амлодипина фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. 1,0 мл стандартного раствора А и 1,0 мл стандартного раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Температура колонки	25 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 237 нм;
Объем пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания амлодипина.

Хроматографируют стандартный раствор.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими изменениями:

- *разрешение* (*R*) между пиками амлодипина и примеси D амлодипина должно быть не менее 8,5;

- *фактор асимметрии* (A_s) пика амлодипина и пика примеси D амлодипина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси D амлодипина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Относительные времена удерживания соединений. Амлодипин – 1 (около 8 мин), примесь D амлодипина – около 0,5.

Примечание.

Примесь D амлодипина: 5-метил-3-этил[(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 113994-41-5.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание примеси D амлодипина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 406{,}9}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 10 \cdot a_1 \cdot 522{,}9} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}778}{S_0 \cdot a_1 \cdot 400}$$

где S_1 – площадь пика примеси D амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси D амлодипина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – количество амлодипина в навеске порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца примеси D амлодипина фумарата, мг;

P – содержание примеси D амлодипина фумарата в стандартном образце примеси D амлодипина фумарата, %;

406,9 – молекулярная масса примеси D амлодипина;

522,9 – молекулярная масса примеси D амлодипина фумарата.

Содержание единичной неидентифицированной примеси в процентах (X_i) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 25 \cdot 408{,}9}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot a_1 \cdot 567{,}1} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}721}{S_0 \cdot a_1 \cdot 40}$$

где S_1 – площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амлодипина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – количество амлодипина в навеске порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца амлодипина безилата, мг;

P – содержание амлодипина безилата в стандартном образце амлодипина безилата, %;

408,9 – молекулярная масса амлодипина;

567,1 – молекулярная масса амлодипина безилата.

Допустимое содержание примесей:

– примесь D амлодипина – не более 1,0 %;

– единичная неидентифицированная примесь – не более 1,0 %;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики менее 0,05 % и пики, время удерживания которых менее 0,25 времени удерживания амлодипина.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблеток, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации амлодипина 0,01 мг/мл.

Стандартный раствор. 5,0 мл стандартного раствора А («Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Содержание амлодипина $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 408{,}9}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L \cdot 10 \cdot F \cdot 567{,}1} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1{,}25 \cdot 0{,}721}{S_0 \cdot L \cdot F}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца амлодипина безилата, мг;

P – содержание амлодипина безилата в стандартном образце амлодипина безилата, %;

L – заявленное содержание амлодипина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора;

408,9 – молекулярная масса амлодипина;
567,1 – молекулярная масса амлодипина безилата.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка таблеток, содержащую около 20 мг амлодипина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, встряхивают с 100 мл ПФ в течение 30 мин до полного распада таблеток, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Содержание амлодипина $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

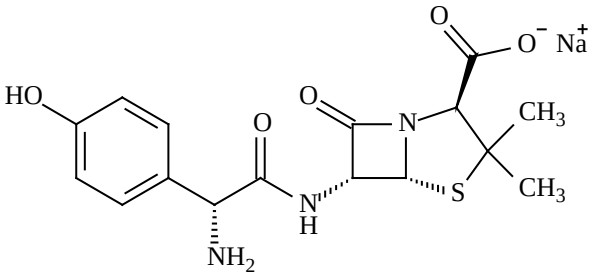
$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 200 \cdot 10 \cdot P \cdot G \cdot 408{,}9}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot L \cdot 567{,}1} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0{,}721}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика амлодипина на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска порошка таблеток, мг;
a_0 – навеска стандартного образца, мг;
P – содержание основного вещества в стандартном образце амлодипина безилата, %;
G – средняя масса таблетки, мг;
L – заявленное количество амлодипина безилата в одной таблетке, мг;
408,9 – молекулярная масса амлодипина;
567,1 – молекулярная масса амлодипина безилата.

Хранение. В защищенном от света месте.

Амоксициллин натрия	**ФС.2.1.0054.18**
Амоксициллин	
Amoxicillinum natricum	**Вводится впервые**

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия



$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ М.м. 387,39

Содержит не менее 89,0 % и не более 102,0 % амоксициллина натрия $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в безводном этаноле, очень мало растворим в ацетоне.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Растворяют 0,25 г субстанции в 5,0 мл воды очищенной, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведённой 12 %,

взбалтывают и оставляют на 10 мин в ледяной воде. Отфильтровывают кристаллы на стеклянном фильтре при пониженном давлении и промывают их 3 мл смеси вода очищенная—ацетон 1:9, после чего высушивают при 60 °С в течение 30 мин. Инфракрасный спектр полученного амоксициллина тригидрата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца амоксициллина тригидрата.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 10:30:80:90.

Испытуемый раствор. Растворяют 20 мг субстанции в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения А. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения Б. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,25 % в спирте 96 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две четко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности окрашивания должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +240 до +290 в пересчете на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). Растворяют 62,5 мг субстанции в калия гидрофталата растворе 0,4 % и доводят объём раствора до 25,0 мл тем же растворителем.

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

Оптическая плотность раствора. Оптическая плотность 10 % раствора субстанции в воде в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм не должна превышать 0,20 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 8,0 до 10,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие амоксициллин и его примеси, используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 ^{o}C не более 1 сут.

Буферный раствор pH 5,0. К 250 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата прибавляют натрия гидроксида раствор 10 % до достижения pH 5,0 и доводят водой до 1 л.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—буферный раствор pH 5,0 1:99.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—буферный раствор pH 5,0 20:80.

Испытуемый раствор. Около 30,0 мг субстанции растворяют в ПФА и доводят тем же растворителем до объёма 50,0 мл.

Раствор стандартного образца амоксициллина тригидрата. Около 30,0 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата растворяют в ПФА и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 4,0 мг стандартного образца цефадроксила ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота) растворяют в ПФА и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата и доводят ПФА до 100,0 мл.

Раствор сравнения. Доводят 1,0 мл испытуемого раствора ПФА до объёма 100,0 мл.

Раствор для идентификации примесей. К 0,20 г стандартного образца амоксициллина тригидрата прибавляют 1,0 мл воды. Взбалтывают и по каплям прибавляют 8,5% раствор натрия гидроксида до растворения субстанции, раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 4 ч. 0,5 мл полученного раствора доводят ПФА до 50,0 мл.

Примечание.

Примесь С: (4*S*)-2-[5-(4-гидроксифенил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, CAS 94659-47-9;

примесь J_2: амоксициллина димер, CAS 73590-06-4;

примесь J_3: амоксициллина тример, CAS 94703-34-1.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С

Скорость потока 1,0 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 254 нм;

Объем пробы 50 мкл.

Режим хроматографирования

Время (мин)	ПФА (%)	ПФБ (%)	Режим
$0–t_R$	92	8	Изократический
$t_R–(t_R+25)$	92→0	8→100	Линейный градиент
$(t_R+25)–(t_R+40)$	0	100	Изократический
$(t_R+40)–(t_R+55)$	92	8	Изократический

t_R – время удерживания амоксициллина, определённое по хроматограмме *раствора сравнения В*.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для идентификации примесей.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора для идентификации примесей.

Относительные времена удерживания соединений. Амоксициллин – 1 (около 9 мин); примесь С – 3,4; примесь J_2 – 4,1; примесь J_3 – 4,5.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси J_2 не должна быть более трёхкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Растворяют 50 мг нафталина в 50 мл циклогексана. Доводят 5,0 мл полученного раствора циклогексаном до объёма 100 мл.

Испытуемый раствор. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,00 г субстанции, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Раствор сравнения. Смешивают 50 мг *N,N*-диметиланилина с 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 20 мл воды, встряхивают до растворения и доводят объём водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250,0 мл. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора гидроксида натрия и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м × 2 мм;
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	азот;
Линейная скорость	30 мл/мин;

Объем пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	120 °С;
	Инжектор	150 °С;
	Детектор	150 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Отношение площади пика *N*,*N*-диметиланилина к площади пика нафталина на хроматограмме испытуемого раствора не должно быть более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,8 % (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

Вода. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,4 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

****Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза 40 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

****Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Подвижная фаза. ПФА—ПФБ 92:8.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца амоксициллина тригидрата.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина не должно превышать 2,0 % (6 определений).

Содержание амоксициллина натрия $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 0{,}9235 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемой субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

0,9235 – коэффициент пересчёта амоксициллина тригидрата в амоксициллин натрия.

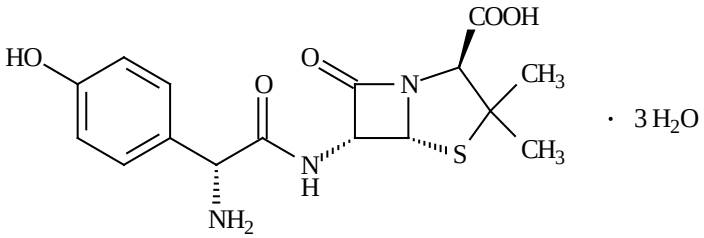
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

* Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Амоксициллина тригидрат	**ФС.2.1.0055.18**
Амоксициллин	
Amoxicillinum trihydricum	**Вводится впервые**

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота тригидрат



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ М.м. 419,5

Содержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца амоксициллина тригидрата.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 10:30:80:90.

Испытуемый раствор. Растворяют 20 мг субстанции в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения А. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения Б. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,25 % в спирте 96 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности поглощения должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Удельное вращение. От +290 до +315 в пересчете на безводное вещество (0,2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 3,5 до 5,5 (0,2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие амоксициллин и его примеси, используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более 1 сут.

Буферный раствор pH 5,0. К 250 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата прибавляют натрия гидроксида раствор 10 % до достижения pH 5,0 и доводят водой до 1000 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—буферный раствор pH 5,0 1:99.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—буферный раствор pH 5,0 20:80.

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят объем тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор стандартного образца амоксициллина тригидрата. Около 30,0 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата растворяют в ПФА и доводят объём до 50,0 мл тем же растворителем.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Растворяют 4,0 мг стандартного образца цефадроксила ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота) в ПФА и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата и доводят ПФА до 100,0 мл.

Раствор сравнения. Доводят 1,0 мл испытуемого раствора ПФА до объёма 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С.

Скорость потока 1,0 мл/мин;
Детектор спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы 50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА (%)	ПФБ (%)	Режим
0–t_R	92	8	Изократический
t_R–(t_R+25)	92→0	8→100	Линейный градиент
(t_R+25)–(t_R+40)	0	100	Изократический
(t_R+40)–(t_R+55)	92	8	Изократический

t_R – время удерживания амоксициллина, определенное по хроматограмме *раствора сравнения В*.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками амоксициллина и цефадроксила 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 1,0 %);

– суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

***N,N*-Диметиланилин**. Не более 0,002 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Растворяют 50 мг нафталина в 50 мл циклогексана. Доводят 5,0 мл полученного раствора циклогексаном до объёма 100 мл.

Испытуемый раствор. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,00 г субстанции, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Раствор сравнения. Смешивают 50 мг *N,N*-диметиланилина с 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 20 мл воды, встряхивают до растворения и доводят водой до 50,0 мл. Доводят 5,0 мл полученного раствора водой до объёма 250,0 мл. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м × 2 мм;	
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ носитель	азот;	
Линейная скорость	30 мл/мин;	
Объем пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	120 °С;
	Инжектор	150 °С;
	Детектор	150 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Отношение площади пика *N,N*-диметиланилина к площади пика нафталина на хроматограмме испытуемого раствора не должно быть более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

Вода. Не менее 11,5 % и не более 14,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Подвижная фаза. ПФА—ПФБ 92:8.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца амоксициллина тригидрата.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина не должно превышать 2,0 % (6 определений).

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в субстанции в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемой субстанции, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Амоксициллин, капсулы **ФС.3.1.0003.18**

Амоксициллин, капсулы

Amoxicillini capsulae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амоксициллин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Описание. Содержимое раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 1:3:8:9.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертого содержимого капсул, эквивалентную 20 мг амоксициллина тригидрата, встряхивают с 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и фильтруют.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

Раствор для проверки разделительной способности

хроматографической системы. Растворяют около 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и около 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора стандартного образца амоксициллина (4 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина.

2. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат: «Вращающаяся корзинка» – для дозировок

	не более 250 мг; «лопастная мешалка» – для дозировок более 250 мг;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин – для дозировок не более 250 мг; 75 об/мин – для дозировок более 250 мг;
Время растворения:	60 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации амоксициллина около 0,1 мг/мл.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Около 23 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца амоксициллина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 272 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество амоксициллина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot F \cdot 10 \cdot 20} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 4{,}5}{A_0 \cdot L \cdot F}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца

амоксициллина;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

L – заявленное количество амоксициллина в одной капсуле, мг.

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Вода. Не более 14,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,3. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертого содержимого капсул, эквивалентную около 0,25 г амоксициллина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 325 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Раствор сравнения. Вода.

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор pH 5,0. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, доводят значение pH до 5,00 ±0,05 натрия гидроксида раствором 2 М и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—Буферный раствор pH 5,0 1:99.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—Буферный раствор pH 5,0 20:80.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертого содержимого капсул, эквивалентную около 0,15 г амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФА и перемешивают в течение 15 мин. Смесь выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Около 4 мг стандартного образца цефадроксила и около 30 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Цефадроксил:(6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 66592-87-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА (%)	ПФБ (%)
$0 – t_R$	92	8
$t_R – (t_R + 25)$	92 → 0	8 → 100
$(t_R + 25) – (t_R + 40)$	0	100
$(t_R + 40) – (t_R + 55)$	92	8

t_R – время удерживания пика амоксициллина

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 (R)* между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 2 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика *(A_s)* амоксициллина должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амоксициллина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

– площадь пика только одной примеси может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения, но не более чем в 1,5 раза (не более 1,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или способ 2). При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого одной капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл ПФА и

перемешивают в течение 15 мин. Смесь выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, после охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят ПФА до концентрации амоксициллина 0,6 мг/мл.

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в одной капсуле в процентах (*X*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 250}{S_0 \cdot 50 \cdot L \cdot F} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5}{S_0 \cdot L \cdot F}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

L – заявленное количество амоксициллина в одной капсуле, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Подвижная фаза (ПФ). ПФА—ПФБ 92:8.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртого содержимого капсул, эквивалентную около 30 мг амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФА и перемешивают в течение 15 мин. Смесь выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, после охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Около 35 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в

мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца амоксициллина и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина:

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику амоксициллина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* пика *(A_s)* амоксициллина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 2 %(6 определений).

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина;

a_1 – навеска порошка содержимого капсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

G – средняя масса содержимого одной капсулы, мг;

L – заявленное количество амоксициллина в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

Амоксициллин, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	**ФС.3.1.0004.18**
Амоксициллин, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	
Amoxicillini pulvis pro suspensione perorali	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амоксициллин, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Порошки» и ОФС «Суспензии».

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 1:3:8:9.

Испытуемый раствор. Навеску порошка, эквивалентную около 20 мг амоксицилина тригидрата, встряхивают с 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и фильтруют.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата в 5 мл хлористоводородной

кислоты раствора 0,1 М.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Растворяют около 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и около 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора стандартного образца амоксициллина (4 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина.

2. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина (раздел «Количественное определение»).

Седиментационная устойчивость. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии».

Испытуемый раствор. К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата

количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 1–2 мин и помещают полученную суспензию в цилиндр вместимостью 100 мл.

Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение не менее 15 мин.

Размер частиц. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии» для испытуемого раствора после проведения испытания «Седиментационная устойчивость».

pH. От 4,0 до 7,0 (испытуемый раствор после проведения испытания «Седиментационная устойчивость», ОФС «Ионометрия», метод 3).

Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,3. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка, эквивалентную около 0,25 г амоксициллина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 325 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Раствор сравнения. Вода.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,3.

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор pH 5,0. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, доводят значение pH до 5,00 ±0,05 натрия гидроксида раствором 2 М и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—Буферный раствор pH 5,0 1:99.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—Буферный раствор pH 5,0 20:80.

Испытуемый раствор. Готовят суспензию как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Объём суспензии, эквивалентный около 30 мг амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФА, доводят объём тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Около 4 мг стандартного образца цефадроксила и около 30 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Цефадроксил: (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 66592-87-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА (%)	ПФБ (%)
$0 - t_R$	92	8

t_R – (t_R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t_R + 25) – (t_R + 40)	0	100
(t_R + 40) – (t_R + 55)	92	8

t_R – время удерживания пика амоксициллина

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 (R)* между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 2 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика*(A_s)* амоксициллина должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амоксициллина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратной площади пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 5 %).

Вода. Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Подвижная фаза (ПФ). ПФА—ПФБ 92:8.

Испытуемый раствор. Готовят суспензию как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и определяют ее плотность в соответствии с ОФС «Плотность», метод 1. Точную навеску суспензии, эквивалентную около 30 мг амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФА, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Около 35 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца амоксициллина и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина:

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику амоксициллина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* пика *(A_s)* амоксициллина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 2 % (6 определений).

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot \rho \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot \rho \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина;

a_1 – навеска суспензии, взятая для приготовления испытуемого раствора, г;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

ρ – плотность восстановленной суспензии, г/см^3;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

L – заявленное количество амоксициллина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Амоксициллин, таблетки	**ФС.3.1.0005.18**
Амоксициллин, таблетки	
Amoxicillini tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амоксициллин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 1:3:8:9.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 20 мг амоксициллина тригидрата, встряхивают с 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и фильтруют.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

Раствор для проверки разделительной способности

хроматографической системы. Растворяют около 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и около 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора стандартного образца амоксициллина (4 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина.

2. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат: «Лопастная мешалка»;

Среда растворения:	вода;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	75 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации амоксициллина около 0,1 мг/мл.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Около 23 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца амоксициллина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 272 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество амоксициллина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 20 \cdot 10} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 4{,}5}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца амоксициллина;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

P – содержание амоксициллина в стандартном образцеамоксициллина тригидрата, %;

L – заявленное количество амоксициллина в одной таблетке, мг.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Вода. Не более 14,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,3. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,25 г амоксициллина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 325 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Раствор сравнения. Вода.

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор pH 5,0. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, доводят значение pH до 5,00 ±0,05 натрия гидроксида раствором 2 М и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—Буферный раствор pH 5,0 1:99.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—Буферный раствор pH 5,0 20:80.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,15 г амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФА и перемешивают в течение

15 мин. Смесь выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Около 4 мг стандартного образца цефадроксила и около 30 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Цефадроксил: (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 66592-87-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА (%)	ПФБ (%)
$0 – t_R$	92	8
$t_R – (t_R + 25)$	92 → 0	8 → 100
$(t_R + 25) – (t_R + 40)$	0	100
$(t_R + 40) – (t_R + 55)$	92	8

t_R – время удерживания пика амоксициллина

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 (R)* между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 2 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика*(A_s)* амоксициллина должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амоксициллина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

– площадь пика только одной примеси может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения, но не более чем в 1,5 раза (не более 1,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или способ 2). При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл ПФА и перемешивают в течение 15 мин. Смесь выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблетки, после охлаждения до комнатной температуры доводят объем

раствора ПФА до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят ПФА до концентрации амоксициллина около 0,6 мг/мл.

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в одной таблетке в процентах *(X)* от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 250 \cdot F}{S_0 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

L – заявленное количество амоксициллина в одной таблетке, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Подвижная фаза (ПФ). ПФА—ПФБ 92:8.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 30 мг амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФА и перемешивают в течение 15 мин. Смесь выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, после охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФА до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца амоксициллина. Около 35 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца амоксициллина и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина:

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику амоксициллина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* пика *(A_s)* амоксициллина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 2 % (6 определений).

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество амоксициллина в одной таблетке, мг.

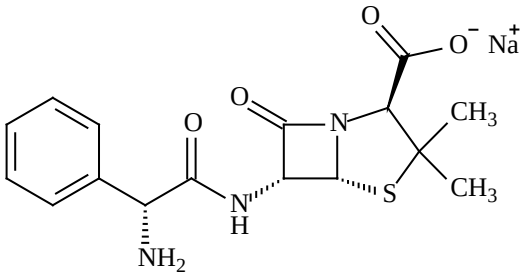
Хранение. В защищённом от света месте.

Ампициллин натрия **ФС.2.1.0056.18**

Ампициллин

Ampicillinum natricum **Взамен ФС 42-3423-97**

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия



$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ М.м. 371,39

Содержит не менее 91,0 % и не более 102,0 % ампициллина натрия $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, практически нерастворим в вазелиновом масле.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Растворяют 0,25 г субстанции в 5 мл воды, добавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведённой 12 %, взбалтывают и оставляют на 10 мин в ледяной воде. Отфильтровывают кристаллы на стеклянном фильтре с применением вакуумного насоса и промывают их 3 мл

смеси вода – ацетон 1:9, после чего высушивают при 60 °С в течение 30 мин. Инфракрасный спектр полученного ампициллина тригидрата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ампициллина тригидрата.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 10:30:80:90.

Испытуемый раствор. Растворяют 20 мг субстанции в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения А. Растворяют 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения Б. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора сравнения А (4 мкг) и раствора сравнения Б (по 4 мкг стандартных образцов амоксициллина тригидрата и ампициллина тригидрата). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,25 % в спирте 96 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две четко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности окрашивания должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +258 до +287 в пересчете на сухое безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). Растворяют 62,5 мг субстанции в 0,4 % растворе калия гидрофталата и доводят объём раствора до 25,0 мл тем же растворителем.

Прозрачность раствора. Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды. Опалесценция полученных свежеприготовленных растворов не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Оптическая плотность 10 % раствора в воде, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 8,0 до 10,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие ампициллин и его примеси, используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 ^{o}C не более 1 сут.

4 % раствор фосфорной кислоты. К 50 мл воды прибавляют 4 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Смешивают 0,5 мл 4 % раствора фосфорной кислоты, 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата и 50 мл ацетонитрила и доводят водой до 1 л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Смешивают 0,5 мл 4 % раствора фосфорной кислоты, 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата и 400 мл ацетонитрила и доводят водой до 1 л.

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят тем же растворителем до объёма 50,0 мл.

Раствор стандартного образца ампициллина. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца безводного ампициллина растворяют в ПФА и доводят тем же растворителем до объёма 50,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Растворяют 2 мг стандартного образца цефрадина ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(циклогекса-1,4-диен-1-ил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота) в ПФА и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца ампициллина.

Раствор сравнения. Доводят 1,0 мл испытуемого раствора ПФА до объёма 100,0 мл.

Раствор для идентификации примесей. К 0,20 г испытуемой субстанции прибавляют 1,0 мл воды. Нагревают раствор при 60 °С в течение 1 ч, после чего 0,5 мл полученного раствора доводят ПФА до объёма 50,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С.
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
$0–t_R$	85	15	Изократический
$t_R–(t_R+30)$	85→0	15→100	Линейный градиент
$(t_R+30)–(t_R+45)$	0	100	Изократический
$(t_R+45)–(t_R+60)$	85	15	Изократический

t_R – время удерживания ампициллина, определённое по хроматограмме раствора сравнения В.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для идентификации примесей.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора для идентификации примесей.

Относительные времена удерживания соединений. Ампициллин – 1; ампициллина димер – 2,8.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы при ПФА—ПФБ 85:15 *разрешение (R)* между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика ампициллина димера не должна быть более 4,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Растворяют 50 мг нафталина в 50 мл циклогексана и 5,0 мл полученного раствора доводят циклогексаном до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,00 г субстанции, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Раствор сравнения. Смешивают 50,0 мг *N,N*-диметиланилина с 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 20 мл воды, встряхивают до растворения и разбавляют водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250,0 мл. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора гидроксида натрия и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м × 2 мм;	
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ носитель	азот;	
Линейная скорость	30 мл/мин;	
Объем пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	120 °С;
	Инжектор	150 °С;

Детектор 150 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Отношение площади пика *N,N*-диметиланилина к площади пика нафталина на хроматограмме испытуемого раствора не должно быть более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,8 %. (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 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».

****Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

****Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Подвижная фаза. ПФА—ПФБ 85:15.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ампициллина.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина не превышает 2,0 % (6 определений).

Содержание ампициллина натрия $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 1{,}0629 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика ампициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ампициллина безводного, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного, %;

1,0629 – коэффициент пересчёта ампициллина в ампициллин натрия.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

* Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ампициллин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения **ФС.3.1.0006.18**

Ампициллин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Ampicillini natrii pulvis pro injectione intravenosa et intramusculari **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ампициллин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$.

Описание. Пористая масса белого цвета.

*Гигроскопичен.

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ампициллина на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного на стеклянной подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—хлороформ—вода—пиридин 90:80:30:1.

Испытуемый раствор. Навеску порошка, соответствующую 20 мг ампициллина, растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

Раствор стандартного образца ампициллина. В 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора стандартного образца ампициллина (4 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (по 4 мкг стандартных образцов амоксициллина тригидрата и ампициллина тригидрата). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают нингидрина раствором 0,2 % и выдерживают в течение 10 мин при температуре 130 °С.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности окраски должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина.

3. Качественная реакция. Препарат должен давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Опалесценция испытуемого раствора А и испытуемого раствора Б не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Испытуемый раствор А. В 10 мл воды для инъекций растворяют 1 г препарата.

Испытуемый раствор Б. В 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 1 г препарата.

Цветность раствора. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. В 10 мл воды для инъекций растворяют 1 г препарата.

Раствор сравнения. Вода для инъекций.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 430±1 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,15.

pH. От 8,0 до 10,0 (10 % водный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Время растворения. Не более 2 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

Светопоглощающие примеси. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл воды для инъекций, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. Вода для инъекций.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 325 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0,3.

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Подвижная фаза А (ПФА). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза Б (ПФБ). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 400 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску порошка, соответствующую 30 мг ампициллина, растворяют в ПФА и доводят объём тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца ампициллина (А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг стандартного образца ампициллина безводного, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца ампициллина (Б). В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца ампициллина (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор для идентификации пиков. Навеску препарата, соответствующую 0,2 г ампициллина, растворяют в 1 мл воды. Выдерживают раствор в течение 1 ч при 60 °С и охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг стандартного образца цефрадина, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора стандартного образца ампициллина (А).

Примечание.

Цефрадин: (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(циклогекса-1,4-диен-1-ил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 66592-87-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–t_R	85	15
t_R–(t_R+30)	85→0	15→100
(t_R+30)–(t_R+45)	0	100
(t_R+45)–(t_R+60)	85	15

t_R – время удерживания ампициллина

Хроматографируют раствор стандартного образца ампициллина (Б), раствор для идентификации пиков, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора для идентификации пиков.

Относительные времена удерживания соединений. Ампициллин – 1, димер ампициллина – около 2,8.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 3,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика димера ампициллина не должна превышать 4,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина (Б) (не более 4,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина (Б) (не более 2,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина (Б) (не более 5,0 %).

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина (Б) (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг ампициллина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Аномальная токсичность. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг ампициллина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Подвижная фаза (ПФ). ПФА—ПФБ 85:15.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка, соответствующую около 30 мг ампициллина безводного, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФА, доводят объём тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца ампициллина. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца ампициллина безводного помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ампициллина.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика ампициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ампициллина безводного, мг;

P – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного, %;

G – средняя масса содержимого одного флакона, мг;

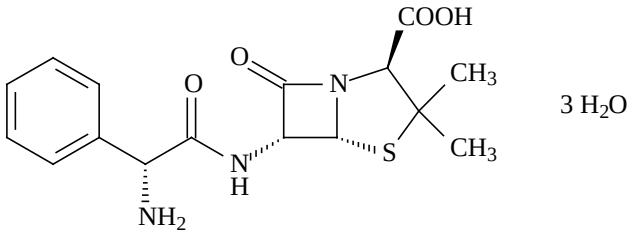
L – заявленное количество ампициллина в одном флаконе, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

Ампициллина тригидрат	**ФС.2.1.0057.18**
Ампициллин	
Ampicillinum trihydricum	**Взамен ФС 42-1553-95**

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота тригидрат



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$ М.м. 403,5

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр ампициллина тригидрата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ампициллина тригидрата.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 10:30:80:90.

Испытуемый раствор. Растворяют 20 мг субстанции в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения А. 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата растворяют в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения Б. Растворяют 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата в 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора сравнения А (4 мкг) и раствора сравнения Б (по 4 мкг стандартных образцов амоксициллина тригидрата и ампициллина тригидрата). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,25 % в спирте 96 %, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две четко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности окрашивания должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Удельное вращение. От +280 до +305 в пересчете на безводное вещество (0,25 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 3,5 до 5,5 (0,25 % раствор, ОФС «Ионометрия»).

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

Растворы, содержащие ампициллин и его примеси, используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более 1 сут.

4 % раствор фосфорной кислоты. К 50 мл воды прибавляют 4 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Смешивают 0,5 мл 4 % раствора фосфорной кислоты, 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата и 50 мл ацетонитрила и доводят водой до 1 л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Смешивают 0,5 мл 4 % раствора фосфорной кислоты, 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата и 400 мл ацетонитрила и доводят водой до 1 л.

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят тем же растворителем до объёма 50,0 мл.

Раствор стандартного образца ампициллина. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца безводного ампициллина растворяют в ПФА и доводят тем же растворителем до объёма 50,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Растворяют 2 мг стандартного образца цефрадина ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(циклогекса-1,4-диен-1-ил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота) в ПФА и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца ампициллина.

Раствор сравнения. Доводят 1,0 мл испытуемого раствора ПФА до объёма 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С.
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	50 мкл;

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
$0–t_R$	85	15	Изократический
$t_R–(t_R+30)$	85→0	15→100	Линейный градиент
$(t_R+30)-(t_R+45)$	0	100	Изократический
$(t_R+45)-(t_R+60)$	85	15	Изократический

t_R – время удерживания ампициллина, определённое по хроматограмме *раствора сравнения В*.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы при ПФА—ПФБ 85:15 *разрешение (R)* между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1%).

***N,N*-Диметиланилин**. Не более 0,002%. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Растворяют 50 мг нафталина в 50 мл циклогексана. 5 мл полученного раствора доводят циклогексаном до 100 мл.

Испытуемый раствор. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,00 г субстанции, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Раствор сравнения. Смешивают 50,0 мг *N,N*-диметиланилина с 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 20,0 мл воды, встряхивают до растворения и доводят водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250,0 мл. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора гидроксида натрия и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м × 2 мм;	
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ носитель	азот;	
Линейная скорость	30 мл/мин;	
Объем пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	120 °С;
	Инжектор	150 °С;
	Детектор	150 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Отношение площади пика *N,N*-диметиланилина к площади пика нафталина на хроматограмме испытуемого раствора не должно быть более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

Вода. Не менее 12,0 % и не более 15,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола). Для определения используют около 1,0 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 (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 2.

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

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Подвижная фаза. ПФА—ПФБ 85:15.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ампициллина.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина не превышает 2,0 % (6 определений).

Содержание ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в субстанции (X) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика ампициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ампициллина безводного, мг;
W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;
P – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Ампициллин, таблетки	**ФС.3.1.0007.18**
Ампициллин, таблетки	
Ampicillini tabulettae	**Взамен ВФС 42-3432-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ампициллин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит количество ампициллина (ампициллина безводного или ампициллина тригидрата), эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 230 до 350 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны (испытание «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного.

Подвижная фаза (ПФ). Пиридин—вода—хлороформ—метанол 1:30:80:90.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 20,0 мг ампициллина, встряхивают с 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и фильтруют.

Раствор сравнения А. Около 20,0 мг стандартного образца ампициллина тригидрата растворяют в 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

Раствор сравнения Б. Около 20,0 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и около 20,0 мг стандартного образца ампициллина тригидрата растворяют в 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора сравнения А (4 мкг) и раствора сравнения Б (по 4 мкг стандартных образцов амоксициллина тригидрата и ампициллина тригидрата). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 0,2 % раствором нингидрина, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две четко разделённые зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности окраски должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Раствор меди(II) сульфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,93 г меди(II) сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Буферный раствор pH 5,2. Смешивают 464 мл лимонной кислоты раствора 0,1 М с 536 мл динатрия гидрофосфата раствора 0,2 М. pH полученного раствора 5,2±0,05.

Буферный раствор меди(II) сульфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 15 мл раствора меди(II) сульфата и доводят объём раствора буферным раствором pH 5,2 до метки.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, помещают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят буферным раствором меди(II) сульфата до концентрации ампициллина около 0,025 мг/мл. 25 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, плотно закрывают и нагревают на водяной бане при температуре 80±2 °С в течение 30 мин. Затем быстро охлаждают до комнатной температуры и при необходимости доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца ампициллина. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ампициллина безводного помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора

тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором меди(II) сульфата до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мл полученного раствора, плотно закрывают и нагревают на водяной бане при температуре 80±2 °С в течение 30 мин. Затем быстро охлаждают до комнатной температуры и при необходимости доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество ампициллина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}45}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца ампициллина;

a_0 – навеска стандартного образца ампициллина безводного, мг;

P – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного, %;

L – заявленное количество ампициллина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$.

Светопоглощающие примеси. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,15 г ампициллина, количественно помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем

же растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 322 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Измерение оптической плотности проводят сразу же после приготовления растворов.

Оптическая плотность должна быть не более 0,2.

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Подвижная фаза А (ПФА). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза Б (ПФБ). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 400 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 31 мг ампициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл ПФА, доводят объём тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. Около 27,0 мг (точная навеска) стандартного образца ампициллина безводного помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор сравнения В. Навеску порошка растёртых таблеток,

эквивалентную 0,2 г ампициллина, смешивают с 1 мл воды. Нагревают раствор при 60 °С в течение 1 ч и охлаждают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. 2 мг стандартного образца цефрадина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5 мл полученного раствора смешивают с 5 мл раствора сравнения А.

Примечание.

Цефрадин: (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(циклогекса-1,4-диен-1-ил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 66592-87-8.

Хроматографические условия

Колонка	25×0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
$0 – t_R$	85	15
$t_R – (t_R + 30)$	85→0	15→100
$(t_R + 30) – (t_R + 45)$	0	100
$(t_R + 45) – (t_R + 60)$	85	15

t_R – время удерживания ампициллина

Хроматографируют раствор сравнения Б и испытуемый раствор в изократическом режиме до элюирования пика ампициллина. Хроматографируют ПФА и проводят тот же цикл для получения хроматограммы нулевой линии.

Хроматографируют раствор сравнения В и цикл повторяют.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора сравнения В, на которой должны наблюдаться пики ампициллина и димера ампициллина.

Относительное время удерживания соединений. Ампициллин – 1, димер ампициллина – около 2,8.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 3,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика димера ампициллина не должна быть более 4,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 4,5 %);

– площадь любого пика, за исключением основного пика, не должна быть более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 2,0 %);

– суммарная площадь пиков примесей не должна быть более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 5,0 %).

Не учитывают пики площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %).

Вода. Не менее 10,0 % и не более 15,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г препарата.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2 или методом спектрофотометрии, способ 1 в условиях испытания «Растворение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 2 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 2 мин, прибавляют 100 мл воды и энергично встряхивают в течение 10 мин.

Доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл фильтрата и доводят объём раствора средой растворения до метки. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации ампициллина около 25 мкг/мл.

Содержание ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 200 \cdot 50 \cdot F}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L \cdot 2} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 2{,}5}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора ;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца ампициллина;

a_0 – навеска стандартного образца ампициллина безводного, мг;

P – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного, %;

F – фактор разведения испытуемого раствора;

L – заявленное количество ампициллина в одной таблетке, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение».

Испытуемый раствор. Взвешивают 10 таблеток и определяют среднюю массу таблетки (ОФС «Лекарственные формы»). Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 50 мг ампициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл воды, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором меди(II) сульфата до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мл полученного раствора, плотно закрывают и нагревают на водяной бане при температуре 80±2 °С в

течение 30 мин. Затем быстро охлаждают до комнатной температуры и при необходимости доводят объём раствора водой до метки.

Содержание ампициллина $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot G}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца ампициллина;

a_1 – навеска порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ампициллина безводного, мг;

P – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество ампициллина в одной таблетке, мг.

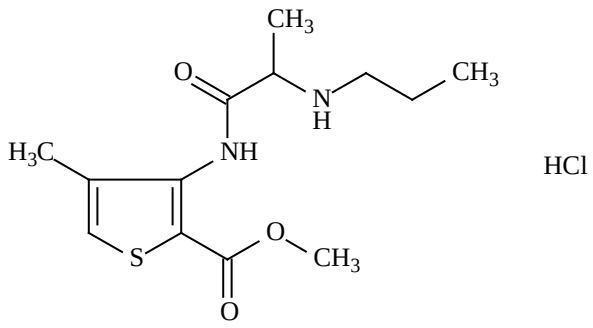
Хранение. В защищённом от света месте.

Артикаина гидрохлорид **ФС.2.1.0005.15**

Артикаин

Articaini hydrochloridum

Метил{4-метил-3-[(2*RS*)-2-(пропиламино)пропанамидо]тиофен-2-карбоксилата} гидрохлорид



$C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ М.м. 320,84

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % артикаина гидрохлорида $C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим или легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в ацетоне.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца артикаина гидрохлорида (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в области длин волн от 200 до 350 нм должен иметь максимум при 272 нм и минимум при 230 нм.

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

Температура плавления. От 167 до 172 °С (начало разложения, ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,2 до 5,2 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

0,01 М раствор натрия гептансульфоната pH 2,0. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,02 г натрия гептансульфоната и 4,08 г калия фосфата однозамещенного, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 2,0±0,1 фосфорной кислотой и доводят объём раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—0,01 М раствор натрия гептансульфоната pH 2,0 25:75.

Испытуемый раствор. Около 10 мг субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор примесей. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Е помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл ПФ, прибавляют 0,2 мл раствора примесей, перемешивают и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора примесей помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: метил{4-метил-3-[2-(пропиламино) ацетамидо]тиофен-2-карбоксилат}, CAS 1712677-79-6;

примесь Е: метил{4-метил-3-[(*2RS*)-2-[(пропан-2-ил)амино]пропанамидо]тиофен-2-карбоксилат}, CAS 1796888-45-3.

Хроматографические условия

Колонка	15 см × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура	45 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 276 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примесей А и Е должно быть не менее 1,2.

Относительные времена удерживания соединений. Артикаин – 1, примесь А – около 0,8, примесь Е – около 0,86.

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков любых других примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика 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 около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг артикаина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 40 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 30 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

К около 0,2 г (точная навеска) субстанции прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной и 4 мл раствора ртути(II) ацетата, перемешивают до растворения навески, прибавляют 2 капли кристаллического фиолетового раствора 0,1 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. В конце титрования (при первом изменении цвета индикатора) прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и продолжают титрование до появления голубовато-зелёного окрашивания.

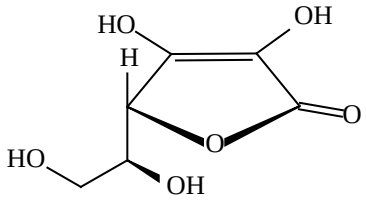
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,08 мг артикаина гидрохлорида $C_{13}H_{20}N_2O_3S{\cdot}HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

Аскорбиновая кислота	**ФС.2.1.0058.18**
Аскорбиновая кислота	
Acidum ascorbicum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0218-07**

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5*H*)-он



$C_6H_8O_6$ М.м. 176,12

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % аскорбиновой кислоты $C_6H_8O_6$ в пересчете на свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра аскорбиновой кислоты (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 243 нм с удельным показателем поглощения от 545 до 585.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл воды и прибавляют 0,2 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и 0,5 мл раствора серебра нитрата 1,7 %; должен появиться темный осадок.

4. Качественная реакция. К 2 мл 0,1 М раствора йода прибавляют 1 мл 5 % раствора субстанции; реактив должен обесцветиться.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Удельное вращение. От +20,5 до +21,5 (10 % раствор субстанции в воде; определяют тотчас после приготовления испытуемого раствора, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 2,1 до 2,6 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Кислота щавелевая. Не более 0,2 %.

Испытуемый раствор. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют по лакмусовой бумаге 10 % раствором натрия гидроксида, прибавляют 1 мл 12 % раствора уксусной кислоты и 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида и перемешивают.

Раствор сравнения. 70 мг щавелевой кислоты растворяют в 500 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора уксусной кислоты разведенной 12 %, 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида и перемешивают. Раствор готовят одновременно с испытуемым раствором.

Через 1 ч опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

Медь. Не более 0,0005%. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Исходный стандартный раствор. Около 0,393 г (точная навеска) меди сульфата (эквивалент около 0,1 г меди) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартные растворы. Непосредственно перед испытанием 1 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 2 мл, 4 мл и 6 мл полученного раствора помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленные растворы.

Испытуемый раствор. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя 0,1 М раствор азотной кислоты. Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения, при длине волны 324,8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым медным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от концентрации меди (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию меди в испытуемом растворе.

Содержание меди в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 25 \cdot 100}{a \cdot 1000000}$$

где C – концентрация меди в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл;

a – навеска субстанции, г.

Железо. Не более 0,0002%. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Исходный стандартный раствор. Около 0,863 г (точная навеска) квасцов железоаммониевых (эквивалент около 0,1 г железа) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 50 мл 1 М раствора серной кислоты (если необходимо, при нагревании), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартные растворы. Непосредственно перед испытанием 10 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 мл, 2 мл и 3 мл полученного раствора помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленные растворы.

Испытуемый раствор. Около 5,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя 0,1 М раствор азотной кислоты. Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения, при длине волны 248,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым железным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от концентрации железа (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию железа в испытуемом растворе.

Содержание железа в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 25 \cdot 100}{a \cdot 1000000}$$

где C – концентрация железа в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл;

a – навеска субстанции, г.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,2 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 50 мг/мл), который затем разбавляют не менее чем в 100 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1 % раствора калия йодида, 1 мл 2 % раствора

хлористоводородной кислоты и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления стойкого слабо-синего окрашивания (индикатор - раствор крахмала 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

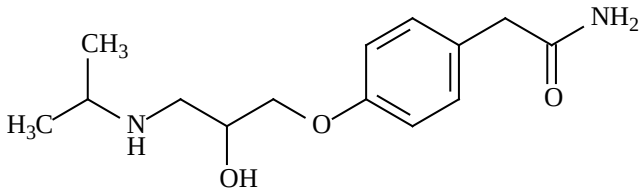
1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,824 мг аскорбиновой кислоты $C_6H_8O_6$.

Хранение. В защищенном от света месте, в хорошо укупоренной неметаллической упаковке при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Атенолол	**ФС.2.1.0059.18**
Атенолол	
Atenololum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0219-07**

2-{4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(пропан-2-иламино]пропокси]фенил}ацетамид



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ М.м. 266,34

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % атенолола $C_{14}H_{22}N_2O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим или умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения соответствует рисунку спектра атенолола (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,01 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь

максимумы поглощения при 275 нм и 282 нм; отношение оптических плотностей в указанных максимумах (A_{275}/A_{282}) должно быть от 1,15 до 1,20.

Температура плавления. От 152 до 155 ºС (метод 1, прибор II).

Угол вращения. От –0,10° до +0,10° (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном B_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Подвижная фаза (ПФ). 1,0 г натрия октансульфоната и 0,4 г тетрабутиламмония гидросульфата растворяют в 1 л смеси тетрагидрофуран – метанол – 0,34 % раствор калия дигидрофосфата 20 : 180 : 800; доводят pH раствора фосфорной кислотой до 3,0 ± 0,05, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 2 мг стандартного образца атенолола для проверки пригодности системы, содержащего примеси B, F, G, I и J, растворяют в 1,0 мл ПФ.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечание. Примеси:

A: 2-(4-гидроксифенил)ацетамид, CAS 17194-82-0;

B: 2-{4-[(2*RS*)-2,3-дигидроксипропокси]фенил}ацетамид, CAS 61698-76-8;

D: 2-{4-[(2*RS*)-2-гидрокси-3-хлорпропокси]фенил}ацетамид, CAS 115538-83-5;

E: 2,2'-[(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(окси-4,1-фенилен)]диацетамид, CAS 141650-31-9;

F: 2,2'-[(пропан-2-илазандиил)бис(2-гидроксипропан3,1-диил)окси-4,1-фенилен]диацетамид, CAS 87619-83-8;

G: 2-{4-[(2*RS*)-2-гидрокси-3-[(пропан-2-иламино]пропокси]фенил}уксусная кислота, CAS 56392-14-4;

H: 2-{4-[(2*RS*)-2-гидрокси-3-[(пропан-2-иламино]пропокси]фенил}ацетонитрил, CAS 29277-73-4;

I: 2-{4-[(2*RS*)-2-гидрокси-3- (этиламино)пропокси]фенил}ацетамид, CAS 1797116-92-7.

Хроматографические условия.

Колонка	12,5 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	0,6 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 226 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А и Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А:

На хроматограмме раствора сравнения А *разрешение (R)* между пиками примесей J (неидентифицированной) и I должно быть не менее 1,4.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей B, F, G, I и J используются хроматограммы раствора сравнения А и прилагаемая к стандартному образцу атенолола для проверки пригодности системы.

Относительные времена удерживания соединений. Атенолол – 1 (около 8 мин); примесь B – около 0,3; примесь J – около 0,7; примесь I – около 0,8; примесь F – около 2,0 (сдвоенный пик); примесь G – около 3,5.

Поправочные коэффициенты. Площадь пика примеси I умножается на 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- площадь каждого пика примесей F, G, I должна быть не более полуторакратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);.

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,1 % (ОФС «Хлориды»). Раствор 0,02 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 80 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,63 мг $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

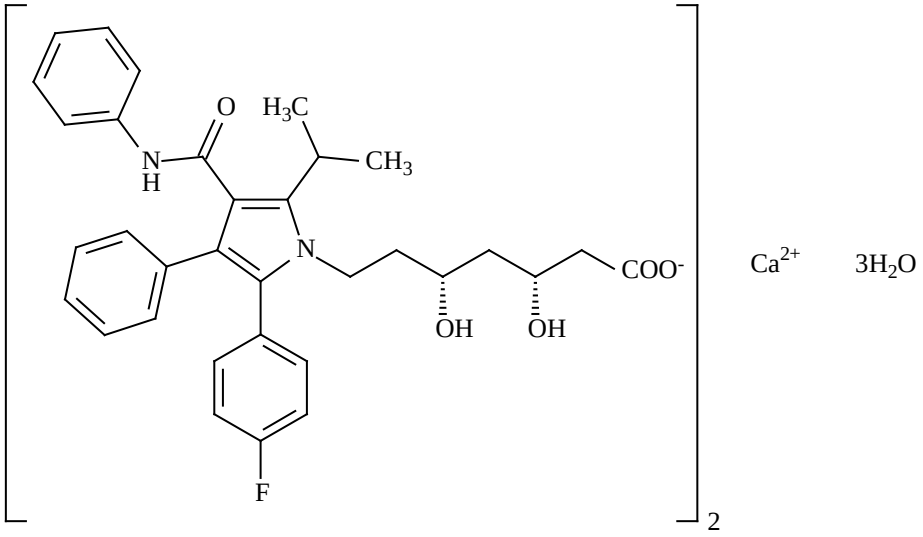
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Аторвастатин кальция тригидрат **ФС.2.1.0060.18**

Аторвастатин

Atorvastatinum calcium trihydricum **Вводится впервые**

Бис[(3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-[5-(пропан-2-ил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-2-(4-фторфенил)-1*H*-пиррол-1-ил]гептаноат] кальция, тригидрат



$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}\cdot 3H_2O$ М.м. 1209,4

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$

по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца аторвастатин кальция тригидрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец аторвастатина кальция растворяют в минимальном объёме метанола, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора аторвастатина кальция тригидрата («Количественное определение»).

3. Качественные реакции. Зольный остаток, полученный после сжигания 0,05 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), растворяют в 5 мл 30 % раствора уксусной кислоты и при необходимости фильтруют. Раствор дает характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Смесь растворителей. Этанол – метанол 50:50.

Подвижная фаза. Трифторуксусная кислота – этанол – гексан 0,1:6:94.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 4 мл смеси растворителей и доводят объём гексаном до 10,0 мл.

Раствор сравнения. К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 20 мл смеси растворителей и доводят объём гексаном до 50,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл смеси растворителей и доводят объём гексаном до 20,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 2 мг стандартного образца примеси Е ((3*S*,5*S*)-3,5-дигидрокси-7-[5-(пропан-2-ил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-2-(4-фторфенил)-1*H*-пиррол-1-ил]гептановой кислоты, CAS 501121-34-2) растворяют в 20 мл метанола (раствор А). 10 мг субстанции растворяют в 1,25 мл метанола, прибавляют 0,75 мл раствора А и 2 мл этанола и доводят объём гексаном до 10,0 мл.

Примечание. Испытуемый раствор и растворы сравнения (защищают от света и используют свежеприготовленными.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с амилозной модификацией силикагеля, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 244 нм;
Объем пробы	20 мкл%;
Время хроматографирования	1,2-кратное от времени удерживания основного пика.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы относительные времена удерживания компонентов: примесь Е – около 0,8, аторвастатин – 1,0 (около 44 мин).

Пригодность хроматографической системы: *разрешение* (*R*) между пиками примеси Е и аторвастатина должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси Е должна быть не более площади пика аторвастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Тетрагидрофуран – ацетонитрил – раствор аммония ацетата 3,9 г/л, значение pH которого предварительно доведена до 5,0 ± 0,1 уксусной кислотой ледяной 12:21:67.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Тетрагидрофуран – ацетонитрил – раствор аммония ацетата 3,9 г/л, значение pH которого предварительно доведено до 5,0 ± 0,1 уксусной кислотой ледяной 12:61:27.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50,0 мл диметилформамида.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят диметилформамидом ПФА до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят диметилформамидом до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 2 мг стандартного образца примеси A, 2 мг стандартного образца примеси B, 2 мг стандартного образца примеси C, 2 мг стандартного образца примеси D и 2 мг субстанции растворяют в 40 мл диметилформамида.

Хроматографические условия

Колонка — 25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;

Температура колонки — 35 °С;

ПФ

Градиентный режим		
Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 40	100	0
40 – 70	100 → 20	0 → 80
70 – 85	20 → 0	80 → 100

Скорость потока — 1,5 мл/мин;

Детектор — спектрофотометрический, 244 нм;

Объем пробы — 20 мкл.

На хроматограмме раствора сравнения Б относительные времена удерживания компонентов: примесь A – около 0,8; примесь B – около 0,9; аторвастатин – 1,0 (время удерживания около 33 мин); примесь C – около 1,2; примесь D – около 2,1.

Примечание.

Примесь A: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-[5-(пропан-2-ил)-2,3-дифенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]гептановая кислота, CAS 433289-84-0;

примесь B: *rel*-(3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-7-[5-(пропан-2-ил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-2-(4-фторфенил)-1*H*-пиррол-1-ил]гептановая кислота, CAS 842103-12-2;

примесь C: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-[5-(пропан-2-ил)-4-(фенилкарбамоил)-2,3-бис (4-фторфенил)-1*H*-пиррол-1-ил]гептановая кислота, CAS 693794-20-6;

примесь D: 2-(2-метилпропаноил)-*N*,3-дифенил-3-(4-фторбензоил)оксиран-2-карбоксамид, CAS 148146-51-4.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади каждого из пиков примеси А и примеси В должны не более чем в 3 раза превышать площадь пика аторвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %),

- площади каждого из пиков примеси С и примеси D должны не более чем в 1,5 раза превышать площадь пика аторвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,15 %),

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика аторвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %),

- суммарная площадь пиков примесей должна не более чем в 15 раз превышать площади пика аторвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

Натрий. Не более 0,4 % в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Смесь растворителей. Хлористоводородная кислота концентрированная – вода – метанол 2:25:75.

Испытуемый раствор. 5,0 мг субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объем смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл эталонного раствора натрия 200 мкг/мл доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 589,0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с

полым натриевым катодом и ацетиленовое пламя. Поглощение испытуемого раствора должно быть не более поглощения раствора сравнения.

Вода. Не менее 3,5 % и не более 5,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в диметилформамиде, доводят объем раствора диметилформамидом до 100,0 мл и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата растворяют в диметилформамиде, доводят объем раствора диметилформамидом до 100,0 мл и перемешивают.

Хроматографируют стандартный раствор не менее 5 раз. Хроматографическая система считается пригодной, если *относительное стандартное отклонение* площади пика аторвастатина не более 2,0 %.

Содержание аторвастатина кальция $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ в субстанции в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot (100 - W)} == \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика аторвастатина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика аторвастатина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце аторвастатина кальция тригидрата, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

Аторвастатин кальция, таблетки	**ФС.3.1.0008.18**
Аторвастатин, таблетки	
Atorvastatini calcii tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат аторвастатин кальция, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит аторвастатин кальция тригидрата $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}\cdot 3H_2O$ в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества аторвастатина $C_{33}H_{35}FN_2O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *1. ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика аторвастатина на хроматограмме раствора стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата.в области длин волн от 200 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом

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

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	75 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат разводят средой растворения до ожидаемой концентрации аторвастатина около 0,011 мг/мл.

Раствор стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, не допуская нагревания выше 25 °С, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 244 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество аторвастатина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 0{,}9671}{A_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}3482}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата;

a_0 – навеска стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата, мг;

P – содержание аторвастатина кальция в стандартном образце аторвастатина кальция тригидрата, %;

L – заявленное количество аторвастатина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора;

0,9671 – коэффициент пересчёта аторвастатина кальция в аторвастатин.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) аторвастатина $C_{33}H_{35}FN_2O_5$.

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

Буферный раствор pH 4,0. 9,6 г лимонной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды и доводят pH до 4,00±0,05 аммиака раствором концентрированным 25 %. Доводят объём раствора водой до метки.

Буферный раствор pH 7,4. 9,6 г лимонной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды и доводят pH до 7,40±0,05аммиака раствором концентрированным 25 %. Доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор pH 4,0—ацетонитрил—тетрагидрофуран 53:27:20.

Растворитель. Буферный раствор pH 7,4—ацетонитрил 1:1.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 40 мг аторвастатина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, встряхивают в

течение 15 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 22 мг стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата, растворяют в 10 мл метанола, прибавляют 4 мл уксусной кислоты ледяной и выдерживают на водяной бане при 50 °С в течение 30 мин. Охлаждают и доводят объём раствора метанолом до метки. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15,0×0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 244 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания пика аторвастатина.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное время удерживания соединений. Аторвастатин – 1 (около 6 мин), продукт разложения – около 1,3.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками аторвастатина и продукта разложения должно быть не менее 2.

Содержание каждой примеси в процентах (X_i) вычисляют методом нормирования по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_j}$$

где S_i – площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

$\sum S_j$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Допустимое содержание примесей:

– любая примесь не более 0,5 %;

– суммарное содержание примесей не более 2,0 %.

Не учитывают пики с относительным временем удерживания менее 0,3 и пики с площадью менее 0,1 %.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл воды, встряхивают до полного распада таблетки, прибавляют 20 мл растворителя, встряхивают на орбитальном шейкере в течение 15 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации аторвастатина около 0,16 мг/мл.

Содержание аторвастатина $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P \cdot 25 \cdot F \cdot 0{,}9671}{S_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}1934}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика аторвастатина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика аторвастатина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата, мг;

P – содержание аторвастатина кальция в стандартном образце аторвастатина кальция тригидрата, %;

L – заявленное количество аторвастатина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора;

0,9671 – коэффициент пересчёта аторвастатина кальция в аторвастатин.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Раствор стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата. Около 22 мг (точная навеска) стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата:

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику аторвастатина, должна быть не менее 2000 т.т.;

– *фактор асимметрии* пика аторвастатина должен быть не более 2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика аторвастатина должно быть не более 2,0 %.

Содержание аторвастатина $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P \cdot 100 \cdot 25 \cdot G \cdot 0{,}9671}{S_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot a_1 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 1{,}934}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика аторвастатина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика аторвастатина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца аторвастатина кальция тригидрата, мг;

P – содержание аторвастатина кальция в стандартном образце аторвастатина кальция тригидрата, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество аторвастатина в одной таблетке, мг;

0,9671 – коэффициент пересчёта аторвастатина кальция в аторвастатин.

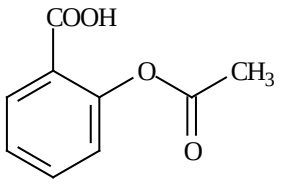
Хранение. В защищенном от света месте.

Ацетилсалициловая кислота **ФС.2.1.0006.15**

Ацетилсалициловая кислота

Acidum acetylsalicylicum

2-(Ацетилокси)бензойная кислота



$C_9H_8O_4$ М.м. 180,16

Содержит не менее 99,5 % ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра ацетилсалициловой кислоты (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,007 % раствора субстанции в хлороформе в области длин волн от 260 до 350 нм должен иметь максимум при 278 нм.

3. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 228 нм и 276 нм и минимум при 257 нм.

4. Качественная реакция. К 0,5 г субстанции прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, кипятят в течение 3 мин, охлаждают, нейтрализуют серной кислотой разведенной 16 %; должен образоваться белый кристаллический осадок. К осадку прибавляют 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

5. Качественная реакция. К 0,2 г субстанции прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,1 мл воды; должен появиться запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; должно появиться розовое окрашивание.

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. К 0,5 г субстанции прибавляют 10 мл тёплого натрия карбоната раствора 10 %, растворяют. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС "Высокоэффективная жидкостная хроматография").

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 1:200:300.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Около 50 мг стандартного образца салициловой кислоты (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца салициловой кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка:	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока:	1,0 мл/мин;
Детектор:	спектрофотометрический, 237 нм;
Объём пробы:	10 мкл;
Время хроматографирования:	7-кратное от времени удерживания пика ацетилсалициловой кислоты.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты должно быть не менее 6.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %).

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). К 1,5 г субстанции прибавляют 30 мл воды, взбалтывают в течение 2 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, температура от 80 до 85 °С). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до температуры 8–10 °С спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 2 капли 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Ацетилсалициловая кислота, таблетки **ФС.3.1.0009.18**

Ацетилсалициловая кислота, таблетки

Acidi acetylsalicylici tabulettae **Взамен ФС 42-3254-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацетилсалициловая кислота, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (испытание «Растворение»).

2. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,42 г ацетилсалициловой кислоты, кипятят с 5 мл натрия гидроксида раствора 10 % в течение 3 мин, охлаждают и подкисляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 %; должен образоваться белый кристаллический осадок.

К надосадочной жидкости прибавляют 5 мл спирта 96 % и 2 мл серной кислоты концентрированной; должен появиться запах этилацетата.

К осадку прибавляют 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

3. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,17 г ацетилсалициловой кислоты, помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают и прибавляют 0,1 мл воды; должен появиться запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; должно появиться розовое окрашивание.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,05 М ацетатный буферный раствор pH 4,5;
Объём среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	50 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

0,05 М ацетатный буферный раствор pH 4,5. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 700 мл воды, 2,99 г натрия ацетата и 1,66 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивают до растворения, доводят pH раствора до значения 4,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до получения концентрации ацетилсалициловой кислоты около 0,1 мг/мл.

Раствор стандартного образца ацетилсалициловой кислоты. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилсалициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 35 мл среды растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 265 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество ацетилсалициловой кислоты, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 500 \cdot F \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 2}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты;

a_0 – навеска стандартного образца ацетилсалициловой кислоты, мг;

P – содержание ацетилсалициловой кислоты в стандартном образце ацетилсалициловой кислоты, %;

L – заявленное количество ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.

Салициловая кислота. Не более 0,3 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,40 г ацетилсалициловой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл спирта 96 %, перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 0,2 %, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца салициловой кислоты. Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл воды при нагревании, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл спирта 96 %, 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 0,2 % и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл спирта 96 %, 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 0,2 % и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца салициловой кислоты на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание салициловой кислоты $C_7H_6O_3$ в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 50}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot a_1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot 50}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца салициловой кислоты;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца салициловой кислоты, мг;

P – содержание салициловой кислоты в стандартном образце салициловой кислоты, %.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2 или методом титриметрии в условиях испытания «Количественное определение», способ 1.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

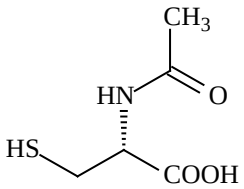
Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,25 г ацетилсалициловой кислоты, помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта 96 % и взбалтывают в течение 10 мин. Раствор охлаждают до 10 °С и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.

Хранение. В защищённом от света месте.

Ацетилцистеин	**ФС.2.1.0061.18**
Ацетилцистеин	
Acetylcysteinum	**Взамен ФС 42-1142-88**

(2*R*)-2-Ацетамидо-3-сульфанилпропановая кислота



$C_5H_9NO_3S$ М.м. 163,19

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % ацетилцистеина $C_5H_9NO_3S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы со специфическим запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ацетилцистеина.

2. *Качественная реакция.* 50 мг субстанции растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора натрия нитропруссида 0,05 г/мл и 0,1 мл

раствора аммиака концентрированного 32 %; должно появиться темно-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. От 104 до 110 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Удельное вращение. От +21,0 до +27,0 в пересчёте на сухое вещество (ОФС «Поляриметрия»).

Испытуемый раствор. К около 1,25 г (точная навеска) субстанции прибавляют 1 мл раствора натрия эдетата 0,01 г/мл и 7,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида, перемешивают до растворения и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 7,0 до 25,0 мл.

pH раствора. От 2,0 до 2,8 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы субстанции и стандартных образцов используют сразу после приготовления.

Подвижная фаза. Смесь ацетонитрил – вода 3:97 доводят до pH 3,0 ортофосфорной кислотой;

Испытуемый раствор. Около 80 мг (точная навеска) субстанции взбалтывают с 1,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят водой до 100,0 мл.

Стандартный раствор. Около 4 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилцистеина, около 4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, около 4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В,

около 4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C и около 4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D взбалтывают с 1,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

Раствор, содержащий продукт циклизации. Аликвоту испытуемого раствора выдерживают не менее часа (образуется продукт циклизации – 2-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота).

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см с октадецил силикагелем (C18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	20 мкл.
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания основного пика

Относительные времена удерживания компонентов: примесь A – около 0,34; примесь B – около 0,38; продукт циклизации – около 0,52; ацетилцистеин – 1,00 (около 6,4 мин); примесь C – около 1,88; примесь D – около 2,19.

Примечание.

Примесь A: 3,3'-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-аминопропановая кислота], CAS 56-89-3;

примесь B: (2*R*)-2-амино-3-сульфанилпропановая кислота, CAS 52-90-4;

примесь C: 3,3'-дисульфандиилбис[(2*R*)-2-ацетамидопропановая кислота], CAS 5545-17-5;

примесь D: (2*R*)-2-ацетамидо-3-(ацетилсульфанил)пропановая кислота, CAS 5545-17-5;

продукт циклизации: 2-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота, CAS 84184-18-9.

Пригодность хроматографической системы: разрешение (*R*) между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 2,0.

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

$$X = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1}$$

где S_i – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика соответствующей примеси (при вычислении содержания известных примесей) или ацетилцистеина (при вычислении содержания неидентифицированных примесей) на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска соответствующего стандартного образца примеси или ацетилцистеина, мг.

Допустимое содержание примесей. Содержание любой примеси должно быть не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика ацетилцистеина на хроматограмме стандартного раствора и пик продукта циклизации.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при пониженном давлении и температуре 70 °С.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

Цинк. Не более 0,001 %. Атомно-абсорбционная спектрометрия.

Испытуемый раствор. 1,0 г субстанции растворяют в 0,001 М хлористоводородной кислоте и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят разведения с использованием стандартного раствора цинка 5 мг/мл и 0,001М хлористоводородной кислоты.

Источник излучения. Цинковая лампа с полым катодом.

Длина волны. 213,8 нм.

Атомизация. Воздушно-ацетиленовое пламя.

Учитывают величину неспецифической абсорбции.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,14 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и перемешивают. После охлаждения в ледяной бане прибавляют 10 мл 16,6 % раствора калия йодида и титруют 0,05 М раствором йода (индикатор – 1 % раствор крахмала).

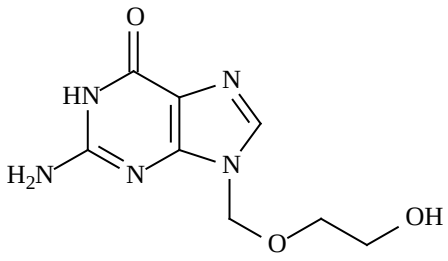
1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,319 мг $C_5H_9NO_3S$.

Хранение. В сухом защищенном от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ацикловир	**ФС.2.1.0062.18**
Ацикловир	
Acyclovirum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0221-07**

2-Амино-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он



$C_8H_{11}N_5O_3$ М.м. 225,20

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % ацикловира $C_8H_{11}N_5O_3$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ацикловира.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Подвижная фаза (ПФ). 6,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 1,0 г натрия декансульфоната растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,0 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной, прибавляют 40 мл ацетонитрила и доводят водой до 1000 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл смеси уксусная кислота ледяная – вода 1:4 и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 200 мл.

Раствор сравнения Б. 7,0 мг гуанина (2-амино-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 73-40-5) растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят 0,1 М раствором натрия гидроксида до 100,0 мл. 1 мл полученного раствора доводят до 20,0 мл ПФ.

Раствор сравнения В. 10,0 мг стандартного образца примеси А ацикловира ({[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этил}ацетат, CAS 102728-64-3) растворяют в смеси уксусная кислота ледяная – вода 1:4, прибавляют 4 мл испытуемого раствора и доводят смесью уксусная кислота ледяная – вода 1:4 до 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В *разрешение* (*R*) между пиком ацикловира и пиком примеси А должно быть не менее 1,5. На хроматограмме раствора сравнения Б *относительное стандартное отклонение* площади пика гуанина должно быть не более 2 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика гуанина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,7 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- сумма площадей всех пиков неидентифицированных примесей должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %).

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 1,0 г субстанции взбалтывают с 20 мл воды и фильтруют. Для анализа отбирают 15 мл полученного раствора.

Вода. Не более 6,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 1,0 мг/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводная и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,52 мг ацикловира $C_8H_{11}N_5O_3$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Бария сульфат **ФС.2.2.0001.15**

Бария сульфат

Barii sulfas

Сульфат бария

$BaSO_4$ М.м. 233,39

Содержит не менее 97,5 % бария сульфата $BaSO_4$.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, разведённых кислотах и щелочах и органических растворителях.

Подлинность

1. Качественная реакция. 1 г субстанции кипятят в течение 5 мин с 10 мл 10 % раствора натрия карбоната. Осадок отфильтровывают и промывают 10 мл воды. Охлажденный фильтрат, нейтрализованный хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 %, дает характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Осадок на фильтре обрабатывают 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; должен образоваться белый осадок.

Кислотность или щёлочность. 5 г субстанции нагревают на водяной бане в течение 5 мин с 20 мл воды. После охлаждения раствор фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 50 мкл 0,05 % раствора бромтимолового синего; окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М

раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Кислоторастворимые вещества. Не более 0,3 %. 20 г субстанции кипятят в течение 5 мин со смесью 90 мл воды и 10 мл уксусной кислоты ледяной. Охлаждают, доводят объём раствора до первоначального и фильтруют. 25 мл фильтрата упаривают сначала на водяной бане, а затем высушивают при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Масса полученного осадка не должна превышать 15 мг.

Растворимые соли бария. К 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Кислоторастворимые вещества», прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %.

Через 1 ч опалесценция раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл того же фильтрата и 1 мл воды.

Железо. Не более 0,003 % (ОФС «Железо»). 2 г субстанции нагревают до кипения со смесью 5 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 15 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфиды. 10 г субстанции кипятят со смесью 30 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты 25 %, закрыв колбу свинцово-ацетатной бумагой; бумага в течение 5 мин не должна темнеть.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции кипятят в течение 5 мин с 20 мл свежепрокипяченной воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 80 мл воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфаты. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфиты и другие восстанавливающие вещества. 1 г субстанции смешивают с 10 мл воды, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,1 мл 0,1 % раствора калия перманганата; в течение 10 мин не должно наблюдаться обесцвечивание раствора.

Мышьяк. Не более 0,00005 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1 г субстанции.

Фосфаты. 2 г субстанции нагревают до кипения с 10 мл азотной кислоты и после охлаждения фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл 10 % раствора аммония молибдата; в течение 1 ч не должен образовываться желтый осадок.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Кислоторастворимые вещества».

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

Количественное определение. Около 2 г (точная навеска) субстанции кипятят при перемешивании с 100 мл хлористоводородной кислоты 25 % в течение 15 мин. Осадок количественно переносят на двойной беззольный фильтр «синяя лента» и промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды. Фильтр с осадком переносят во взвешенный тигель, осторожно озоляют, прокаливают при температуре 800–850 °С до постоянной массы и взвешивают. Масса должна составить не менее 97,5 % от исходной.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Бария сульфат, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь **ФС.3.2.0001.18**

Бария сульфат, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Barii sulfatis pulvis pro suspensione ad usum internum **Взамен ФС 42-3074-94**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бария сульфат, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бария сульфата $BaSO_4$.

Описание. Мелкодисперсный порошок белого или белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета. При наличии в составе ароматизаторов возможен слабый характерный запах.

Подлинность. К 1 г препарата прибавляют 10 мл 10 % раствора натрия карбоната, кипятят в течение 5 мин и фильтруют через фильтр с размером пор 3-5 мкм.

1. Качественная реакция. Фильтрат подкисляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Раствор дает реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Осадок на фильтре промывают 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, перемешивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 %;

должен образоваться белый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 %.

pH. От 3,5 до 8,0 (60 % водный раствор суспензии или в концентрации, используемой для приема внутрь, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Седиментационная устойчивость. 5 г препарата помещают в мерный цилиндр с притертой пробкой вместимостью 50 мл, имеющий деление 50 мл на высоте 11,5 см от дна и общую высоту 23,0 ± 1,0 см, прибавляют воду до метки «50 мл», сильно встряхивают в течение 1 мин и оставляют.

Через 15 мин граница осадка должна быть не ниже деления 12 мл (ОФС «Седиментационная устойчивость»).

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Размер частиц».

Растворимые соли бария и бария карбонат. 20 г препарата кипятят в течение 5 мин со смесью 90 мл воды и 10 мл уксусной кислоты ледяной. Охлаждают, доводят объем раствора до первоначального и фильтруют. К 10 мл полученного фильтрата, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %.

Через 1 ч опалесценция раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл того же фильтрата и 1 мл воды.

Сульфиты и другие восстанавливающие вещества. 1 г препарата смешивают с 10 мл воды, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,1 мл 0,1 % раствора калия перманганата; в течение 10 мин не должно наблюдаться обесцвечивание раствора.

Масса содержимого упаковки. Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) препарата высушивают в течение 4 ч.

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

Количественное определение. Около 2,0 г (точная навеска) препарата помещают в мерный стакан вместимостью 300 мл, прибавляют 100 мл хлористоводородной кислоты 25 % и осторожно кипятят при перемешивании в течение 15 мин.

Содержимое стакана количественно переносят на двойной беззольный фильтр «синяя лента» и промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Фильтр с осадком переносят в предварительно взвешенный тигель, медленно без воспламенения озоляют, прокаливают при температуре 800–850 °С до постоянной массы, охлаждают и взвешивают.

Содержание бария сульфата в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100}{B}$$

где A – навеска препарата после прокаливания, г;

B – навеска препарата до прокаливания, г.

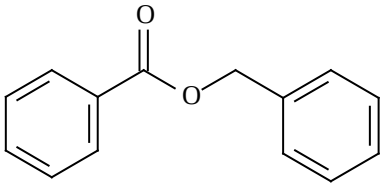
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Бензилбензоат **ФС.2.1.0063.18**

Бензилбензоат

Benzylis benzoas **Взамен ФС 42-1944-96**

Бензилбензоат



$C_{14}H_{12}O_2$ М.м. 212,24

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % бензилбензоата $C_{14}H_{12}O_2$ в пересчёте на свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Бесцветная или почти бесцветная маслянистая прозрачная жидкость со слабым характерным запахом. При хранении ниже температуры затвердевания представляет собой бесцветные или почти бесцветные кристаллы.

Растворимость. Смешивается со спиртом 96 % и хлороформом, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бензилбензоата.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум при 230 нм и минимум при 215 нм.

Температура затвердевания. Не ниже 17 ºС (ОФС «Температура затвердевания»).

Относительная плотность. От 1,118 до 1,122. (ОФС «Плотность», метод 2).

Показатель преломления. От 1,568 до 1,570 (ОФС «Рефрактометрия»).

Кислотность. 2,0 г субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 % и прибавляют 0,2 мл 0,1 % раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна измениться на розовую от прибавления не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Субстанция, термостатированная при 20 °С.

Раствор сравнения. 0,250 г бензилового спирта и 0,025 г бензальдегида растворяют в 50 мл спирта 96%. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная 30 м × 0,53 мм;
Неподвижная фаза	полицианопропилфенилсилоксан – полидиметилсилоксан (6:94), толщина пленки 0,3 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	азот;
Линейная скорость	3,0 мл/с;
Деление потока	1:50;
Объем пробы	1,0 мкл.

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–10	150
	10–14,4	150→260
	14,4–20,4	260
Инжектор		200

Детектор		310

На хроматограмме раствора сравнения порядок выхода пиков: бензальдегид, бензиловый спирт.

Пригодность хроматографической системы: разрешение (*R*) между пиками бензальдегида и бензилового спирта должно быть не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площади пика бензальдегида и пика бензилового спирта, умноженные на 0,71 (отношение плотности спирта 96 % к плотности субстанции) не должны превышать площади пика бензальдегида и пика бензилового спирта на хроматограмме раствора сравнения (соответственно 0,05 % и 0,5 %).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 2,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина) до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового соответствует 106,12 мг бензилбензоата $C_{14}H_{12}O_2$.

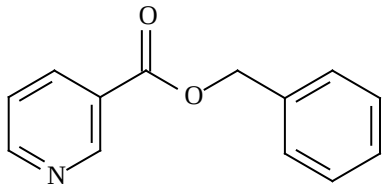
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Бензилникотинат **ФС.2.1.0007.15**

Бензилникотинат

Benzylis nicotinas

Бензил(пиридин-3-карбоксилат)



$C_{13}H_{11}NO_2$ М.м. 213,23

Содержит не менее 97,0 % бензилникотината $C_{13}H_{11}NO_2$.

Описание. Маслянистая жидкость от желтоватого до желтовато-коричневого или слабо красноватого цвета с характерным запахом. Может кристаллизоваться при температуре ниже 24 °С.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и хлороформом.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр пленки субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца бензилникотината (Приложение).

2. Качественная реакция. К 1 капле субстанции прибавляют 0,5 г натрия карбоната безводного и нагревают на пламени горелки; образуется бензальдегид, обнаруживаемый по характерному запаху.

3. Качественная реакция. 0,6 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %, прибавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и кипятят в течение 3 мин. Охлажденный раствор нейтрализуют 1 М раствором уксусной кислоты по фенолфталеину, затем прибавляют 0,5 мл 10 % раствора меди(II) сульфата; должен образоваться синий осадок.

Показатель преломления. От 1,569 до 1,571 (ОФС «Рефрактометрия»).

Никотиновая кислота. Не более 1,7 %. Определение проводят методом титриметрии

Около 0,6 г субстанции (точная навеска) растворяют в 5 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину спирта 96 % и титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида с тем же индикатором до розового окрашивания.

1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида соответствует 1,231 мг бензилникотината $C_6H_5NO_2$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Субстанция.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 25 мг стандартного образца метилникотината растворяют в 2,5 мл субстанции.

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная, 25 м × 0,32 мм, полидиметилсилоксан, 1,5 мкм;	
Газ-носитель	азот, 4 мл/мин;	
Температура колонки	Время, мин	Температура, °С
	0	180
	0–5	180→240
	5–10	240
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Температура испарителя	230 °С;	
Температура детектора	250 °С;	
Объём пробы	0,8 мкл;	
Время	двукратное от времени удерживания основного	

хроматографирования пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками метилникотината и бензилникотината должно составлять не менее 5,0.

Хроматографируют испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более 0,5 % от суммарной площади пиков (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков примесей должна быть не более 1,0 % от суммарной площади пиков (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 % площади основного пика.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления

зеленого окрашивания (индикатор – 0,4 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) или потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 21,32 мг бензилникотината $C_{13}H_{11}NO_2$.

Хранение. В защищённом от света месте.

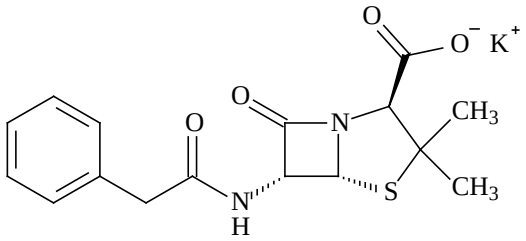
Примечание. При работе с бензилникотинатом следует принимать меры, предохраняющие от его попадания на кожу и слизистые оболочки; работу производить в резиновых перчатках в вытяжном шкафу.

Бензилпенициллин калия **ФС.2.1.0064.18**

Бензилпенициллин

Benzylpenicillinum kalicum **Взамен ГФ X, ст. 94**

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат калия



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ М.м. 372,48

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % бензилпенициллина калия $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Примечание. При определении активности биологическим методом общая активность субстанции (сумма пенициллинов) не менее 96 %. Теоретическая активность бензилпенициллина калия 1600 ЕД/мг; 0,5988 мкг химически чистой субстанции бензилпенициллина натрия соответствует одной единице действия (ЕД) (ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар»).

Точность определения должна быть такой, чтобы доверительные пределы при P = 95 % отклонялись от среднего значения не более чем на 5 % (ОФС «Статистическая обработка результатов определения специфической

фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами»).

Средняя величина найденной активности должна быть не менее 1530 ЕД/мг.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 90 % и метаноле.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бензилпенициллина калия.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного.

Подвижная фаза (ПФ). Аммония ацетата раствор 15 %, предварительно доведенный уксусной кислотой ледяной до pH 5,0—ацетон 70:30.

Испытуемый раствор. Растворяют 25 мг субстанции т в 5 мл воды.

Раствор сравнения А. Растворяют 25 мг стандартного образца бензилпенициллина калия в 5,0 мл воды.

Раствор сравнения Б. Растворяют 25 мг стандартного образца бензилпенициллина калия и 25 мг стандартного образца феноксиметилпенициллина калия (CAS 132-98-9) в 5,0 мл воды.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора сравнения А (5 мкг) и раствора сравнения Б (5 мкг; 5 мкг). Пластинку сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, выдерживают над парами йода до проявления зон адсорбции и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Зоны адсорбции на линии старта не учитывают.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения Б наблюдаются две четко разделённых зоны адсорбции. .

3. Качественная реакция. Несколько кристаллов субстанции помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 50,0 мкл раствора, состоящего из 1 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Через 2–3 мин к смеси прибавляют 50 мкл 1 М раствора уксусной кислоты и тщательно перемешивают, затем прибавляют 50 мкл 5 % раствора меди(II) нитрата; должен выпасть осадок зеленого цвета.

4. Качественная реакция. Около 0,1 г субстанции сжигают в тигле. Остаток должен давать характерную реакцию А на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +270 до +300 в пересчете на сухое безводное вещество (2 % водный раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

***Прозрачность раствора**. Свежеприготовленный 30 % раствор субстанции в воде должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Показатель поглощения. Оптическая плотность 0,188 % водного раствора субстанции в кювете с толщиной слоя 1 см при длинах волн 280 нм и 325 нм должна быть не более 0,10 и в максимуме поглощения при длине волны 264 нм должна быть от 0,80 до 0,88 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

При необходимости раствор дополнительно разводят для измерения при длине волны 264 нм. Оптическую плотность определяют в пересчете на основание для неразбавленного раствора (1,88 мг/мл).

pH. От 5,5 до 7,5 (2 % водный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Подвижная фаза А (ПФ А). Калия дигидрофосфата 0,5 М раствор, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до pH 3,5 ± 0,1 – метанол – вода 10:30:60.

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Калия дигидрофосфата 0,5 М раствор, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до pH 3,5 ± 0,1 – метанол – вода 10:40:50.

Испытуемый раствор А. Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят тем же растворителем до 50,0 мл.

Испытуемый раствор Б. Около 80,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 50,0 мг (точная навеска) стандартного образца бензилпенициллина натрия растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 10 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия и 10 мг фенилуксусной кислоты (примесь B, CAS 103-82-2) в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения В. 4,0 мл раствора сравнения А доводят водой до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %	Режим
$0 - t_R$	70	30	Изократический
$t_R - (t_R + 20)$	$70 \rightarrow 0$	$30 \rightarrow 100$	Линейный градиент
$(t_R + 20) - (t_R + 35)$	0	100	Изократический
$(t_R + 35) - (t_R + 50)$	70	30	Изократический
t_R – время удерживания пика бензилпенициллина на хроматограмме раствора сравнения *В*			

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б в изократическом режиме, раствор сравнения В и воду (*холостой раствор*) в градиентном режиме.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (R) между пиками примеси В и бензилпенициллина должно быть не менее 6,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора Б:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 1 %).

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,5 % (м/м) (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 5000 ЕД (активного вещества) субстанции в 0,5 мл воды на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,16 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

***Стерильность**. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ по методике, описанной в разделе «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор А и раствор сравнения А.

Содержание бензилпенициллина калия $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 1{,}045}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика бензилпенициллина калия на хроматограмме испытуемого раствора А;

S_0 – площадь пика бензилпенициллина натрия на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца бензилпенициллина натрия, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце бензилпенициллина натрия, %;

1,045 – коэффициент пересчета бензилпенициллина натрия на бензилпенициллин калия.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

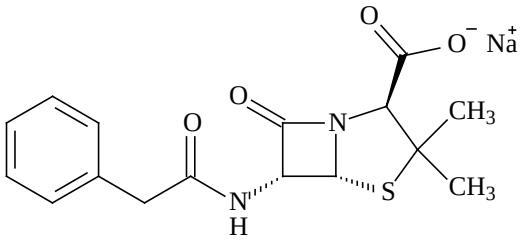
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Бензилпенициллин натрия **ФС.2.1.0065.18**

Бензилпенициллин

Benzylpenicillinum natricum **Взамен ГФ X, ст. 95**

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ М.м. 356,37

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % бензилпенициллина натрия $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Примечание. При определении активности биологическим методом общая активность субстанции (сумма пенициллинов) не менее 96 %. Теоретическая активность бензилпенициллина натрия 1670 ЕД/мг. 0,5988 мкг химически чистой субстанции бензилпенициллина натрия соответствует одной единице действия (ЕД) (ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар»).

Точность определения должна быть такой, чтобы доверительные пределы при P = 95 % отклонялись от среднего значения не более чем на 5 % (ОФС «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими

методами»).

Средняя величина найденной активности должна быть не менее 1600 ЕД/мг.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 90 % и метаноле.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бензилпенициллина натрия.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного.

Подвижная фаза (ПФ). Аммония ацетата раствор 15 %, предварительно доведенный уксусной кислотой ледяной до pH 5,0 – ацетон 70:30.

Испытуемый раствор. Растворяют 25,0 мг субстанции в 5,0 мл воды очищенной.

Раствор сравнения А. Растворяют 25 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия в 5,0 мл воды очищенной.

Раствор сравнения Б. Растворяют 25 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия и 25 мг стандартного образца феноксиметилпенициллина калия (CAS 132-98-9) в 5,0 мл воды.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора сравнения А (5 мкг) и раствора сравнения Б (5 мкг; 5 мкг). Пластинку с нанесенными растворами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, выдерживают над парами йода до проявления зон адсорбции и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Зоны адсорбции на линии старта не учитывают.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения Б наблюдаются две четко разделённых зоны адсорбции.

3. Качественная реакция. Несколько кристаллов субстанции помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 50 мкл раствора, состоящего из 1,0 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Через 2–3 мин к смеси прибавляют 50 мкл 1 М раствора уксусной кислоты и тщательно перемешивают, прибавляют 50 мкл 5 % раствора меди(II) нитрата; должен образоваться осадок зеленого цвета.

4. Качественная реакция. Около 0,1 г субстанции сжигают в тигле. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +285 до +310 в пересчете на сухое безводное вещество (2 % водный раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

***Прозрачность раствора**. Свежеприготовленный 30 % раствор субстанции в воде должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Показатель поглощения. Оптическая плотность 0,188 % водного раствора субстанции в кювете с толщиной слоя 1 см при длинах волн 280 нм и 325 нм должна быть не более 0,10 и от 0,80 до 0,88 в максимуме поглощения при длине волны 264 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

При необходимости раствор дополнительно разводят для измерения при длине волны 264 нм. Оптическую плотность определяют в пересчете на основание для неразбавленного раствора (1,8 мг/мл).

pH. От 5,5 до 7,5 (2 % водный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Подвижная фаза А (ПФ А). Калия дигидрофосфата 0,5 М раствор, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до pH 3,5 ± 0,1 – метанол – вода 10:30:60.

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Калия дигидрофосфата 0,5 М раствор, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до pH 3,5 ± 0,1 – метанол – вода 10:40:50.

Испытуемый раствор А. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор Б. 80,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бензилпенициллина натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия и 10 мг фенилуксусной кислоты (примесь В, CAS 103-82-2), растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 4,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %	Режим
$0 - t_R$	70	30	Изократический
$t_R - (t_R + 20)$	$70 \rightarrow 0$	$30 \rightarrow 100$	Линейный градиент
$(t_R + 20) - (t_R + 35)$	0	100	Изократический
$(t_R + 35) - (t_R + 50)$	70	30	Изократический
t_R – время удерживания пика бензилпенициллина на хроматограмме раствора сравнения *В*			

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б в изократическом режиме, раствор сравнения В и воду (*холостой раствор*) в градиентном режиме.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси В и бензилпенициллина должно быть не менее 6,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора Б:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 1 %).

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,5 % (м/м) (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 5000 ЕД (активного вещества) субстанции в 0,5 мл воды на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,16 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

***Стерильность**. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ по методике, описанной в разделе «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор А и раствор сравнения А в изократическом режиме.

Содержание бензилпенициллина натрия $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика бензилпенициллина натрия на хроматограмме испытуемого раствора А;

S_0 – площадь пика бензилпенициллина натрия на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца бензилпенициллина натрия, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце бензилпенициллина натрия, %;

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

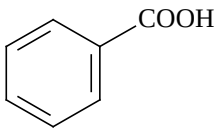
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Бензойная кислота **ФС.2.1.0066.18**

Бензойная кислота

Acidum benzoicum **Взамен ГФ X, ст. 9**

Бензойная кислота



$C_7H_6O_2$ М. м. 122,12

Содержит не менее 99,5 % и не более 100,5 % бензойной кислоты $C_7H_6O_2$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Бесцветные игольчатые кристаллы или от белого до почти белого цвета мелкокристаллический порошок.

*****При нагревании возгоняется; перегоняется с водяным паром.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 % и хлороформе, растворим в кипящей воде, мало растворим в воде.

Подлинность. *Качественная реакция.* Раствор 20 мг субстанции в 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должен давать характерную реакцию на бензоаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. 121,0–124,0 °С (ОФС «Температура плавления»).

Восстанавливающие вещества. 100 мл воды доводят до кипения, прибавляют 1,5 мл серной кислоты разведенной 16 % и по каплям 0,02 М раствор калия перманганата до розового окрашивания, сохраняющегося в

течение 30 с. В полученном горячем растворе растворяют 1 г бензойной кислоты и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до розового окрашивания, устойчивого в течение 15 с.

На титрование должно расходоваться не более 0,5 мл 0,02 М раствора калия перманганата.

Легко обугливающиеся примеси. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл серной кислоты концентрированной и оставляют на 15 мин. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона Y_5. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты»). 1,5 г препарата встряхивают с 15 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Фталевая кислота. 0,5 г субстанции должны полностью растворяться в 10 мл бензола при помешивании в течение 5 – 10 мин.

Хлориды. Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции растворяют при кипячении в 20 мл воды, охлаждают и фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл. Объём раствора доводят водой до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Вода. Не более 0,7 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл смеси метанол – пиридин 1:2 и титруют реактивом К. Фишера.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта 95 % и титруют с тем же индикатором 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

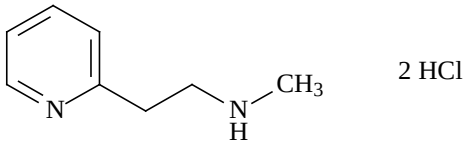
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг бензойной кислоты $C_7H_6O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Приводится для информации.

Бетагистина дигидрохлорид	**ФС.2.1.0067.18**
Бетагистин	
Betahistini dihydrochloridum	**Вводится впервые**

N-Метил-2-(пиридин-2-ил)этанамина дигидрохлорид



$C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ М.м. 209,12

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % бетагистина дигидрохлорида $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Кристаллический порошок от белого до светло-жёлтого цвета. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в 2-пропаноле.

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика (испытание «Родственные примеси») на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетагистина на хроматограмме раствора сравнения А.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 150 до 154 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

pH. От 2,0 до 3,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Растворяют 2,0 г натрий додецилсульфата в смеси 15 мл 10 % (о/о) серной кислоты, 35 мл раствора тетрабутиламмония 17 г/л и 650 мл воды. Доводят pH раствора до 3,3 раствором натрия гидроксида 10% и смешивают с 300 мл ацетонитрила.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и 5 мг стандартного образца примеси А растворяют в 25 мл ПФ. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 25 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. 4,0 мл раствора сравнения Б доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечание:
Примесь А: 2-этенилпиридин (CAS 100-69-6);
примесь В: 2-(пиридин-2-ил)этанол (CAS 103-74-2);
примесь С: *N*-метил-2-(пиридин-2-ил)-*N*-[2-(пиридинил-2-ил)этил]-этанамин (CAS 5452-87-9).

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,3 см, октадецилсилил силикагель деактивированный по отношению к основаниям, 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм;

Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б и В.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примеси А и бетагистина должно быть не менее 3,5.

Относительные времена удерживания компонентов: бетагистин – 1,0 (около 7 мин), примесь В – около 0,2; примесь А – около 0,3; примесь С – около 3,0.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора умножают на поправочный коэффициент 0,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пика примеси А, примеси В (с учётом поправочного коэффициента 0,4) и примеси С не должны превышать площадь пика бетагистина на хроматограмме раствора сравнения В (0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика бетагистина на хроматограмме раствора сравнения В (0,1 %);

- сумма площадей всех пиков примесей с учётом поправочного коэффициента не должна превышать 0,5 площади пика бетагистина на хроматограмме раствора сравнения Б (0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади пика бетагистина на хроматограмме раствора сравнения В (0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1»

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

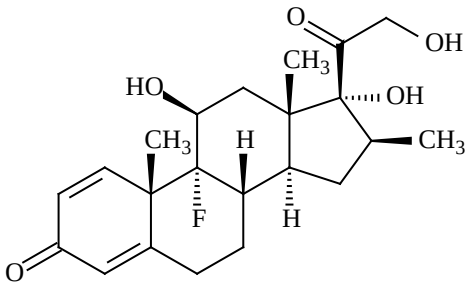
Около 0,080 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 10,46 мг бетагистина дигидрохлорида $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Бетаметазон	**ФС.2.1.0068.18**
Бетаметазон	
Betamethasonum	**Вводится впервые**

11β,17α,21-Тригидрокси-16β-метил-9α-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион



$C_{22}H_{29}FO_5$ М.м. 392,47

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % бетаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бетаметазона.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Бутанол, насыщенный водой – толуол – эфир 5:10:85.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10,0 мл смеси метанол – метиленхлорид 1:9.

Раствор сравнения. 10 мг стандартного образца бетаметазона растворяют в 10,0 мл смеси метанол – метиленхлорид 1:9.

Контрольный раствор. 10 мг стандартного образца бетаметазона и 10 мг стандартного образца дексаметазона растворяют в 10,0 мл смеси метанол – метиленхлорид 1:9.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения и контрольного раствора. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, и просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должна наблюдаться зона адсорбции по положению, интенсивности поглощения и величине соответствующая зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения. Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме контрольного раствора наблюдаются две зоны адсорбции, которые могут быть не полностью разделены.

3. Качественная реакция. К 2 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. В течение 5 мин должно появиться интенсивное красно-коричневое окрашивание. Раствор осторожно

выливают при перемешивании в 10 мл воды. Окрашивание должно исчезнуть и должен остаться прозрачный раствор.

Удельное вращение. От +118 до +126 в пересчете на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза А (ПФА). К 250 мл ацетонитрила прибавляют 700 мл воды, выдерживают до уравновешивания объёма и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. 63 мг субстанции растворяют в 25,0 мл смеси ацетонитрил – метанол (1:1).

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 2 мг стандартного образца бетаметазона и 2 мг стандартного образца метилпреднизолона растворяют в 100,0 мл ПФА.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	2,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–15	100	0	Изократический
15–40	100 → 0	0 → 100	Линейный градиент
40–41	0 → 100	100 → 0	Линейный градиент
41–46	100	0	Изократический

В течение не менее 30 мин колонку промывают ацетонитрилом, затем ПФА. В градиентном режиме хроматографируют смесь ацетонитрил –

метанол 1:1 (холостой опыт), испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Относительные времена удерживания соединений:
метилпреднизолон – около 0,92; бетаметазон – 1,0 (около 12,5 мин).

Пригодность хроматографической системы: На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками метилпреднизолона и бетаметазона должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- не более одного такого пика может превышать 0,5 площади пика бетаметазона на хроматограмме раствора сравнения А (более 0,5 %);

- сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика бетаметазона на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика бетаметазона на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1, доводят объем раствора ПФА до 100,0 мл и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона растворяют в 30 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1, доводят объем раствора ПФА до 100,0 мл и перемешивают.

В изократическом режиме при использовании ПФА не менее 5 раз хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Время хроматографирования – не менее чем 1,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора относительное стандартное отклонение площади пика бетаметазона должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание бетаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика бетаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика бетаметазона на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца бетаметазона, мг;

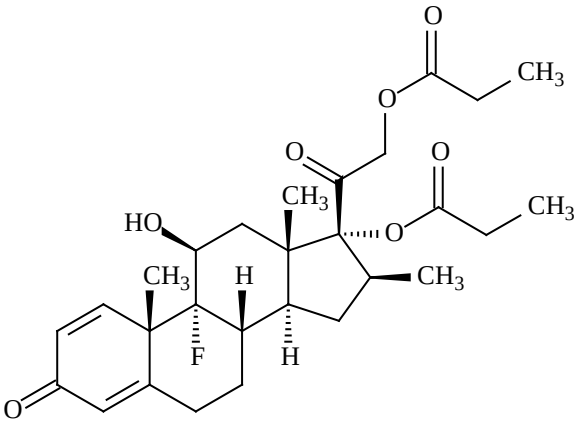
W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце бетаметазона, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

Бетаметазона дипропионат	**ФС.2.1.0069.18**
Бетаметазон	
Betamethasoni dipropionas	**Вводится впервые**

[11β-Гидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9α-фторпрегна-1,4-диен-17α,21-диил]дипропионат



$C_{28}H_{37}FO_7$ М.м. 504,6

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % бетаметазона дипропионата $C_{28}H_{37}FO_7$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бетаметазона дипропионата.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля 60 F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). К смеси 15 объёмов эфира и 77 объёмов метиленхлорида прибавляют смесь 12 объёмов воды и 80 объёмов метанола.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10,0 мл смеси метанол – метиленхлорид 2:8.

Раствор сравнения. 10 мг стандартного образца бетаметазон дипропионата растворяют в 10,0 мл смеси метанол – метиленхлорид 2:8.

Контрольный раствор. 10 мг стандартного образца бетаметазона дипропионата и 10 мг стандартного образца дезоксикортона ацетата растворяют в 10,0 мл смеси метанол - метиленхлорид 2:8.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения и контрольного раствора. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должна наблюдаться зона адсорбции, по положению, интенсивности поглощения и величине соответствующая зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения. Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме

контрольного раствора наблюдаются две полностью разделенные зоны адсорбции.

3. Качественная реакция. К 2 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. В течение 5 мин должно появиться интенсивное красно-коричневое окрашивание. Раствор осторожно выливают при перемешивании в 10 мл воды. Окрашивание должно исчезнуть и должен остаться прозрачный раствор.

Удельное вращение. От +84 до +88 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза. (ПФ). Вода - ацетонитрил 35:65.

Испытуемый раствор. 60 мг субстанции растворяют в 25,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 2 мг стандартного образца бетаметазона дипропионата и 2 мг стандартного образца беклометазона дипропионата растворяют в 25,0 мл ПФ.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура колонки	20 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Относительные времена удерживания соединений: бетаметазона дипропионат 1,0 (около 9 мин), беклометазона дипропионат около 1,19.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками бетаметазона дипропионата и беклометазона дипропионата должно быть не менее 2,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %),

- сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме раствора сравнения А.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях, испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 60 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл. 4,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Стандартный раствор. Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона дипропионата растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 50,0 мл. 4,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме стандартного раствора относительное стандартное отклонение площади пика бетаметазона дипропионата должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание бетаметазона дипропионата $C_{28}H_{37}FO_7$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика бетаметазона дипропионата на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца бетаметазона дипропионата, мг;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце бетаметазона дипропионата, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

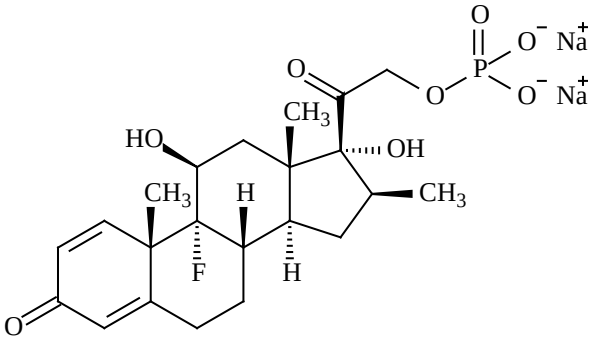
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Бетаметазона натрия фосфат **ФС.2.1.0070.18**

Бетаметазон

Betamethasoni natrii phosphas **Вводится впервые**

[11β,17α-Дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксо-9α-фторпрегна-1,4-диен-21-ил]фосфат динатрия



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ М.м. 516,4

Содержит не менее 96,0 % и не более 103,0 % бетаметазона натрия фосфата $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ в пересчете на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

*Очень гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бетаметазон натрий фосфата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец бетаметазон натрий фосфата растворяют в спирте 96 %, выпаривают на водяной бане досуха и регистрируют спектры сухих остатков.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля 60 F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная – вода - бутанол 20:20:60.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10,0 мл метанола.

Раствор сравнения. 10 мг стандартного образца бетаметазона натрия фосфата растворяют в 10,0 мл метанола.

Контрольный раствор. 5 мг стандартного образца бетаметазон натрия фосфата и 5 мг стандартного образца преднизолона натрия фосфата растворяют в 10,0 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения и контрольного раствора. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должна наблюдаться зона адсорбции по положению, интенсивности поглощения и величине

соответствующая зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения. Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме контрольного раствора наблюдаются две зоны адсорбции, которые могут быть не полностью разделены.

3. Качественная реакция. К 2 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. В течение 5 мин должно появиться интенсивное красно-коричневое окрашивание. Раствор осторожно выливают при перемешивании в 10 мл воды. Окрашивание должно исчезнуть и должен остаться прозрачный раствор.

4. Качественные реакции. К 40 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до появления белого дыма. По каплям прибавляют азотную кислоту и продолжают нагревание до тех пор, пока раствор не станет почти прозрачным, и охлаждают. Прибавляют 2 мл воды, нагревают до повторного появления белого дыма и охлаждают. Прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют раствор по красной лакмусовой бумаге разбавленным раствором аммиака. Полученный раствор дает характерные реакции на натрий и фосфаты.

****Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения B_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,5 до 9,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Удельное вращение. От +98 до +104 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза (ПФ). Смешивают 1,36 г калия дигидрофосфата и 0,60 г гексиламина, выдерживают в течение 10 мин, растворяют в 185 мл воды и смешивают с 65 мл ацетонитрила.

Испытуемый раствор. 60 мг субстанции растворяют в 25,0 мл ПФ.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 2 мг стандартного образца бетаметазона натрия фосфата и 2 мг стандартного образца дексаметазона натрия фосфата растворяют в 25 мл ПФ.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика

Колонку промывают ПФ не менее 45 мин.

Относительные времена удерживания соединений: бетаметазона фосфат – 1,0 (около 14 мин), дексаметазона фосфат – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы: На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (*R*) между пиками бетаметазона фосфата и дексаметазона фосфата должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %), при этом площадь пика только одной примеси

может превышать площадь пика бетаметазона фосфата на хроматограмме раствора сравнения (более 1,0 %);

- сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика бетаметазон фосфата на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади пика бетаметазон фосфата на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Неорганические фосфаты. Не более 1 %. 50 мг субстанции растворяют в воде и доводят объём водой до 100,0 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива, перемешивают и выдерживают 5 мин. Появляющееся жёлтое окрашивание не должно превышать окрашивание стандартного раствора, приготовленного таким же образом с использованием 10 мл стандартного раствора фосфата 0,0005 %.

Вода. Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 60 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл. 4,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Стандартный раствор. Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца бетаметазона натрия фосфата растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл. 4,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме стандартного раствора относительное стандартное отклонение площади пика бетаметазон фосфата должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание бетаметазона натрия фосфата $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика бетаметазона натрия фосфата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика бетаметазона натрия фосфата на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца бетаметазона натрия фосфата, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце бетаметазона натрия фосфата, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

*Приводится для информации.

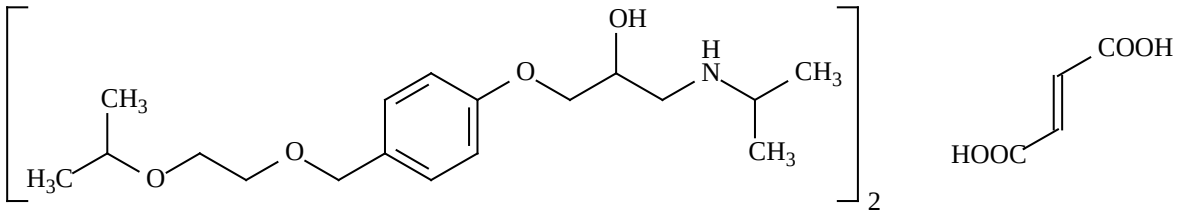
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Бисопролола фумарат **ФС.2.1.0071.18**

Бисопролол

Bisoprololi fumaras **Вводится впервые**

(2*RS*)-3-[(Пропан-2-ил)амино]-1-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метил)фенокси]пропан-2-ола (*E*)-бутендиоат (2:1)



$(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ М.м. 767,0

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % бисопролола фумарата $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. *Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм**.**

Растворимость. Очень легко или легко растворим в воде, легко растворим или растворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бисопролола фумарата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальном объёме метанола,

выпаривают досуха, сушат при остаточном давлении 0,7 кПа и температуре 60 °С и записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 222±2 нм.

Температура плавления. От 101 до 105 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Удельное вращение. От –2 до +2 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза А (ПФА). 5,8 мл фосфорной кислоты концентрированной доводят водой до 1,0 л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 5,8 мл фосфорной кислоты концентрированной доводят ацетонитрилом до 1,0 л.

Растворитель. Вода для хроматографии—ацетонитрил 80:20.

Испытуемый раствор. Около 50 мг субстанции растворяют в растворителе и доводят объём растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят растворителем до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят растворителем до 20,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 5,0 мг пропранолола гидрохлорида растворяют в 10,0 мл испытуемого раствора.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	20 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–4	95	5	Изократический
4–8	95→80	5→20	Линейный градиент
8–15	80	20	Изократический
15–34	80→20	20→80	Линейный градиент
34–36	20	80	Изократический
36–44	95	5	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками бисопролола и пропранолола должно быть не менее 4;

– *фактор асимметрии* пика (A_S) бисопролола должен быть не более 2,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика бисопролола должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь пика бисопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), а также пики растворителя и фумаровой кислоты.

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

1. Бисопролола фумарат. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты 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 38,35 мг бисопролола фумарата $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$.

2. Фумаровая кислота. От 14,8 % до 15,4 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл этанола, прибавляют 8 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида, перемешивают в течение 2 мин и титруют 0,1 М раствором

тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 5,804 мг фумаровой кислоты $C_4H_4O_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

Борная кислота **ФС.2.2.0002.15**

Борная кислота

Acidum boricum

Ортоборная кислота

H_3BO_3 М.м. 61,83

Содержит не менее 99,0 % борной кислоты H_3BO_3.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок, бесцветные блестящие, жирные на ощупь пластинки или белые или почти белые кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде и глицерине 85 %, растворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. 3,3 г субстанции растворяют в 80 мл кипящей воды. Раствор охлаждают и доводят объём раствора до 100 мл водой, свободной от углерода диоксида. К 10 мл полученного раствора, прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного; должно появиться красно-оранжевое окрашивание.

2. Качественная реакция. 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл кипящего спирта 96 %. К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. При зажигании смесь должна гореть пламенем, окаймленным зелёным цветом.

pH. От 3,8 до 4,8 (3,3 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Сульфаты. Не более 0,045 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 9 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл) и 1 мл воды. 5,0 г субстанции растворяют в 20 мл кипящей воды. Раствор охлаждают, доводят объём раствора водой до 25 мл и фильтруют. 1 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0015 % (ОФС «Тяжелые металлы»). Определение проводят с эталонным раствором, содержащим 3 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 7 мл воды. 5 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты», доводят водой до 10 мл.

Органические примеси. Субстанция не должна темнеть при прокаливании при красном калении.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

К около 1 г (точная навеска) субстанции прибавляют 100 мл 20 % раствора маннита, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида, нагревают до полного растворения, охлаждают и титруют 1 М раствором натрия гидроксида с тем же индикатором до появления неисчезающего розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 61,83 мг борной кислоты H_3BO_3.

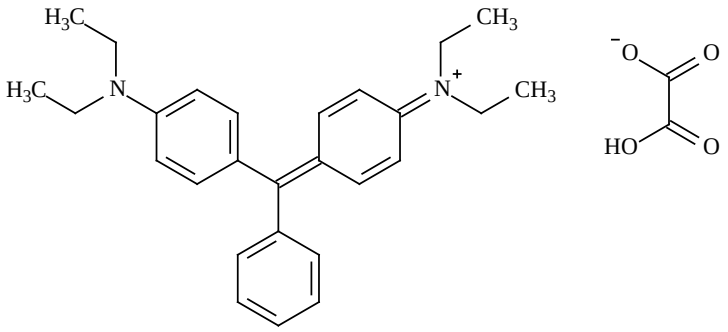
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Бриллиантовый зелёный **ФС.2.1.0008.15**

Бриллиантовый зелёный

Viride nitens

4-{[4-(Диэтиламино)фенил](фенил)метилен}-*N*,*N*-диэтилциклогекса-2,5-диен-1-иминия гидрооксалат



$C_{29}H_{34}N_2O_4$ М.м. 474,6

Содержит не менее 99,0 % бриллиантового зелёного $C_{29}H_{34}N_2O_4$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Зеленовато-золотистые комочки или золотисто-зелёный порошок.

Растворимость. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. При прибавлении к 0,2 % раствору субстанции хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % должно наблюдаться оранжевое окрашивание.

2. Качественная реакция. При прибавлении к 0,2 % раствору субстанции 10 % раствора натрия гидроксида должно наблюдаться образование бледно-зелёного осадка.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Сульфатную золу, полученную в испытании «Сульфатная зола», обрабатывают при нагревании на сетке 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата, нейтрализованного 10 % раствором натрия гидроксида, прибавляют 5 мл воды и фильтруют в пробирку через беззольный фильтр, предварительно промытый 1 % раствором уксусной кислоты, а затем горячей водой. Тигель и фильтр промывают 15 мл воды, пропуская ее через тот же фильтр в ту же пробирку. Для определения 5 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Мышьяк. Не более 0,0004 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,125 г субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 60 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16 %, 25,0 мл 0,05 М раствора йода, взбалтывают и доводят

объём раствора водой до метки. Раствор отстаивают до получения прозрачного верхнего слоя (в течение 20–60 мин), затем быстро фильтруют через вату, отбрасывая первые 10–15 мл фильтрата. 50,0 мл полученного фильтрата титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 4 капли 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 5,933 мг бриллиантового зелёного $C_{29}H_{34}N_2O_4$.

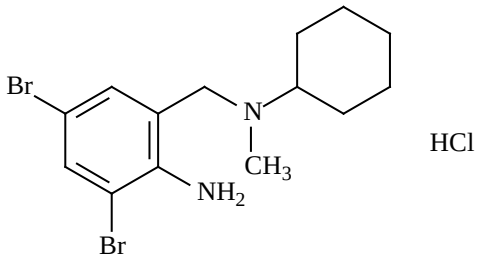
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Бромгексина гидрохлорид **ФС.2.1.0009.15**

Бромгексин

Bromhexini hydrochloridum

2,4-Дибром-6-{[метил(циклогексил)амино]метил}анилина гидрохлорид



$C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ М.м. 412,6

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % бромгексина гидрохлорида $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом*.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бромгексина гидрохлорида.

2. Качественная реакция. К 25 мг субстанции прибавляют смесь 0,6 мл серной кислоты разведенной 16 % и 50 мл воды, растворяют, прибавляют

2 мл метиленхлорида, 5 мл 5 % раствора хлорамина, встряхивают и оставляют до разделения слоев; в нижнем слое должно появиться коричнево-желтое окрашивание.

3. Качественная реакция. К 1 мг субстанции прибавляют 3 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, растворяют. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

4. Качественная реакция. К 20 мг субстанции прибавляют 1 мл метанола, растворяют, прибавляют 1 мл воды и перемешивают. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Буферный раствор. В 900 мл воды растворяют 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят pH до 7,0±0,1 раствором триэтиламина и доводят объём раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 80:20.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. К 5 мг 2-Амино-*N*-метил-*N*-циклогексилбензиламин (примесь С) прибавляют 9 мл метанола, растворяют и прибавляют 1 мл испытуемого раствора.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм;

Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 248 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками бромгексина и примеси С должно быть не менее 12,0.

Относительное время удерживания соединений. Бромгексин – 1 (около 11 мин), примесь С – около 0,4.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика только одной примеси не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл спирта 96 %, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

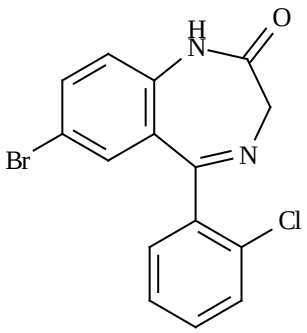
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,26 мг бромгексина гидрохлорида $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

* Приводится для информации.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	**ФС.2.1.0072.18**
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	**Взамен ГФ XII, ч.1,**
Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepinum	**ФС 42-0285-07**

7-Бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H*-[1,4]бензодиазепин-2-он



$C_{15}H_{10}BrClN_2O$ М.м. 349,61

Содержит не менее 99,0 % бромдигидрохлорфенилбензодиазепина $C_{15}H_{10}BrClN_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Приложение).

2. Спектрофотометрия. 10 мг субстанции растворяют в спирте 96 % и доводят спиртом 96 % до 50,0 мл (раствор А). 1,0 мл раствора А разбавляют

спиртом 96 % до 50,0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен, так же, как и спектр аналогичного раствора стандартного образца, иметь максимум при 231 нм.

3. Спектрофотометрия. 1,0 мл раствора А доводят спиртом 96 % до 10,0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 300 до 350 нм должен, так же, как и спектр аналогичного раствора стандартного образца, иметь максимум при 320 нм.

4. Качественная реакция. 20 мг субстанции кипятят с 10 мл раствора натрия гидроксида в течение 10 мин. Выделяющийся аммиак идентифицируют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги. Полученный раствор подкисляют хлористоводородной кислотой и фильтруют. Раствор дает характерную реакцию А на бромиды.

Температура плавления. От 225 до 230 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл хлороформа должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат – гексан – муравьиная кислота безводная 60:20:4.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 1 мл ацетона.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетоном до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетоном до 20,0 мл.

На линию пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора,

20 мкл (0,2 мкг) и 10 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения, содержащего 0,1 мкг субстанции четко видна зона адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, содержащего 0,2 мкг субстанции (не более 0,1 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 0,2 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 35 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 1 мг/мл в спирте 96 %, а затем разбавляют его не менее чем в 600 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 20 мл уксусного ангидрида и 2 мл муравьиной кислоты и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,96 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепина $C_{15}H_{10}BrClN_2O$.

Хранение. В защищённом от света месте.

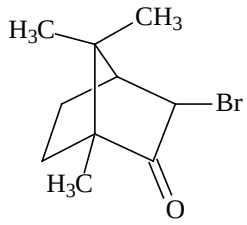
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Бромкамфора **ФС.2.1.0073.18**

Бромкамфора

Bromcamphora **Взамен ГФ X, ст. 110**

3-Бром-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он



$C_{10}H_{15}BrO$ М.м. 231,13

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % бромкамфоры $C_{10}H_{15}BrO$.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок со специфическим запахом, слёживается при хранении.

Растворимость. Легко растворим в спирте и хлороформе, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

Подлинность. *Качественная реакция.* 0,1 г субстанции растворяют в 3 мл спирта, прибавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и 0,3 г порошка цинка. Смесь кипятят в течение 1-2 мин и после охлаждения фильтруют; фильтрат дает характерную реакцию А на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 74 до 76 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность или щелочность. 1 г субстанции взбалтывают в течение 1 мин с 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и фильтруют. К 5 мл полученного фильтрата прибавляют 1 каплю 0,1 % спиртового раствора метилового красного; появившееся желтое окрашивание должно перейти в розовое от прибавления не более 50 мкл 0,05 М раствора хлористоводородной кислоты.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Около 2,0 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в циклогексане и доводят объём тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. Около 10 мг (точная навеска) камфоры помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в циклогексане и доводят объём тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения Б. 0,2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора раствором сравнения А до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана, 0,25 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ-носитель	гелий для хроматографии или азот для хроматографии;
Скорость потока газа-носителя	10 $см^3$/мин;
Скорость потока водорода	30 $см^3$/мин;
Скорость потока воздуха	300 $см^3$/мин;
Объем пробы	1,0 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С	Скорость, °С/мин	Примечание
Колонка	0–5	80	–	Изотермический
	5–7	80→170	45	Линейный градиент
	7–31,2	170	–	Изотермический
Инжектор		200		
Детектор		220		

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями.

На хроматограмме раствора сравнения Б

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику камфоры, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика (A_S) камфоры должен быть не более 2,0;

- *разрешение (R)* между пиками камфоры и бромкамфоры должно быть не менее 3.

Относительные времена удерживания соединений. Бромкамфора – 1 (около 7,4 мин); камфора – около 0,7.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика камфоры должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более трёхкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Галогениды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Кислотность или щелочность».

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 95 % в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл свежеприготовленного 30 % раствора калия гидроксида, 2 капли 10 % раствора меди(II) сульфата и 2 г порошка цинка. Колбу соединяют с обратным холодильником и оставляют на 30-40 мин. Затем содержимое колбы кипятят на водяной бане в течение 30 мин. Кипячение прекращают, холодильник промывают 5 мл спирта 95 % и смесь снова кипятят в течение 5 мин.

После охлаждения жидкость сливают с осадка в мерную колбу вместимостью 100 мл, осадок переносят на фильтр и промывают небольшими порциями воды в ту же мерную колбу до полного извлечения бромида, и доводят водой до метки. Полученный раствор фильтруют в сухую колбу, отбрасывая первые 10-15 мл фильтрата. К 10 мл фильтрата прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 5 капель 30 % раствора железа(III) аммония сульфата, 0,1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата и

титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до исчезновения красноватого окрашивания.

Из объема 0,1 М раствора серебра нитрата, израсходованного на титрование, вычитают 0,1 мл (количество прибавленного 0,1 М раствора аммония тиоцианата) и полученную разность пересчитывают на бромкамфору.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 23,11 мг бромкамфоры $C_{10}H_{15}BrO$.

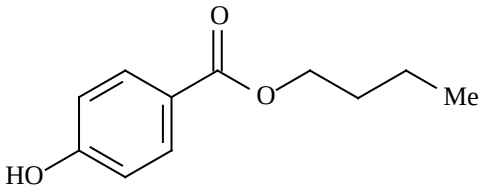
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

Бутилпарагидроксибензоат **ФС.2.1.0010.15**

Бутилпарагидроксибензоат

Butylis parahydroxybenzoas

Бутил(4-гидроксибензоат)



$C_{11}H_{14}O_3$ М.м. 194,23

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % бутилпарагидроксибензоата $C_{11}H_{14}O_3$.

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

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 % и ацетоне, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бутилпарагидроксибензоата.

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, полученной в испытании «Родственные примеси», по положению, интенсивности поглощения и

величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б бутилпарагидроксибензоата.

Температура плавления. От 68 до 71 °С (ОФС «Температура плавления»). Субстанцию предварительно сушат в вакууме в эксикаторе над силикагелем безводным в течение 24 ч.

Кислотность. 0,2 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл воды и 0,1 мл 0,05 % раствора бромкрезолового зелёного. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 1:30:70.

Испытуемый раствор А. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца бутилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 10 мг пропилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора А (20 мкг), испытуемого раствора Б (2 мкг), раствора сравнения А (0,1 мкг), раствора сравнения Б (2 мкг) и раствора сравнения В (2 мкг; 2 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В четко обнаруживаются 2 зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А, кроме основной зоны адсорбции, не должно быть зон адсорбции, по величине и интенсивности поглощения превышающих основную зону адсорбции (не более 0,5 %).

Зона адсорбции на линии старта не учитывается.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, нагревают полученный раствор с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 ч и охлаждают. Холодильник промывают 5 мл воды, прибавляя их к охлажденному раствору. Избыток щелочи титруют 0,5 М раствором серной кислоты. Конечную точку титрования определяют

потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 194,2 мг бутилпарагидроксибензоата $C_{11}H_{14}O_3$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке.

Вазелин **ФС.2.2.0003.15**

Вазелин

Vaselinum

Описание. Однородная мазеобразная масса без запаха от белого до желтого цвета.

Подлинность. При намазывании на стеклянную пластинку образует ровную, несползающую пленку. При расплавлении дает прозрачную жидкость со слабым запахом парафина или нефти.

Растворимость. Умеренно растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде, спирте 96 %. Смешивается с жирными маслами.

Температура плавления. От 38 до 60 °С (ОФС «Температура плавления», метод 4).

Кинематическая вязкость. Не менее 16 сСт при температуре 60 °С (ОФС «Вязкость»).

Плотность. От 0,815 до 0,880 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 2).

Кислотность или щелочность. 5 г субстанции расплавляют на водяной бане, тщательно перемешивают в течение 2 мин с 75 мл воды, предварительно подогретой до температуры 80 – 95 °С. Смесь охлаждают и фильтруют. К 60 мл фильтрата прибавляют 0,25 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида или 0,2 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Сернистые соединения. К 3 г субстанции прибавляют 2 капли раствора свинца(II) ацетата основного, 2 мл спирта 96 % и нагревают при

частом взбалтывании на водяной бане при температуре 70 °С в течение 10 мин. Смесь не должна темнеть.

Органические примеси. В фарфоровой чашке тщательно смешивают 3 г субстанции с 6 мл серной кислоты концентрированной; через 30 мин может появиться бурое, но не черное окрашивание.

Кислотное число. Не более 0,1 (ОФС «Кислотное число»).

Жиры и смолы. 10 г субстанции кипятят с 50 мл 20 % раствора натрия гидроксида в течение 30 мин при частом взбалтывании. Отделяют нижний (водный) слой, охлаждают и подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной 8,3 %; не должно быть ни помутнения, ни осадка.

Восстанавливающие вещества. Определение проводят в субстанциях, используемых для приготовления глазных мазей.

К 1 г субстанции прибавляют 5 мл воды, 2 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата, нагревают при взбалтывании на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Окраска водного слоя должна оставаться розовой.

Общая зола. Не более 0,05 % (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

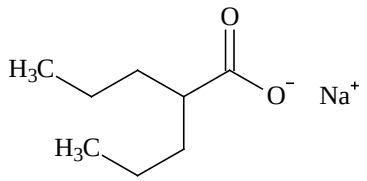
Хранение. В защищённом от света месте.

Вальпроат натрия **ФС.2.1.0074.18**

Вальпроевая кислота

Natrii valproas **Взамен ВФС 42-1858-88**

2-Пропилпентаноат натрия



$C_8H_{15}NaO_2$ М.м. 166,19

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения соответствует спектру стандартного образца вальпроата натрия.

2. Качественная реакция. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 4 г субстанции в 20 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щелочность. 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,25 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида или 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. 0,10 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в смеси муравьиная кислота – метилацетат 1:1 и доводят объём той же смесью до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью муравьиная кислота – метилацетат 1:1 до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора смесью муравьиная кислота – метилацетат 1:1 до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 2,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мкл *н*-валериановой кислоты и доводят объём раствора смесью муравьиная кислота – метилацетат 1:1 до 10 метки.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м×3 мм, упакованная силикагелем для хроматографии с размером частиц 150–180 мкм;
Неподвижная фаза	диэтиленгликолевый эфир адипиновой кислоты (5%), фосфорная кислота (1 %);
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий;

Линейная скорость	около 5 мл/мин (время удерживания пика вальпроевой кислоты должно быть около 7 мин);	
Объем пробы	2 мкл;	
Температура	Колонка	150 °С;
	Инжектор	200 °С;
	Детектор	250 °С;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.	

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы порядок выхода пиков: *н*-валериановая кислота, вальпроевая кислота.

Пригодность хроматографической системы. Разрешение (*R*) между пиками н-валериановой кислоты и вальпроевой кислоты должно быть не менее 5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать 0,2 площади пика вальпроевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %);

– сумма площадей пиков примесей не должна превышать площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика вальпроевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (0,05%).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,25 г субстанции растворяют в 24 мл воды, прибавляют 1 мл азотной кислоты, перемешивают и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,52 г (точная навеска) субстанции растворяют в 80 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,62 мг $C_8H_{15}NaO_2$

Хранение. В защищенном от света месте.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Вальпроат натрия, гранулы с пролонгированным высвобождением	**ФС.3.1.0010.18**
Вальпроевая кислота, гранулы с пролонгированным высвобождением	
Natrii valproatis granulae prolongatae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вальпроат натрия, гранулы с пролонгированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Гранулы».

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Навеску порошка растертых гранул, содержащую 0,5 г вальпроата натрия, встряхивают с 10 мл воды и центрифугируют. К 5 мл надосадочной жидкости прибавляют 2 М раствор серной кислоты до кислой реакции среды, встряхивают с 25 мл дихлорметана и промывают органический слой с помощью 5 мл воды. Встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного, фильтруют и упаривают до удаления слоя дихлорметана. ИК-спектр полученного остатка, снятый в виде тонкой пленки, в области от 4000 $см^{-1}$ до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца вальпроевой кислоты, снятому в аналогичных условиях.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

3. Качественная реакция. Навеску порошка растертых гранул, содержащую 0,25 г вальпроата натрия, встряхивают с 5 мл воды и центрифугируют. К надосадочной жидкости прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

Размер гранул. Определение проводят в соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

Потеря в массе при высушивании. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,5 г вальпроата натрия, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и осторожно нагревают колбу при постоянном перемешивании до расплавления основы. Смесь охлаждают до затвердевания основы и фильтруют. Полученный фильтрат помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл 16 % разведённой серной кислоты и экстрагируют дихлорметаном два раза по 30 мл. Объединённые экстракты промывают 10 мл воды и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. К остатку прибавляют 50 мл гептана, перемешивают и упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг стандартного образца вальпроевой кислоты и 12 мг стандартного образца 2-изопропилвалериановой кислоты, растворяют в гептане и доводят объём тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20000 2-нитротерефталата с толщиной плёнки 0,5 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Линейная скорость	8 мл/мин;
Объем пробы	1 мкл;

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–5	80
	5–15	80–150
	15–28,3	150–190
	28,3–30	190
Инжектор		220
Детектор		220

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками вальпроевой кислоты и 2-изопропилвалериановой кислоты должно быть не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

- суммарная площадь всех пиков примесей не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

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

Однородность дозирования. Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Содержимое одного пакетика помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 80 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора pH 6,8 и нагревают колбу при температуре 75 °С при перемешивании с магнитной мешалкой до полного распада гранул. Содержимое колбы охлаждают, извлекают магнитную мешалку, доводят объем смеси 0,05 М фосфатным буферным раствором pH 6,8 до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации вальпроата натрия около 0,33 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Содержание вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в одном пакетике в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P \cdot 200 \cdot F}{S_0 \cdot 200 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 5}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одном пакетике, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,8. 6,806 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 960 мл воды, прибавляют 22 мл 1 М раствора калия гидроксида, доводят pH раствора 1 М раствором калия гидроксида или фосфорной кислотой до значения 6,8 ± 0,1 и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – вода – фосфорная кислота 35:65,8:0,2.

Растворитель. Метанол – вода 1:1.

Испытуемый раствор. Определяют среднюю массу содержимого одного пакетика в соответствии с ОФС. Точную навеску гранул, содержащую около 0,33 г вальпроата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 80 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора pH 6,8 и нагревают колбу при температуре 75 °С при перемешивании с магнитной мешалкой до распада гранул. Содержимое колбы охлаждают, извлекают магнитную мешалку, доводят объем смеси 0,05 М фосфатным буферным раствором pH 6,8 до метки и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор. Около 0,33 г (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 70 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора pH 6,8, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора 0,05 М фосфатным буферным раствором pH 6,8 до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель гексилсилильный для хроматографии (С6), 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* пика вальпроевой кислоты должен быть не более 1,2;

- *относительное стандартное отклонение* пика вальпроевой кислоты должно быть не более 2,0 %.

Содержание вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P \cdot 200 \cdot 50 \cdot G}{S_0 \cdot 200 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых гранул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

G – средняя масса содержимого одного пакетика, мг;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одном пакетике, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Вальпроат натрия, капли для приема внутрь **ФС.3.1.0011.18**

Вальпроевая кислота, капли для приема внутрь

Natrii valproatis guttae ad usum internum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вальпроат натрия, капли для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

Описание. Бесцветный или слегка окрашенный раствор.

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Качественная реакция. К объему препарата, содержащему 50 мг вальпроата натрия, прибавляют воду до получения объема 10 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

3. Качественная реакция. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Объём препарата, содержащий около 0,5 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку вместимостью 250 мл. Прибавляют 5 мл 16 % разведённой серной кислоты и экстрагируют гептаном три раза по 20 мл. К объединённым экстрактам прибавляют 1 г безводного сульфата натрия, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. К остатку прибавляют 50 мл гептана, раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг стандартного образца вальпроевой кислоты и 12 мг стандартного образца 2-изопропилвалериановой кислоты, растворяют в гептане и доводят объём тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20000 2-нитротерефталата с толщиной плёнки 0,5 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Линейная скорость	8 мл/мин;
Объем пробы	1 мкл;

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–5	80
	5–15	80–150
	15–28,3	150–190
	28,3–30	190
Инжектор		220
Детектор		220

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками вальпроевой кислоты и 2-изопропилвалериановой кислоты должно быть не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

- суммарная площадь всех пиков примесей не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

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

Извлекаемый объем. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

pH. От 7,0 до 9,4 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). 0,05 М раствор калия дигидрофосфата – метанол 35:65. Доводят раствор фосфорной кислотой разведенной 10 % до значения pH 5,0.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 0,16 г вальпроата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 0,16 г (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15 мл ПФ, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания вальпроевой кислоты.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание вальпроата натрия в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot 50 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

L – заявленное количество вальпроата натрия в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Вальпроат натрия, сироп	**ФС.3.1.0012.18**
Вальпроевая кислота, сироп	
Natrii valproatis sirupus	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вальпроат натрия, сироп. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Сиропы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

Описание. Бесцветная или слегка окрашенная прозрачная жидкость вязкой консистенции с характерным запахом.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. К объёму препарата, соответствующему 0,5 г вальпроата натрия прибавляют 2 М раствор серной кислоты до кислой реакции среды, встряхивают с 25 мл дихлорметана и промывают органический слой с помощью 5 мл воды. Встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного, фильтруют и упаривают до удаления слоя дихлорметана. ИК-спектр полученного остатка, снятый в виде тонкой пленки, в области от 4000 $см^{-1}$ до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца вальпроевой кислоты, снятому в аналогичных условиях.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

3. Качественная реакция. К объему препарата, содержащему 50 мг вальпроата натрия, прибавляют воду до получения объема 10 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Объём препарата, содержащий около 0,5 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку вместимостью 250 мл. Прибавляют 5 мл 16 % разведённой серной кислоты и экстрагируют гептаном три раза по 20 мл. К объединённым экстрактам прибавляют 1 г безводного сульфата натрия, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. К остатку прибавляют 50 мл гептана, раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг стандартного образца вальпроевой кислоты и 12 мг стандартного образца 2-изопропилвалериановой кислоты, растворяют в гептане и доводят объём тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20000 2-нитротерефталата с толщиной плёнки 0,5 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Линейная скорость	8 мл/мин;
Объем пробы	1 мкл;

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–5	80
	5–15	80–150
	15–28,3	150–190
	28,3–30	190
Инжектор		220
Детектор		220

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками вальпроевой кислоты и 2-изопропилвалериановой кислоты должно быть не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

- суммарная площадь всех пиков примесей не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

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

Плотность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Плотность».

Извлекаемый объем. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

pH. От 6,5 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). 0,05 М раствор калия дигидрофосфата – метанол 35:65. Доводят pH полученного раствора до значения 5,0 фосфорной кислотой разведенной 10 %.

Испытуемый раствор. Объем препарата, содержащий около 0,16 г вальпроата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 0,16 г (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания вальпроевой кислоты.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание вальпроата натрия в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot 50 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

L – заявленное количество вальпроата натрия в препарате, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Вальпроат натрия, таблетки **ФС.3.1.0013.18**

Вальпроевая кислота, таблетки

Natrii valproatis tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вальпроат натрия, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,5 г вальпроата натрия, встряхивают с 10 мл воды и центрифугируют. К 5 мл надосадочной жидкости прибавляют 2 М раствор серной кислоты до кислой реакции среды, встряхивают с 25 мл дихлорметана и промывают органический слой с помощью 5 мл воды. Встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного, фильтруют и упаривают до удаления слоя дихлорметана. ИК-спектр полученного остатка, снятый в виде тонкой пленки, в области от 4000 $см^{-1}$ до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца вальпроевой кислоты, снятому в аналогичных условиях.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика вальпроата натрия на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение. Таблетки с пролонгированным высвобождением»).

3. Качественная реакция. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую 0,25 г вальпроата натрия, встряхивают с 5 мл воды и центрифугируют. К надосадочной жидкости прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата и нагревают на водяной бане; должен образоваться фиолетовый осадок.

Растворение. *1. Таблетки*. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,8;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

0,05 М буферный раствор pH 6,8. 250 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата и 118 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,0 (1) – ацетонитрил 45:55.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат разводят средой растворения до концентрации вальпроата натрия около 0,02 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания вальпроевой кислоты.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Количество вальпроата натрия, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 900 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot F \cdot 100 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 9}{S_0 \cdot L \cdot F \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

2. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

3. Таблетки с пролонгированным высвобождением. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,5 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку вместимостью 250 мл и диспергируют в 10 мл воды. Прибавляют 5 мл 16 % разведённой серной кислоты и экстрагируют гептаном три раза по 20 мл. К объединённым экстрактам прибавляют 1 г безводного сульфата натрия, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. К остатку прибавляют 50 мл гептана, раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг стандартного образца вальпроевой кислоты и 12 мг стандартного образца 2-изопропилвалериановой кислоты, растворяют в гептане и доводят объём тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20000 2-нитротерефталата с толщиной плёнки 0,5 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Линейная скорость	8 мл/мин;
Объем пробы	1 мкл;

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–5	80
	5–15	80–150
	15–28,3	150–190
	28,3–30	190
Инжектор		220
Детектор		220

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками вальпроевой кислоты и 2-изопропилвалериановой кислоты должно быть не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

- суммарная площадь всех пиков примесей не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или способ 2). При использовании способа 1 определение проводят в условиях испытания «Количественное определение».

1. Таблетки

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл спирта 95 %, встряхивают до полного распада таблетки и фильтруют через предварительно промытый горячей водой плотный бумажный фильтр. Промывают колбу и фильтр

3 раза порциями спирта 95 % по 10 мл каждая и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до желто-зеленого окрашивания (индикатор – 0,5 мл 0,1 % раствора бромфенолового синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 16,62 мг вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

2. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, встряхивают до полного распада таблетки, прибавляют 5 мл 16 % разведённой серной кислоты и экстрагируют гептаном три раза по 20 мл. К объединённым экстрактам прибавляют 1 г безводного сульфата натрия, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. К остатку прибавляют 50 мл гептана, раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Содержание вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – отношение площади пика вальпроевой кислоты к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – отношение площади пика вальпроевой кислоты к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одной таблетке, мг.

3. Таблетки с пролонгированным высвобождением

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила и перемешивают в течение 5 мин. К полученному раствору прибавляют 70 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8, перемешивают на магнитной мешалке до полного распада таблетки и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 6,8 до метки и фильтруют через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор разводят до концентрации вальпроата натрия около 0,5 мг/мл.

Содержание вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 25}{S_0 \cdot 50 \cdot L \cdot 5 \cdot F} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10}{S_0 \cdot L \cdot F}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. *1. Таблетки*. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,12 г вальпроата натрия, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл спирта 95 %, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют через предварительно промытый горячей водой плотный

бумажный фильтр. Промывают колбу и фильтр 3 раза порциями спирта 95 % по 5 мл каждая и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до желто-зеленого окрашивания (индикатор – 0,5 мл 0,1 % раствора бромфенолового синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 16,62 мг вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$.

2. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Определение проводят методом ГХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Раствор внутреннего стандарта. Около 0,1 г (точная навеска) октановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, встряхивают до полного распада таблетки, прибавляют 5 мл 16 % разведённой серной кислоты и экстрагируют гептаном три раза по 20 мл. К объединённым экстрактам прибавляют 1 г безводного сульфата натрия, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Полученный фильтрат упаривают в вакууме при 35±5 °С до прекращения отгона. К остатку прибавляют 50 мл гептана, раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора гептаном до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора гептаном до метки.

Контрольный раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г вальпроата натрия, помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, встряхивают, прибавляют 2 мл 2 М раствора серной кислоты и встряхивают с тремя порциями дихлорметана по 20 мл каждая. Промывают объединенные

дихлорметановые экстракты с помощью 10 мл воды, встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного, фильтруют и промывают фильтр с помощью 20 мл дихлорметана. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора дихлорметаном до метки.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, встряхивают, прибавляют 2 мл 2 М раствора серной кислоты и поочередно встряхивают с тремя порциями дихлорметана по 20 мл каждая. Промывают объединенные дихлорметановые экстракты с помощью 10 мл воды, встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного, фильтруют и промывают фильтр с помощью 20 мл дихлорметана. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора дихлорметаном до метки.

Хроматографируют стандартный раствор, контрольный раствор и испытуемый раствор.

Содержание вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – отношение площади пика вальпроевой кислоты к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – отношение площади пика вальпроевой кислоты к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одной таблетке, мг.

3. Таблетки с пролонгированным высвобождением. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Фосфатный буферный раствор pH 2,3. 4,68 г натрия фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды, доводят значение pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,3 ± 0,05, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 2,3 – ацетонитрил 63:37.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,25 г вальпроата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила и перемешивают в течение 5 мин. К полученному раствору прибавляют 70 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8, перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 6,8 до метки и фильтруют через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца вальпроата натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Хроматографические условия

Колонка	7,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 3,5 мкм;
Температура колонки	40 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	50 мкл;

Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания вальпроевой кислоты.

Хроматографируют стандартный раствор.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют с помощью ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику вальпроата натрия, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика вальпроевой кислоты должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика вальпроевой кислоты должно быть не более 2 %.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание вальпроата натрия $C_8H_{15}NaO_2$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 25 \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 10}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроата натрия, мг;

P – содержание вальпроата натрия в стандартном образце вальпроата натрия, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество вальпроата натрия в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Вальпроевая кислота, капсулы	**ФС.3.1.0014.18**
Вальпроевая кислота, капсулы	
Acidi valproici capsulae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вальпроевая кислота, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вальпроевой кислоты $C_8H_{16}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

Подлинность

1. Качественная реакция. Навеску порошка содержимого капсул, содержащую 0,25 г вальпроевой кислоты, встряхивают с 5 мл воды и центрифугируют. К надосадочной жидкости прибавляют прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта(II) нитрата; должен образоваться фиолетовый осадок, растворимый в дихлорметане.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	буферный раствор pH 7,5;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;
Время растворения:	60 мин.

Буферный раствор pH 7,5. 5,99 г натрия дигидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 250 мл воды, прибавляют 77 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и 500 мл воды. Доводят pH раствора 5 М раствором натрия гидроксида до значения 7,5 ± 0,05 и доводят объем раствора водой до метки. 5,0 г натрия додецилсульфата растворяют в 1 л полученного раствора.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу (в случае дозировок менее 300 мг используют объединенную пробу из нескольких капсул, содержащую не менее 300 мг вальпроевой кислоты). Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации вальпроевой кислоты около 0,3 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца вальпроевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Количество вальпроевой кислоты, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 18}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме

испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроевой кислоты, мг;

P – содержание вальпроевой кислоты в стандартном образце вальпроевой кислоты, %;

L – заявленное количество вальпроевой кислоты в капсуле (капсулах), мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 85 % (Q) вальпроевой кислоты $C_8H_{16}O_2$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. 20,0 мг октановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 20,0 мг октановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в дихлорметане и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Контрольный раствор. Навеску содержимого капсул, содержащую 0,5 г вальпроевой кислоты, помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл воды, встряхивают, прибавляют 2 мл 2 М раствора серной кислоты и поочередно встряхивают с тремя порциями дихлорметана по 20 мл каждая. Промывают объединенные дихлорметановые экстракты с помощью 10 мл воды, встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного и фильтруют через бумажный фильтр. Фильтрат упаривают с использованием роторного испарителя при температуре не выше 30 °С досуха, сухой остаток количественно переносят с помощью дихлорметана в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Навеску содержимого капсул, содержащую около 0,5 г вальпроевой кислоты, помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл раствора внутреннего стандарта, встряхивают, прибавляют 2 мл 2 М раствора серной кислоты и поочередно встряхивают с тремя порциями дихлорметана по 20 мл каждая. Промывают объединенные дихлорметановые экстракты с помощью 10 мл воды, встряхивают с 1 г натрия сульфата безводного и фильтруют. Фильтрат упаривают с использованием роторного испарителя при температуре не выше 30 °С досуха, сухой остаток количественно переносят с помощью дихлорметана в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20000 2-нитротерефталата с толщиной плёнки 0,5 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Линейная скорость	8 мл/мин;
Объем пробы	1 мкл;

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–5	80
	5–15	80–150
	15–28,3	150–190
	28,3–30	190
Инжектор		220
Детектор		220

Хроматографируют раствор сравнения, контрольный раствор и испытуемый раствор.

Порядок выхода пиков на хроматограмме: октановая кислота, вальпроевая кислота.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- суммарная площадь всех дополнительных пиков примесей должна быть не более площади пика внутреннего стандарта (не более 0,4 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Содержимое одной капсулы количественно помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин (или перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч). Охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации вальпроевой кислоты около 0,5 мг/мл.

Содержание вальпроевой кислоты $C_8H_{16}O_2$ в процентах от заявленного количества (X) в одной капсуле вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot F}{S_0 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 2}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка содержимого капсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроевой кислоты, мг;

P – содержание вальпроевой кислоты в стандартном образце вальпроевой кислоты, %;

G – средняя масса содержимого одной капсулы, мг;

L – заявленное количество вальпроевой кислоты в одной капсуле, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. 3,5 г натрия дигидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, доводят значение pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,5 ± 0,05, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор – ацетонитрил 55:45.

Растворитель. Вода – ацетонитрил 55:45.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка содержимого капсул, содержащую около 0,5 г вальпроевой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин (или перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч). Охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца вальпроевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика вальпроевой кислоты.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *фактор асимметрии* пика вальпроевой кислоты должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика вальпроевой кислоты должно быть не более 1,0 %.

Содержание вальпроевой кислоты $C_8H_{16}O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 50 \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 20}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вальпроевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка содержимого капсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вальпроевой кислоты, мг;

P – содержание вальпроевой кислоты в стандартном образце вальпроевой кислоты, %;

G – средняя масса содержимого одной капсулы, мг;

L – заявленное количество вальпроевой кислоты в одной капсуле, мг.

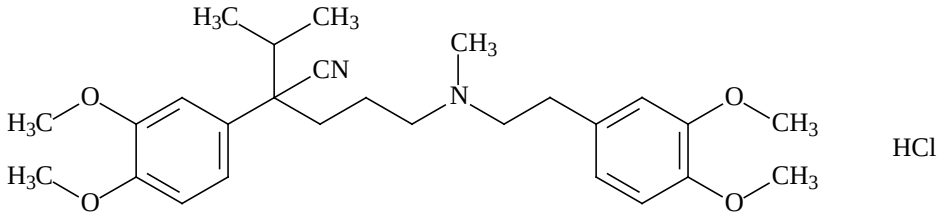
Хранение. В защищенном от света месте.

Верапамила гидрохлорид **ФС.2.1.0075.18**

Верапамил

Verapamili hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0224-07**

(2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино}-2-(пропан-2-ил)пентаннитрила гидрохлорид



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ М.м. 491,1

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % верапамила гидрохлорида $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца верапамила гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,002 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 210 до 340 нм должен, так же, как и спектр аналогичного раствора стандартного образца, иметь максимумы поглощения при 229 и 278 нм, минимум поглощения при 252 нм и плечо при 282 нм. Отношение оптических плотностей A_{278}/A_{229} должно составлять от 0,35 до 0,39.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 140 до 144 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Угол вращения. От -0,10 до +0,10º (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 4,5 до 6,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Раствор натрия ацетата – ацетонитрил – 2-аминогептан 70:30:0,5.

Раствор натрия ацетата. 1,23 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 33 мл уксусной кислоты ледяной и доводят водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до10 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг субстанции и 4 мг стандартного образца примеси I верапамила ((2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-2-(2-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино}этил)-3-метилбутаннитрил, CAS 2893-91-6) растворяют в 20 мл ПФ.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 278 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси I и верапамила не менее 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* (*RSD*) площади пика верапамила не более 2,0 % (6 определений).

Относительные времена удерживания компонентов: верапамил – 1; примесь I верапамила – около 0,88.

Допустимое содержание примесей.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более 20 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 60 % площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 10 % площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 16,7 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца верапамила гидрохлорида растворяют в 50 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограммах стандартного раствора (не менее 5):

- *фактор асимметрии* пика верапамила должен быть не более 2;

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика верапамила не должно превышать 1,5 % (6 определений).

Содержание верапамила гидрохлорида $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика верапамила на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика верапамила на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца верапамила гидрохлорида, г;

W – потеря в массе при высушивании, %;

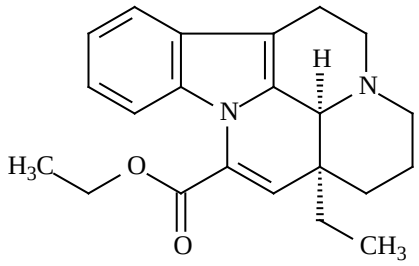
P – содержание $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ в стандартном образце верапамила гидрохлорида, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Винпоцетин	**ФС.2.1.0076.18**
Винпоцетин	
Vinpocetinum	**Вводится впервые**

Этил[(13a*S*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат]



$C_{22}H_{26}N_2O_2$ М.м. 350,45

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в хлороформе и метиленхлориде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца винпоцетина.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимумы при 229±2 нм, 274±2 нм и 314±2 нм.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 100 мл хлороформа должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Температура плавления. От 148 до 153 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От +127 до +134 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диметилформамиде, ОФС «Поляриметрия»).

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

Аммония ацетата раствор 0,2 М. В 500 мл воды растворяют 15,4 г аммония ацетата и доводят объём раствора тем же растворителем до 1,0 л.

Подвижная фаза (ПФ). Аммония ацетата раствор 0,2 М—ацетонитрил 45:55.

Испытуемый раствор. Около 50,0 мг субстанции растворяют в 30 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор стандартных образцов винпоцетина. Около 6,0 мг стандартного образца примеси A винпоцетина, около 5,0 мг примеси B винпоцетина, около 3,0 мг стандартного образца примеси C винпоцетина и около 5 мг стандартного образца примеси D винпоцетина растворяют в 30 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора стандартных образцов винпоцетина и доводят объём раствора ПФ до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь A: этил[(12*RS*,13a*SR*,13b*SR*)-12-гидрокси-13a-этил-2,3,5,6,12,13,13a,13b-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат] (CAS 68780-78-9);

примесь B: метил[(13a*S*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат] (CAS 4880-92-6);

примесь C: метоксивинпоцетин (CAS 70155-05-4);

примесь D: *rac*-этил[(12*R*,13a*R*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,12,13,13a,13b-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат] (Дигидровинпоцетин).

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный (C18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объем пробы	15 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Относительные времена удерживания соединений: винпоцетин – 1,0 (около 16 мин); примесь A – около 0,40; примесь D – около 0,68; примесь B – около 0,75; примесь C – около 0,83.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения *разрешение* (*R*) между пиками примеси D и примеси B должно быть не менее 2.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна быть более площади пика примеси A на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

– площади пиков примесей B и D не должны быть более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна быть более площади пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более площади пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади пика винпоцетина 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 5,0 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины», метод А). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 0,5 мг/мл в 2 % растворе аскорбиновой кислоты, а затем разбавляют его в 30 раз и нейтрализуют 0,1 М раствором натрия гидроксида до pH 6,0–7,0.

Примечание. 2 % раствор аскорбиновой кислоты: 0,2 г субстанции аскорбиновой кислоты растворяют в 5 мл воды и доводят объем тем же растворителем до 10 мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусный ангидрид—уксусная кислота ледяная 1:1 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 35,05 мг винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Винпоцетин, раствор для инъекций, концентрат для приготовления раствора для инфузий	**ФС.3.1.0015.18**
Винпоцетин, раствор для инъекций, концентрат для приготовления раствора для инфузий	
Vinpocetini solutio pro injectionibus, concentratum pro solutione infusionali	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат винпоцетин, раствор для инъекций, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ от заявленного количества.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн («Количественное определение»).

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика винпоцетина на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_6 или GY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

0,2 М раствор аммония ацетата. 15,4 г аммония ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). 0,2 М раствор аммония ацетата—ацетонитрил 1:1.

Испытуемый раствор. Точный объём препарата, содержащий около 25 мг винпоцетина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения. 3 мг стандартного образца винпоцетина, 3 мг стандартного образца примеси А винпоцетина и 3 мг стандартного образца примеси В винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: этил[(12*RS*,13a*SR*,13b*SR*)-12-гидрокси-13a-этил-2,3,5,6,12,13,13a,13b-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат], CAS 68780-78-9;

примесь B: метил[(13a*S*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат], CAS 4880-92-6.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика винпоцетина.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением:

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси А винпоцетина и примеси В винпоцетина должно быть не менее 1,5;

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси В винпоцетина и винпоцетина должно быть не менее 1,5;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика винпоцетина должно быть не более 2 %.

Относительные времена удерживания соединений. Винпоцетин – 1 (около 35 мин), примесь А винпоцетина – около 0,3, примесь В винпоцетина – около 0,7.

Содержание примеси А винпоцетина, примеси В винпоцетина, единичной неидентифицированной примеси в процентах (*X*) вычисляют методом внутренней нормализации по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i + S_0}$$

где S_i – площадь пика примеси А винпоцетина или примеси В винпоцетина или единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика винпоцетина на хроматограмме испытуемого раствора.

Допустимое содержание примесей:

- примесь А винпоцетина – не более 0,6 %;

- примесь В винпоцетина – не более 0,5 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,5 %;

- сумма всех примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики менее 0,05 % и пики, со временем удерживания менее 0,2.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 5,0 ЕЭ на мг винпоцетина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» или методом спектрофотометрии.

1. ВЭЖХ

Испытуемый раствор. Точный объём препарата, содержащий около 5 мг винпоцетина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими изменениями и дополнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику винпоцетина, должна быть не менее 1000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика винпоцетина должен быть не более 1,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика винпоцетина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P}{S_0 \cdot 50 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 2}$$

где S_1 – площадь пика винпоцетина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика винпоцетина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца винпоцетина, мг;

P – содержание винпоцетина в стандартном образце винпоцетина, %;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

L – заявленное количество винпоцетина в препарате, мг/мл.

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

Растворитель. 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Испытуемый раствор. Точный объём препарата, содержащий около 25 мг винпоцетина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём

раствора растворителем до метки.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 314 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot V_1 \cdot 2 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 2}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца винпоцетина, мг;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание винпоцетина в стандартном образце винпоцетина, %;

L – заявленное количество винпоцетина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Винпоцетин, таблетки	**ФС.3.1.0016.18**
Винпоцетин, таблетки	
Vinpocetini tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат винпоцетин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн («Количественное определение»).

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения («Родственные примеси»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,01 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объём среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации винпоцетина около 0,01 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 314 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество винпоцетина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 500 \cdot F \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 5}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца винпоцетина, мг;

P – содержание винпоцетина в стандартном образце винпоцетина, %;

L – заявленное количество винпоцетина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

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

0,2 М раствор аммония ацетата. 15,4 г аммония ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). 0,2 М раствор аммония ацетата—ацетонитрил 1:1.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 25 мг винпоцетина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, встряхивают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения. 3 мг стандартного образца винпоцетина, 3 мг стандартного образца примеси А винпоцетина и 3 мг стандартного образца примеси В винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: этил[(12*RS*,13a*SR*,13b*SR*)-12-гидрокси-13a-этил-2,3,5,6,12,13,13a,13b-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат], CAS 68780-78-9;

примесь В: метил[(13a*S*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат], CAS 4880-92-6.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика винпоцетина.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси А винпоцетина и примеси В винпоцетина должно быть не менее 1,5;

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси В винпоцетина и винпоцетина должно быть не менее 1,5;

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика винпоцетина должно быть не менее 10;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика винпоцетина должно быть не более 2 %.

Относительное время удерживания соединений. Винпоцетин – 1, примесь А винпоцетина – около 0,3, примесь В винпоцетина – около 0,7.

Содержание примеси А винпоцетина, примеси В винпоцетина, единичной неидентифицированной примеси в процентах (*X*) вычисляют методом внутренней нормализации по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i + S_0}$$

где S_i – площадь пика примеси А винпоцетина или примеси В винпоцетина или единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика винпоцетина на хроматограмме испытуемого раствора.

Допустимое содержание примесей:

– примесь А винпоцетина не более 0,6 %;

– примесь В винпоцетина не более 0,5 %;

– любая неидентифицированная примесь не более 0,1 %;

– сумма неидентифицированных примесей не более 0,5 %;

– сумма примесей не более 1,0 %.

Не учитывают пики менее 0,05 % и пики, со временем удерживания менее 0,2.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл воды и 30 мл спирта 96 %, взбалтывают в течение 30 мин или обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования таблетки, охлаждают, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят спиртом 96 % до концентрации винпоцетина около 0,02 мг/мл.

Содержание винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 50 \cdot F}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 25}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца винпоцетина, мг;

P – содержание винпоцетина в стандартном образце винпоцетина, %;

L – заявленное количество винпоцетина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» или методом спектрофотометрии.

1. ВЭЖХ

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг винпоцетина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл воды и 30 мл спирта 96 %, взбалтывают в течение 30 мин (при необходимости обрабатывают ультразвуком), доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют.

Стандартный раствор. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими изменениями и дополнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику винпоцетина, должна быть не менее 1000 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика винпоцетина должен быть не более 1,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика винпоцетина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика винпоцетина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика винпоцетина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца винпоцетина, мг;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг

P – содержание винпоцетина в стандартном образце винпоцетина, %;

G – средняя масса одной таблетки;

L – заявленное количество винпоцетина в препарате, мг/таблетка.

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

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг винпоцетина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл воды и 30 мл спирта 96 %, взбалтывают в течение 30 мин или обрабатывают ультразвуком, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца винпоцетина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют прибавляют 2 мл воды и 30 мл спирта 96 %, взбалтывают в течение 30 мин или обрабатывают ультразвуком, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Спирт 96 %.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 314 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание винпоцетина $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 50 \cdot 25 \cdot G}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 5}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца винпоцетина, мг;

P – содержание винпоцетина в стандартном образце винпоцетина, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество винпоцетина в одной таблетке, мг.

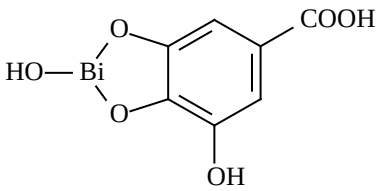
Хранение. В защищённом от света месте.

Висмута субгаллат **ФС.2.1.0013.15**

Висмута субгаллат

Bismuthi subgallas

2,7-Дигидрокси-1,3,2-бензодиоксабисмол-5-карбоновая кислота



$C_7H_5BiO_6$ М.м. 394,09

Содержит не менее 47,0 % и не более 51,0 % висмута Bi в пересчете на сухое вещество.

Описание. Аморфный порошок жёлтого цвета без запаха.

Растворимость. Легко растворим в 10 % растворе натрия гидроксида с образованием желтого раствора, быстро краснеющего на воздухе. Растворим с разложением при нагревании в азотной кислоте и 10 % растворе хлористоводородной кислоты, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют при кипячении в 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % до получения прозрачного раствора. Раствор после охлаждения и прибавления 1 мл 2 %

раствора натрия сульфида должен давать характерную реакцию А на висмут (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Смесь, полученную после проведения реакции на висмут, фильтруют. К фильтрату прибавляют 10 мл воды и кипятят до удаления запаха сероводорода. После охлаждения доводят объём раствора водой до 10 мл и прибавляют 0,15 мл 3 % раствора железа(III) хлорида и 1 мл 10 % раствора аммиака; появляется фиолетово-черное окрашивание.

Кислотность. 1 г субстанции перемешивают с 20 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного; окраска раствора должна перейти в жёлтую от прибавления не более 0,15 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Потеря в массе при высушивании. Не более 7,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Свинец, барий, кальций. Не более 0,02 %. 1,5 г субстанции прокаливают в фарфоровом тигле при температуре 600 °С до постоянной массы, остаток охлаждают и растворяют в 5 мл азотной кислоты концентрированной, доводят объём раствора водой до 15 мл и фильтруют. 5 мл полученного фильтрата не должны давать помутнения при прибавлении 3 мл 20 % раствора серной кислоты.

Серебро. Не более 0,002 %.

Эталонный раствор серебра-иона (0,01 мг/мл иона серебра). 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

К 5 мл фильтрата, полученного при определении свинца, бария, кальция, прибавляют 1 мл азотной кислоты концентрированной и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Сравнивают опалесценцию полученного раствора с эталоном, состоящим из 1 мл эталонного раствора

серебра-иона, доведенного до 5 мл водой, и реактивов в таком количестве, которое прибавлено к испытуемому раствору.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

Медь. Не более 0,1 %.

Эталонный раствор меди-иона (0,1 мг/мл иона меди). 0,39 г меди(II) сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

К 5 мл фильтрата, полученного при определении свинца, бария, кальция, прибавляют 5 мл 10 % раствора аммиака и фильтруют. Сравнивают окраску полученного раствора с эталоном, состоящим из 5 мл эталонного раствора и такого же количества реактива, которое прибавлено к испытуемому раствору. Окраска испытуемого раствора не должна превышать окраску эталона.

Нитраты. Не более 0,2 %. 0,5 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 15 мл серной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. При осторожном прибавлении к фильтрату по стенке пробирки 3 мл раствора дифениламина на границе соприкосновения слоев не должно появиться синее кольцо.

Свободная галловая кислота. Не более 0,2 %. 1 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 20 мл спирта 96 %, фильтруют во взвешенную чашку и выпаривают фильтрат на водяной бане досуха. Остаток высушивают при температуре 100 °С в течение 1 ч. Масса остатка не должна превышать 2 мг.

Мышьяк, теллур. 1 г субстанции прокаливают в фарфоровом тигле при температуре 600 °С до постоянной массы, охлаждают, смачивают 1 мл азотной кислоты, осторожно выпаривают и снова прокаливают до постоянной массы. Остаток растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты 25 % и далее

испытание проводят в соответствии с ОФС «Мышьяк», метод 2, способ А. Не должно быть побурения (мышьяк) и почернения (теллур).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл азотной кислоты разведенной 16 %, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и фильтруют. 5 мл полученного фильтрата доводят водой до 15 мл. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в фарфоровый тигель, прокаливают в муфельной печи при температуре 600 °С в течение 30 мин и охлаждают.

Остаток растворяют при нагревании в 5 мл азотной кислоты. Раствор количественно переносят в колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 300 мл воды и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до перехода красной окраски в желтую (индикатор – 0,5 мл раствора ксиленолового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,45 мг висмута Bi.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Вода для гемодиализа	**ФС.2.2.0022.18**
Вода для гемодиализа	
Aqua pro haemodialysis	**Вводится впервые**

H_2O М.м. 18,02

Настоящая фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду для гемодиализа, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, или из воды, очищенной методом дистилляции, и предназначенную для проведения гемодиализа.

Вода для гемодиализа должна быть апирогенной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Кислотность или щелочность. К 20 мл воды для инъекций прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолового красного. При появлении желтого окрашивания оно должно измениться на красное от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое от прибавления не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Электропроводность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

Оборудование

Кондуктометрическая ячейка:

- *электроды из подходящего материала*, такого как нержавеющая сталь;

- *константа ячейки* обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

Кондуктометр. Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм/см в низшем диапазоне.

Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

Калибровка кондуктометра. Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, использующихся для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированной величины.

В случае невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды для инъекции рядом с калибруемой ячейкой.

Методика

Стадия 1

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

Находят ближайшее значение температуры (табл. 1), меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой.

Вода для инъекций соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл. 1 предельно допустимого значения.

Таблица 1 – **Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от температуры**

Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см	Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см
0	0,6	55	2,1
5	0,8	60	2,2
10	0,9	65	2,4
15	1,0	70	2,5
20	1,1	75	2,7
25	1,3	80	2,7
30	1,4	85	2,7
35	1,5	90	2,7
40	1,7	95	2,9
45	1,8	100	3,1
50	1,9	-	-

Для значений температур, не представленных в табл. 1, вычисляют максимально допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенным в табл. 1.

Если величина электропроводности превышает приведенное в табл. 1 значение, продолжают испытания в соответствии с требованиями стадии 2.

Стадия 2

Не менее 100 мл воды для инъекций помещают в сосуд. При постоянном перемешивании устанавливают температуру в пределах 25 ± 1 °С и измеряют электропроводность через каждые 5 мин до тех пор, пока

изменение электропроводности за 5 мин не составит менее 0,1 мкСм/см. Фиксируют это значение электропроводности.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям, если полученное значение электропроводности составляет не более 2,1 мкСм/см.

Если значение электропроводности более 2,1 мкСм/см, проводят испытания в соответствии с требованиями стадии 3.

Стадия 3

Испытание выполняют в течение приблизительно 5 мин после проведения испытания по стадии 2, поддерживая температуру в пределах 25 ± 1 °С. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида к воде для инъекций (0,3 мл на 100 мл воды для инъекций) и определяют pH с точностью до 0,1.

Определяют предельное значение электропроводности (табл. 2) для данного pH.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям по электропроводности, если величина электропроводности, полученная на стадии 2, не превышает значения, приведенного в табл. 2. Если полученная на стадии 2 величина электропроводности превышает значение, приведенное в табл. 2, или значение pH находится за пределами диапазона 5,0 – 7,0, то вода для инъекций не соответствует требованиям по показателю «Электропроводность».

Таблица 2 – **Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от pH**

pH	Электропроводность, мкСм/см	pH	Электропроводность, мкСм/см
5,0	4,7	6,1	2,4
5,1	4,1	6,2	2,5
5,2	3,6	6,3	2,4
5,3	3,3	6,4	2,3
5,4	3,0	6,5	2,2
5,5	2,8	6,6	2,1
5,6	2,6	6,7	2,6
5,7	2,5	6,8	3,1
5,8	2,4	6,9	3,8
5,9	2,4	7,0	4,6

6,0	2,4	-	-

Алюминий. Не более 10 мкг/л (0,01 ppm, ОФС «Алюминий», метод 2).

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды для диализа прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной.

Барий. Не более 0,1 мг/л (0,1 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора барий-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 455,40 нм по сравнению с контрольным раствором.

Бериллий. Не более 0,4 мкг/л (0,0004 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты

концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора бериллий-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 313,04 нм по сравнению с контрольным раствором.

Кадмий. Не более 1 мкг/л (0,001 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора кадмий-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100щ мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 228,80 нм по сравнению с контрольным раствором.

Калий. Не более 8 мг/л (8 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 2,0 мл стандартного раствора калий-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 769,90 нм по сравнению с контрольным раствором.

Кальций. Не более 2 мг/л (2 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора кальций-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 393,37 нм по сравнению с контрольным раствором.

Магний. Не более 4 мг/л (4 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора магний-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 279,08 нм по сравнению с контрольным раствором.

Медь. Не более 0,1 мг/л (0,1 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 10 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора *водой для хроматографии* до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора медь-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 327,40 нм по сравнению с контрольным раствором.

Натрий. Не более 70 мг/л (70 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 7,0 мл стандартного раствора натрий-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 589,59 нм по сравнению с контрольным раствором.

Олово. Не более 0,1 мг/л (0,1 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 10 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для гемодиализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора олово-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 235,85 нм по сравнению с контрольным раствором.

Ртуть. Не более 0,0002 мкг/мл (0,0002 ppm). Определение проводят методом беспламенной ААС.

Испытуемый раствор. К 100 мл испытуемой воды для гемодиализа прибавляют 0,5 мл концентрированной азотной кислоты. 20 мл полученного раствора помещают в колбу Эрленмейера из боросиликатного стекла вместимостью 50 мл с пришлифованной пробкой, прибавляют 1 мл 12,5 % разведённой азотной кислоты и взбалтывают. Прибавляют 0,3 мл бромной воды. Колбу закрывают пробкой взбалтывают и нагревают при 45 °С в течение 4 ч. Охлаждают. Если раствор не пожелтел, прибавляют 0,3 мл бромной воды и повторно нагревают при 45 °С в течение 4 ч. Прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного 1 % раствора гидроксиламина гидрохлорида. Взбалтывают и выдерживают при комнатной температуре в течение 20 мин.

Эталонный раствор. 2,0 мл стандартного раствора иона ртути (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 1 л мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1 л мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

К объёмам испытуемого и эталонного растворов, подходящим для используемого прибора прибавляют по 1/5 объёма 8 % раствора олова(II) хлорида. Сразу подключают прибор для поглощения паров ртути. Через 20 мин через прибор пропускают поток азота в качестве газа-носителя.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной абсорбции эталонного и испытуемого растворов при длине волны 253,7 нм по сравнению с контрольным раствором.

Свинец. Не более 5 мкг/л (0,005 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора свинец-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 220,35 нм по сравнению с контрольным раствором.

Серебро. Не более 5 мкг/л (0,005 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора серебра-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 338,29 нм по сравнению с контрольным раствором.

Сурьма. Не более 6 мкг/л (0,006 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора сурьмы-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 217,58 нм по сравнению с контрольным раствором.

Хром. Не более 14 мкг/л (0,014 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора хром-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в

мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 14,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём полученного раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 267,72 нм по сравнению с контрольным раствором.

Цинк. Не более 0,1 мг/л (0,1 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 10 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для гемодиализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора цинк-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 206,20 нм по сравнению с контрольным раствором.

Тяжёлые металлы. Не более 0,1 мкг/мл (0,1 ppm).

Определение проводят одним из приведенных методов.

Метод 1. В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды для инъекций, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 2 капли 2 % раствора натрия сульфида. Через 1 мин производят наблюдение окраски раствора вдоль вертикальной оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

Метод 2. 120 мл испытуемой воды для инъекций упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды для инъекций.

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разведением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой для инъекций.

Контрольный раствор. 10 мл испытуемой воды для инъекций.

Мышьяк. Не более 5 мкг/л (0,005 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для диализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора мышьяка-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 193,76 нм по сравнению с контрольным раствором.

Селен. Не более 90 мкг/л (0,09 ppm). Определение проводят методом АЭС-ИСП.

Испытуемый раствор. 50 мл испытуемой воды для диализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,5 мл азотной кислоты

концентрированной и доводят объём раствора испытуемой водой для гемодиализа до метки.

Эталонный раствор. 1,0 мл стандартного раствора селен-иона (1 мг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки. 0,9 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,3 М азотной кислотой до метки.

Контрольный раствор. 0,3 М раствор азотной кислоты.

Проводят измерение атомной эмиссии эталонного и испытуемого растворов при длине волны 203,96 нм по сравнению с контрольным раствором.

Свободный хлор. Не более 0,5 мкг/мл (0,5 ppm). Определение проводят методом титриметрии.

Титрант. 1,106 г железа(II) аммония сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 500 мл воды для хроматографии, прибавляют 1,0 мл 25 % раствора серной кислоты и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки. Срок годности раствора – 1 месяц.

Буферный раствор. 2,4 г динатрия гидрофосфата и 4,6 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл воды для хроматографии, прибавляют 10 мл 0,8 % раствора натрия эдетата и доводят водой для хроматографии до метки.

В колбу Эрленмейера вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл буферного раствора, прибавляют 5 мл раствора диэтилфенилендиамина сульфата и 100,0 мл испытуемой воды для гемодиализа. В присутствии свободного хлора раствор окрашивается в розовый цвет. Раствор быстро титруют из микробюретки при перемешивании титрантом до исчезновения окраски.

1,0 мл титранта соответствует 0,1 мг свободного хлора. На титрование должно пойти не более 0,5 мл титранта.

Монохлорамин и дихлорамин. Не более 0,1 мкг/мл (0,1 ppm) для каждого. Определение проводят методом титриметрии.

К оттитрованному в испытании «Свободный хлор» раствору прибавляют 2-3 мг калия йодида, перемешивают до растворения. В присутствии монохлорамина появляется розовое окрашивание. Раствор быстро титруют из микробюретки при перемешивании титрантом (испытание «Свободный хлор») до исчезновения окраски.

1,0 мл титранта соответствует 0,1 мг монохлорамина. На титрование должно пойти не более 0,1 мл титранта.

К оттитрованному раствору прибавляют 1,0 г калия йодида, перемешивают до растворения и выдерживают 2 мин. В присутствии дихлорамин а раствор окрашивается в розовый цвет. Раствор титруют из микробюретки при перемешивании титрантом (испытание «Свободный хлор») до исчезновения окраски.

1,0 мл титранта соответствует 0,1 мг дихлорамина. На титрование должно пойти не более 0,1 мл титранта.

Аммоний. Не более 0,2 мг/л (0,2 ppm). 20 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетрайодмеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия тетрайодомеркурата к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) и 16 мл воды, свободной от аммиака.

Примечание. Приготовление стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона). 0,741 г аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой, свободной от аммиака, до метки.

Нитраты. Не более 2 мг/л (2 ppm). 2 мл испытуемой воды для гемодиализа помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой, свободной от нитратов, до метки. 5 мл полученного раствора помещают в пробирку, погружённую в ледяную воду, прибавляют 0,4 мл 10 % раствора калия хлорида, 0,1 мл 0,1 % раствора дифениламина и по каплям при перемешивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. Через 15 мин синяя окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску эталонного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,9 мл воды, свободной от нитратов, и 0,1 мл стандартного раствора нитрата, содержащего 2 ppm нитрат-иона.

Примечание. Приготовление стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона). 0,815 г калия нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой, свободной от нитратов, до метки.

Фториды. Не более 0,2 мг/л (0,2 ppm). Определение проводят спектрофотометрически.

Градуировочный раствор. 2,211 г натрия фторида, предварительно высушенного при 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

Смешанный раствор реагентов. Ацетатный буферный раствор pH 4,3 – раствор лантана(III) нитрата 0,0005 М – раствор ализаринкомплексона 0,0005 М – ацетон 1:5:6,5:11.

Контрольный раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мл смешанного раствора реагентов и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

Построение калибровочного графика. В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл и 0,5 мл градуировочного раствора, соответствующие концентрациям в испытуемой пробе 0,04 мг/л, 0,08 мг/л, 0,12 мг/л, 0,16 мг/л и 0,20 мг/л фторид-иона, прибавляют 20 мл воды для хроматографии и 25,0 мл смешанного раствора реагентов, доводят объём раствора водой для хроматографии до метки. Через 15 мин измеряют оптические плотности полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при 600 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

К 25,0 мл испытуемого раствора для гемодиализа прибавляют 25,0 мл смешанного раствора реагентов и через 15 мин измеряют оптические плотности полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при 600 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. По калибровочному графику находят концентрацию фторид-иона.

Сульфаты. Не более 100 мкг/мл (100 ppm). Определение проводят методом титриметрии.

В колбу Эрленмейера вместимостью 250 мл помещают 100,0 мл испытуемой воды для гемодиализа, прибавляют 3 капли концентрированной хлористоводородной кислоты и 25,0 мл 0,025 М раствора бария хлорида. Нагревают до кипения и кипятят в течение 10 мин, после чего выдерживают на водяной бане в течение 1 ч. Раствор фильтруют, осадок промывают нагретой до 45±5 °С водой для хроматографии до отрицательной реакции на хлориды (ОФС «Хлориды»). Фильтр с осадком переносят в колбу Эрленмейера, в которой проводилось осаждение, прибавляют 5 мл 17 % раствора аммиака и 12 мл 0,025 М раствора натрия эдетата. Колбу нагревают на песчаной бане до кипения и кипятят при перемешивании до растворения осадка. Охлаждают, прибавляют 50 мл воды для хроматографии и 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,025 М раствором магния

хлорида до перехода синей окраски в лиловую (индикатор – 5 капель 0,2% раствора индикаторной смеси эриохрома чёрного Т в спирте 95 %.

1 мл 0,025 М раствора натрия эдетата соответствует 2,4 мг сульфат-иона SO_4^{2-}.

Содержание сульфатов SO_4^{2-} в мг/л (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(12 \cdot K - v \cdot K_1) \cdot 2{,}4 \cdot 1000}{100}$$

где 12 – количество прибавленного раствора натрия эдетата, мл;

K – поправочный коэффициент к молярности раствора натрия эдетата;

v – количество раствора магния хлорида, пошедшего на титрование, мл;

K_1 – поправочный коэффициент к молярности раствора магния хлорида

2,4 – титр 0,025 М раствора натрия эдетата по определяемому веществу, мг/мл;

1000 – коэффициент пересчёта мл в л;

100 – количество исследуемой воды, взятое для определения, мл.

Микробиологическая чистота. Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл. Не допускается наличие *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Для определения микробиологической чистоты воды для гемодиализа используют образец объемом не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Хранение и распределение. Воду для гемодиализа хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Вода для инъекций	**ФС.2.2.0019.18**
Вода для инъекций	
Aqua pro injectionibus	**Взамен ФС.2.2.0019.15**

H_2O М.м. 18,02

Настоящая фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду для инъекций, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, или из воды, очищенной методом дистилляции, и предназначенную для производства или изготовления парентеральных и других лекарственных средств.

При использовании воды для инъекций в технологии парентеральных и других лекарственных средств, получаемых непосредственно перед применением, в условиях, исключающих последующую стерилизацию лекарственных препаратов, вода для инъекций должна быть стерильной.

Вода для инъекций должна быть апирогенной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Кислотность или щелочность. К 20 мл воды для инъекций прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолового красного. При появлении желтого окрашивания оно должно измениться на красное от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое от прибавления не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Электропроводность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

Оборудование

Кондуктометрическая ячейка:

- *электроды из подходящего материала*, такого как нержавеющая сталь;

- *константа ячейки* обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

Кондуктометр. Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм/см в низшем диапазоне.

Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

Калибровка кондуктометра. Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, использующихся для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированной величины.

В случае невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть

проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды для инъекции рядом с калибруемой ячейкой.

Методика

Стадия 1

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

Находят ближайшее значение температуры (табл. 1), меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой.

Вода для инъекций соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл. 1 предельно допустимого значения.

Таблица 1 – **Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от температуры**

Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см	Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см
0	0,6	55	2,1
5	0,8	60	2,2
10	0,9	65	2,4
15	1,0	70	2,5
20	1,1	75	2,7
25	1,3	80	2,7
30	1,4	85	2,7
35	1,5	90	2,7
40	1,7	95	2,9
45	1,8	100	3,1
50	1,9	-	-

Для значений температур, не представленных в табл. 1, вычисляют максимально допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенным в табл. 1.

Если величина электропроводности превышает приведенное в табл. 1 значение, продолжают испытания в соответствии с требованиями стадии 2.

Стадия 2

Не менее 100 мл воды для инъекций помещают в сосуд. При постоянном перемешивании устанавливают температуру в пределах 25 ± 1 °С и измеряют электропроводность через каждые 5 мин до тех пор, пока изменение электропроводности за 5 мин не составит менее 0,1 мкСм/см. Фиксируют это значение электропроводности.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям, если полученное значение электропроводности составляет не более 2,1 мкСм/см.

Если значение электропроводности более 2,1 мкСм/см, проводят испытания в соответствии с требованиями стадии 3.

Стадия 3

Испытание выполняют в течение приблизительно 5 мин после проведения испытания по стадии 2, поддерживая температуру в пределах 25 ± 1 °С. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида к воде для инъекций (0,3 мл на 100 мл воды для инъекций) и определяют pH с точностью до 0,1.

Определяют предельное значение электропроводности (табл. 2) для данного pH.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям по электропроводности, если величина электропроводности, полученная на стадии 2, не превышает значения, приведенного в табл. 2. Если полученная на стадии 2 величина электропроводности превышает значение, приведенное в табл. 2, или значение pH находится за пределами диапазона 5,0 – 7,0, то вода для инъекций не соответствует требованиям по показателю «Электропроводность».

Таблица 2 – **Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от pH**

pH	Электропроводность, мкСм/см	pH	Электропроводность, мкСм/см
5,0	4,7	6,1	2,4
5,1	4,1	6,2	2,5
5,2	3,6	6,3	2,4
5,3	3,3	6,4	2,3
5,4	3,0	6,5	2,2
5,5	2,8	6,6	2,1
5,6	2,6	6,7	2,6
5,7	2,5	6,8	3,1
5,8	2,4	6,9	3,8
5,9	2,4	7,0	4,6
6,0	2,4	-	-

Сухой остаток. Не более 0,001 %. 100 мл воды для инъекций выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Восстанавливающие вещества. 100 мл воды для инъекций доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16 %, кипятят в течение 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

Углерода диоксид. При взбалтывании воды для инъекций с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

Нитраты и нитриты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, погруженную в ледяную воду, прибавляют 0,4 мл 10 % раствора калия хлорида, 0,1 мл 0,1 % раствора дифениламина и по каплям при перемешивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. Через 15 мин синяя окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов и 0,5 мл стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона).

Примечание. Приготовление стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона). 0,815 г калия нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой, свободной от нитратов, до метки.

Аммоний. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 20 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетрайодмеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия тетрайодомеркурата к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) и 16 мл воды, свободной от аммиака.

Примечание. Приготовление стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона). 0,741 г аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой, свободной от аммиака, до метки.

Хлориды. К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

Сульфаты. К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 0,1 мл 6,1 % раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

Кальций и магний. К 100 мл воды для инъекций прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

Алюминий. Не более 0,000001 % (0,01 ppm) (ОФС «Алюминий», метод 1). Испытание проводят для воды для инъекций, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды для инъекций прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной

Тяжелые металлы. Не более 0,00001 % (0,1 ppm).

Определение проводят одним из приведенных методов.

Метод 1. В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды для инъекций, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 2 капли 2 % раствора натрия сульфида. Через 1 мин производят наблюдение окраски раствора вдоль вертикальной оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

Метод 2. 120 мл испытуемой воды для инъекций упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды для инъекций.

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разведением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой для инъекций.

Контрольный раствор. 10 мл испытуемой воды для инъекций.

Микробиологическая чистота. Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 10 КОЕ в 100 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Для определения микробиологической чистоты воды для инъекций используют образец объемом не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Хранение и распределение. Воду для инъекций хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Вода очищенная	**ФС.2.2.0020.18**
Вода очищенная	
Aqua purificata	**Взамен ФС.2.2.0020.15**

H_2O М.м. 18,02

Настоящая фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду очищенную, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, и предназначенную для производства или изготовления лекарственных средств, получения воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств.

Для приготовления лекарственных средств, изготовляемых в асептических условиях, воду очищенную необходимо подвергать стерилизации.

Вода очищенная не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Кислотность или щелочность. К 20 мл воды очищенной прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолового красного. При появлении жёлтого окрашивания оно должно измениться на красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Электропроводность. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

Оборудование

Кондуктометрическая ячейка:

– *электроды из подходящего материала*, такого как нержавеющая сталь;

– *константа ячейки* обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

Кондуктометр. Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм/см в низшем диапазоне.

Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

Калибровка кондуктометра. Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, использующихся для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированной величины.

В случае невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть

проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды рядом с калибруемой ячейкой.

Методика

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

В табл. 1 находят ближайшее значение температуры, меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой.

Вода очищенная соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл. 1 предельно допустимого значения.

Таблица 1 – **Предельно допустимые значения электропроводности воды очищенной в зависимости от температуры**

Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см	Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см
0	2,4	60	8,1
10	3,6	70	9,1
20	4,3	75	9,7
25	5,1	80	9,7
30	5,4	90	9,7
40	6,5	100	10,2
50	7,1	-	-

Для значений температур, не представленных в табл. 1, вычисляют предельно допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенным в табл. 1.

Сухой остаток. Не более 0,001 %. 100 мл воды очищенной выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Восстанавливающие вещества. 100 мл воды очищенной доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16 %, кипятят в течение 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

Углерода диоксид. При взбалтывании воды очищенной с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

Нитраты и нитриты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл испытуемой воды очищенной помещают в пробирку, погруженную в ледяную воду, прибавляют 0,4 мл 10 % раствора калия хлорида, 0,1 мл 0,1 % раствора дифениламина и по каплям при перемешивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. Через 15 мин синяя окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов и 0,5 мл стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона).

Примечание. Приготовление стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона). 0,815 г калия нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой, свободной от нитратов, до метки.

Аммоний. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 20 мл испытуемой воды очищенной помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетрайодмеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия тетрайодомеркурата к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) и 16 мл воды, свободной от аммиака.

Примечание. Приготовление стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона). 0,741 г аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой, свободной от аммиака, до метки.

Хлориды. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

Сульфаты. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 0,1 мл 6,1 % раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

Кальций и магний. К 100 мл воды очищенной прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

Алюминий. Не более 0,000001 % (0,01 ppm) (ОФС «Алюминий», метод 1). Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл воды очищенной прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной.

Тяжёлые металлы. Не более 0,00001 % (0,1 ppm).

Определение проводят одним из приведенных методов.

Метод 1. В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды очищенной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 2 капли 2 % раствора натрия сульфида. Через 1 мин производят наблюдение за изменением окраски раствора вдоль вертикальной

оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

Метод 2. 100 мл воды очищенной упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды очищенной.

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разведением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой очищенной.

Контрольный раствор. 10 мл испытуемой воды очищенной.

Микробиологическая чистота

Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Для определения микробиологической чистоты воды очищенной используют образец объемом не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Хранение и распределение. Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Водорода пероксид **ФС.2.2.0005.15**

Водорода пероксид

Hydrogenii peroxidum

Пероксид водорода

H_2O_2 М.м. 34,01

Субстанция содержит не менее 30,0 % и не более 40,0 % водорода пероксида H_2O_2.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность

1. Качественная реакция. К 1 мл субстанции прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата; раствор должен постепенно обесцветиться с выделением газа.

2. Качественная реакция. К 0,1 мл субстанции прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 2 мл эфира, 0,2 мл 5 % раствора калия дихромата и взбалтывают; эфирный слой должен окраситься в синий цвет.

Кислотность. К 10 мл субстанции прибавляют 100 мл воды и 0,25 мл 0,05 % раствора метилового красного. Цвет раствора должен измениться от прибавления не более 0,7 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Нелетучие вещества. Не более 0,06 %.

В платиновую чашку, высушенную до постоянной массы, помещают 50 мл воды и 10,0 мл субстанции. После окончания интенсивного разложения водорода пероксида (по прекращению выделения пузырьков газа) чашку

помещают на кипящую водяную баню, выпаривают досуха и высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 – 110 °С до постоянной массы.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжелые металлы»).

Испытуемый раствор. К 20 мл субстанции прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане почти досуха. Остаток доводят водой до 10 мл (раствор А). 1 мл раствора А доводят водой до 10 мл.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до слабо розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида H_2O_2.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 15 °С.

Водорода пероксид, раствор для местного и наружного применения **ФС.3.2.0002.18**

Водорода пероксид, раствор для местного и наружного применения

Hydrogenii peroxidi solutio ad usum localem et externum **Взамен ФС 42-2644-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат водорода пероксид, раствор для местного и наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 2,5 % и не более 3,5 % водорода пероксида H_2O_2.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность

1. Качественная реакция. К 2 мл препарата прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,2 мл калия перманганата раствора 0,02 М; через 2 мин раствор должен постепенно обесцветиться или иметь слабо розовое окрашивание.

2. Качественная реакция. К 0,5 мл препарата прибавляют 0,1 мл серной кислоты разведенной 16 %, 2 мл эфира, 0,1 мл калия дихромата раствора 5 % и взбалтывают; эфирный слой должен окраситься в синий цвет.

Кислотность. К 10 мл препарата прибавляют 20 мл воды и 0,25 мл метилового красного раствора 0,05 %. Цвет раствора должен измениться от прибавления не менее 0,05 мл и не более 1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Объём содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 10 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл серной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до слабо розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида H_2O_2.

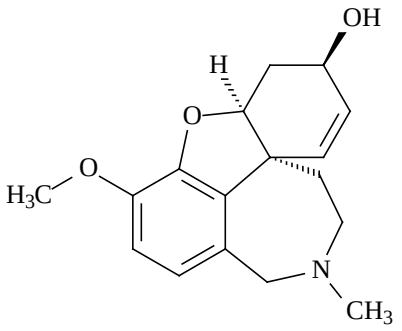
Хранение. В защищённом от света месте; при отсутствии в составе стабилизатора – при температуре не выше 15 °С. Особенности хранения: предпочтительно в первичной упаковке из полимерных материалов.

Галантамина гидробромид **ФС.2.1.0077.18**

Галантамин

Galantamini hydrobromidum **Взамен ГФ X, ст. 302**

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-Метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ола гидробромид



HBr

$C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$ М.м. 368,27

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % галантамина гидробромида $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический или аморфный порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в дихлорметане, практически нерастворим в 96 % спирте.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца галантамина гидробромида.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Количественное определение»).

3. Качественная реакция. К 10 мг субстанции в фарфоровой чашке прибавляют 0,1 мл раствора молибдата аммония в концентрированной серной кислоте; должно появиться синевато-зеленое окрашивание.

4. Качественная реакция. 1 мл 2 % раствора субстанции должен давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От –88 до –95 в пересчёте на сухое вещество (2 % водный раствор, ОФС «Поляриметрия»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,5 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси.

1. Энантиомерная чистота (примесь F)

Определение проводят методом капиллярного электрофореза (ОФС «Капиллярный электрофорез»).

Растворы используют свежеприготовленными.

Буферный электролит. 8,9 г динатрия гидрофосфата дигидрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

Разделяющий буферный раствор. 0,196 г α-циклодекстрина растворяют в 10,0 мл буферного электролита и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 50,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца рацемической смеси галантамина растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят водой до 20,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Контрольный раствор. Фильтруют воду через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Примечание.

Примесь F: (4a*R*,6*S*,8a*R*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 60384-53-4.

Электрофоретические условия

Капилляр	Плавленый кварц без покрытия, эффективная длина около 50 см, внутренний диаметр 75 мкм
Температура капилляра	20 °C
Прекондиционирование капилляра	5 мин вода при 137,9 кПа, 5 мин разделяющий буферный раствор при 137,9 кПа
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм
Инъекция	4 сек 3,45 кПа
Напряжение	15 кВ
Время разделения	35 мин

Пригодность электрофоретической системы. На электрофореграмме раствора сравнения А разрешение между пиками галантамина и примеси F должно быть не менее 2,5.

Относительные времена удерживания соединений. Галантамин – 1 (около 18 мин); примесь F – около 1,05.

Допустимое содержание примесей. На электрофореграмме испытуемого раствора площадь пика примеси F должна быть не более 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %).

2. Примеси A, E

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в субстанции, получаемой из лекарственного сырья.

Подвижная фаза А (ПФА). 3,15 г аммония формиата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,8 ± 0,1 муравьиной кислотой и доводят объем раствора до 1,0 л водой.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Смесь растворителей. ПФА – ПФБ 90:10.

Испытуемый раствор. Около 12 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца природного галантамина для проверки пригодности системы, содержащего примеси А и Е, растворяют в 5,0 мл смеси растворителей.

Примечание.

Примесь А: (4a*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-он, CAS 510-77-0;

примесь Е: 4a*S*,6*R*,8a*S*)-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 41303-74-6.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный (С8), 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 287 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–5	95	5
5–20	95→80	5→20
20–23	80→50	20→50
23–31	50→20	50→80
31–35	20	80
35–40	20→95	80→5

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: на хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками галантамина и примеси Е должно быть не менее 5.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей А и Е используются хроматограмма, поставляемая со стандартным образцом природного галантамина для проверки пригодности системы и хроматограмма раствора сравнения Б.

Относительные времена удерживания соединений. Галантамин – 1 (около 12 мин); примесь Е – около 0,8; примесь А – около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси Е должна быть не более 6-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,6 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 8 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,8 %).

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

3. Примеси С, D

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в субстанции, получаемой синтетическим способом.

Подвижная фаза А (ПФА). 0,79 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 2,46 г натрия дигидрофосфата безводного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1,0 л. К 950 мл полученного раствора прибавляют 50 мл метанола.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Смесь растворителей. 50 мл метанола доводят водой до 1,0 л.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси растворителей и доводят смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 2,5 мг стандартного образца синтетического галантамина для проверки пригодности системы, содержащего примеси С и D, растворяют в 5,0 мл смеси растворителей.

Примечание.

Примесь С: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 21133-52-8;

примесь D: (4a*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-9,10,11,12-тетрагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин, CAS 664995-65-7.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 3,5 мкм;
Температура колонки	55 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–6	100	0
6–20	100→95	0→5
20–35	95→85	5→15
35–50	85→80	15→20
50–55	80→100	20→0

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: на хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками галантамина и примеси С должно быть не менее 4,5.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей С и D используются хроматограмма, поставляемая со стандартным образцом синтетического галантамина для проверки пригодности системы и хроматограмма раствора сравнения Б.

Относительные времена удерживания соединений. Галантамин – 1 (около 16 мин); примесь С – около 0,8; примесь D – около 2,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С должна быть не более 0,8-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси D должна быть не более 0,8-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Палладий. Не более 0,001 %. Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия») в субстанции, получаемой синтетическим способом.

Испытуемый раствор. 1,0 г субстанции растворяют в 20 мл концентрированной азотной кислоты и выдерживают 1 час. Упаривают на водяной бане под вытяжкой досуха. Прибавляют 0,125 мл концентрированной азотной кислоты, 0,375 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 2 мл воды. Осторожно нагревают до растворения остатка и выдерживают до охлаждения. Доводят объем раствора водой до 10,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 2 мкг/мл, 1 мкг/мл и 0,2 мкг/мл палладия путём доведения соответственно 2 мл, 1 мл и 0,2 мл стандартного раствора палладия 20 мкг/мл до 20,0 мл.

Источник излучения. Палладиевая лампа с полым катодом.

Длина волны. 247,6 нм.

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и растворов сравнения. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию палладия в субстанции.

Сульфаты. Не более 0,1 %. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (ОФС «Сульфаты», метод 1).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с 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 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 1 мг субстанции в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на 1 кг массы кролика.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в пункте 2 или 3 показателя «Родственные примеси», в зависимости от способа получения субстанции.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объем смесью растворителей до 20,0 мл.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца галантамина гидробромида растворяют в смеси растворителей и доводят объем смесью растворителей до 20,0 мл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание галантамина гидробромида $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика галантамина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика галантамина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца галантамина гидробромида, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце галантамина гидробромида, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Галантамина гидробромид, раствор для инъекций **ФС.3.1.0017.18**

Галантамин, раствор для инъекций

Galantamini hydrobromidi solutio pro injectionibus **Взамен ГФ X, ст. 303**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат галантамина гидробромид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества галантамина гидробромида $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Объем препарата, содержащий 10 мг галантамина гидробромида, выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 0,1 мл раствора аммония молибдата в серной кислоте концентрированной; должно появиться синевато-зеленое окрашивание.

3. Качественная реакция. Препарат должен давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси.

1. Примеси А, Е. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в препарате, произведенном из субстанции, получаемой из лекарственного сырья.

Подвижная фаза А (ПФА). 3,15 г аммония формиата, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,8 ± 0,1 муравьиной кислотой и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Смесь растворителей. ПФА – ПФБ 90:10.

Испытуемый раствор. При необходимости объем препарата разводят смесью растворителей до концентрации галантамина гидробромида 1,0 мг/мл.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения Б. 2 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения B. 5 мг стандартного образца природного галантамина для проверки пригодности системы, содержащего примеси A и E, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора до метки.

Примечание.

Примесь A: (4a*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-он, CAS 510-77-0;

примесь E: 4a*S*,6*R*,8a*S*)-3-метокси-5,6,9,10,11,12-гексагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 41303-74-6.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (C8), 5 мкм;
Температура колонки	30 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 287 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–5	95	5
5–20	95→80	5→20
20–23	80→50	20→50
23–31	50→20	50→80
31–35	20	80
35–40	20→95	80→5

Хроматографируют смесь растворителей, испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения B) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением: *разрешение* (*R*) между пиками галантамина и примеси E должно быть не менее 5.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей A и E используют хроматограмму, поставляемую со стандартным образцом

природного галантамина для проверки пригодности системы и хроматограмму раствора сравнения В.

Относительные времена удерживания соединений. Галантамин – 1 (около 14,5 мин); примесь Е – около 0,8; примесь А – около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси Е должна быть не более 6-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,6 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 9-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,9 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 3,0 %).

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

2. Примеси C, D

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в препарате, произведенном из субстанции, получаемой синтетическим способом.

Подвижная фаза А (ПФА). 0,79 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 2,46 г натрия дигидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. К 950 мл полученного раствора прибавляют 50 мл метанола.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Смесь растворителей. 50 мл метанола помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. При необходимости объем препарата разводят смесью растворителей до концентрации галантамина гидробромида 1,0 мг/мл.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца синтетического галантамина для проверки пригодности системы, содержащего примеси C и D, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят смесью растворителей до метки.

Примечание.

Примесь C: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин-6-ол, CAS 21133-52-8;

примесь D: (4a*S*,8a*S*)-11-метил-3-метокси-9,10,11,12-тетрагидро-4a*H*-[1]бензофуро[3a,3,2-*ef*][2]бензазепин, CAS 664995-65-7.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 3,5 мкм;
Температура колонки	55 °C;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–6	100	0
6–20	100→95	0→5
20–35	95→85	5→15
35–50	85→80	15→20
50–55	80→100	20→0

Хроматографируют смесь растворителей испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения Б) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением: *разрешение* (*R*) между пиками галантамина и примеси С должно быть не менее 4,5.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей С и D используют хроматограмму, поставляемую со стандартным образцом синтетического галантамина для проверки пригодности системы и хроматограмму раствора сравнения Б.

Относительные времена удерживания соединений. Галантамин – 1 (около 16 мин); примесь С – около 0,8; примесь D – около 2,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С должна быть не более 0,8-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси D должна быть не более 0,8-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 1,8-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,9 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 6 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 3,0 %).

Не учитывают пики смеси растворителей и пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг галантамина гидробромида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси», в зависимости от способа получения субстанции.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца галантамина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в соответствующей смеси растворителей и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика галантамина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание галантамина гидробромида $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 20 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика галантамина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика галантамина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца галантамина гидробромида, мг;

P – содержание галантамина гидробромида в стандартном образце галантамина гидробромида, %;

F – фактор разведения препарата;

L – заявленное количество галантамина гидробромида в препарате, мг/мл.

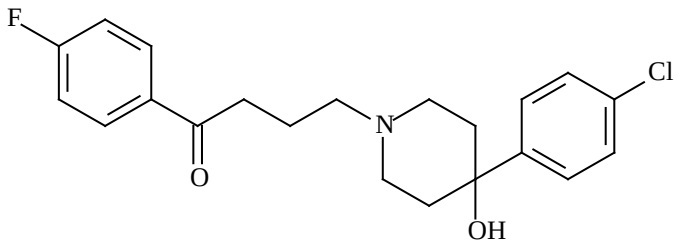
Хранение. В защищенном от света месте.

Галоперидол **ФС.2.1.0078.18**

Галоперидол

Haloperidolum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0225-07**

4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ М.м. 375,86

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % галоперидола $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца галоперидола.

2. Спектрофотометрия. 0,01 г субстанции растворяют в смеси спирт 96 % - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты 9:1 и доводят той же смесью до 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят смесью спирт 96 % - 0,1

М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) до 100 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 245 нм.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции сплавляют на открытом пламени с 0,5 г безводного натрия карбоната и охлаждают. Остаток взбалтывают с 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 149 до 153 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 20 мл 0,5 % раствора молочной кислоты должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-{4-[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]фенил}бутан-1-он (CAS 67987-08-0). Не более 1 %. 0,05 г субстанции (точная навеска) растворяют в 30 мл метанола, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора метанолом до 50,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на спектрофотометре при 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, должна быть не более 0,3.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. Испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б защищают от света и используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А (ПФА). 1,7 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг субстанции и 2,5 мг стандартного образца бромперидола растворяют в 30 мл метанола и доводят тем же растворителем до 50 мл.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 3 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Режим хроматографирования			
Время, мин	*ПФА, %*	*ПФБ, %*	*Режим*
0 - 15	90 → 50	90 → 50	Линейный градиент
15 – 20	50	50	Изократический
20 – 25	50 → 90	50 → 10	Линейный градиент
25 – 0	90	10	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками галоперидола и бромперидола должно быть не менее 3,0.

Относительные времена удерживания соединений. Галоперидол - 1,0 (около 5,5 мин), бромперидол - около 1,2.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 10 % от площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции. Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 10 мг/мл в 1% растворе молочной кислоты, а затем разводят не менее чем в 40 раз водой для ЛАЛ-теста.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

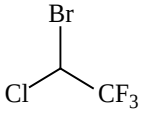
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,59 мг галоперидола $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения

Галотан	**ФС.2.1.0079.18**
Галотан	
Halothanum	**Взамен ГФ X, ст. 530**

(2*RS*)-2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан



$C_2HBrClF_3$ М. м. 197,38

Описание. Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, негорючая, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ.

*Не воспламеняется. Содержит 0,01 % (м/м) тимола, добавляемого в качестве стабилизатора.

Растворимость. Смешивается с этанолом, эфиром, хлороформом, трихлорэтиленом и с летучими и нелетучими маслами, мало растворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца галотана.

2. Качественная реакция. 0,5 мл субстанции нагревают с 50 мг расплавленного металлического натрия, охлаждают, осторожно прибавляют 2 мл воды, раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. 0,1 мл полученного раствора прибавляют к 0,2 мл смеси,

состоящей из равных объёмов свежеприготовленного раствора ализаринового красного С и 0,1 % раствора нитрата циркония в хлористоводородной кислоте; красный цвет раствора должен перейти в светло-желтый.

3. Качественная реакция. К 5 мл субстанции прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной; субстанция должна находиться в нижнем слое (отличие от хлороформа и трихлорэтилена).

Плотность. От 1,865 до 1,870 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Показатель преломления. От 1,3695 до 1,3705 (ОФС «Рефрактометрия»).

Температура перегонки. Субстанция должна полностью перегоняться при 49–51 °С (ОФС "Температурные пределы перегонки и точка кипения"). При этом в пределах 1 °С должно отгоняться не менее 95 % (о/о).

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Субстанция галотана.

Раствор сравнения. 5,0 мл стандартного образца 1,1,2-трифтор-1,2,2-трихлорэтана (CAS 76-13-1), доводят до 100,0 мл испытуемым раствором. 1,0 мл полученного раствора доводят до 100,0 мл испытуемым раствором. 2,0 мл полученного раствора доводят до 20,0 мл испытуемым раствором.

Хроматографические условия

Колонка	силанизированный диатомит для газовой хроматографии 2,75 м × 5 мм, первые 1,8 м которого пропитаны 30 % (м/м) макроголом 400, а оставшаяся часть – 30 % динонилфталатом;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ-носитель	азот для хроматографии;	
Линейная скорость	30 мл/мин;	
Объём пробы	5 мкл;	
Температура	Колонка	50 °С,
	Инжектор	50 °С,

	Детектор	250 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь пика 1,1,2-трифтор-1,2,2-трихлорэтана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,005 %).

Тимол. От 0,008 до 0,012 %. Определение проводят методом ГХ.

Раствор внутреннего стандарта. 0,10 г левоментола или ментола рацемического растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. К 20,0 мл субстанции прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта.

Раствор сравнения. Около 20 мг (точная навеска) тимола растворяют в метиленхлориде и доводят объём тем же растворителем до 100,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта.

Хроматографические условия

Колонка	15 м × 0,53 мм, плавленый кварц, покрытый полидиметилсилоксаном, толщина слоя 1,5 мкм;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ-носитель	азот для газовой хроматографии;	
Линейная скорость	15 мл/мин;	
Объём пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	150 °С;
	Инжектор	170 °С;
	Детектор	200 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика тимола должна составлять от 0,75 до 1,15 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

Содержание тимола в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot S_{i0} \cdot a_0 \cdot 25 \cdot 20 \cdot P}{S_0 \cdot S_{i1} \cdot V_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot \rho}$$

где S_1 – площадь пика тимола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика тимола на хроматограмме стандартного раствора;

S_{i1} – площадь пика ментола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_{i0} – площадь пика ментола на хроматограмме стандартного раствора;

V_1 – объём препарата, мл;

a_0 – навеска стандартного образца тимола, г;

P – содержание тимола в стандартном образце тимола, %;

ρ – плотность препарата, г/см^3.

Кислотность или щелочность. 20 мл субстанции встряхивают в течение 3 мин с 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды. На нейтрализацию водного слоя должно расходоваться не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,6 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,2 мл бромкрезолового пурпурного раствор 0,04 %).

Хлориды и бромиды. 10 мл субстанции встряхивают с 20 мл воды в течение 3 мин и оставляют до полного разделения слоев жидкостей. К 5 мл водного слоя прибавляют 5 мл воды, одну каплю азотной кислоты и 5 капель раствора серебра нитрата 2 %; не должна появляться опалесценция.

Свободные хлор и бром. К 10 мл этого же водного слоя прибавляют 1 мл бесцветного раствора калия йодида 10 % и 0,1 мл раствора крахмала 0,1 %; не должно появляться синее окрашивание.

Нелетучий остаток. Не более 0,002 %. 50 мл субстанции выпаривают на водяной бане досуха. Остаток после высушивания при 100–105 °С в течение 2 ч не должен превышать 1 мг.

Хранение. В герметичной упаковке, в защищённом от света месте.

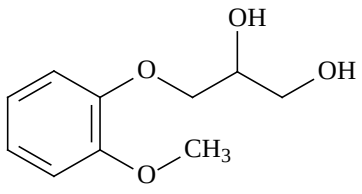
*Приводится для информации.

Гвайфенезин **ФС.2.1.0080.18**

Гвайфенезин

Guaifenesinum **Взамен ГФ XII, ФС 42-0226-07**

(2*RS*)-3-(2-Метоксифенокси)пропан-1,2-диол



$C_{10}H_{14}O_4$ М.м. 198,22

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гвайфенезина $C_{10}H_{14}O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в спирте 96 % и хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в эфире.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гвайфенезина или рисунку (Приложение).

2. Качественная реакция. 0,05 г субстанции смешивают с одной каплей формалина и двумя каплями серной кислоты концентрированной; должно появиться окрашивание от глубокого вишнево-красного до пурпурного.

Температура плавления. От 79 до 83 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,0 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают при остаточном давлении около 15 мм рт. ст. и температуре 60 °С.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Вода – уксусная кислота 990:10.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1 мг стандартного образца примеси А (2-метоксифенол, CAS 90-05-1) растворяют в 50,0 мл раствора сравнения А.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (C_{18}), 5 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 276 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–32	80 →50	20 →50	Линейный градиент
32–35	50 →80	50 →20	Линейный градиент
35–40	80	20	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками гвайфенезина и примеси А должно быть не менее 3,0.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А. Примесь В (2-(2-метоксифенокси)пропан-1,3-диол, CAS 14007-09-1) идентифицируется по относительному времени удерживания.

Относительные времена удерживания соединений. Гвайфенезин – 1 (около 8 мин); примесь В – около 0,9; примесь А – около 1,3.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания площадь пика примеси А умножается на поправочный коэффициент 0,63.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В должна быть не более 10 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси А, умноженная на поправочный коэффициент 0,63, должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %)

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков примесей, не считая примеси В, не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %).

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

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гвайфенезина растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика гвайфенезина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание гвайфенезина в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика гвайфенезина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гвайфенезина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца гвайфенезина, мг;

W – потеря в массе при высушивании в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце гвайфенезина, %.

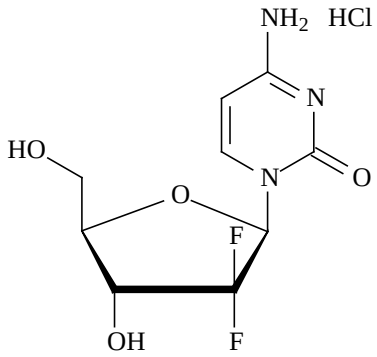
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Гемцитабина гидрохлорид **ФС.2.1.0081.18**

Гемцитабин

Gemcitabini hydrochloridum **Вводится впервые**

4-Амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-β-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-она гидрохлорид



$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ М.м. 299,66

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гемцитабина гидрохлорида $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.

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

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Удельное вращение. От +43,0 до +50,0 в пересчете на сухое вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Доводят pH раствора натрия дигидрофосфата моногидрата с концентрацией 13,8 г/л до 2,5 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной.

Подвижная фаза В (ПФБ). Метанол.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25,0 мл воды.

Раствор сравнения. 10 мг стандартного образца примеси А (цитозин – 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он, CAS 71-30-7) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят водой до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Скорость потока	1,2 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 275 нм;

Объем пробы 20 мкл;

Режим хроматографирования

Время, мин	*ПФА, %*	*ПФБ, %*	Режим
0–8	97	3	Изократический
8–13	97 → 50	3 → 50	Линейный градиент
13–20	50	50	Изократический
20–25	50 → 97	50 → 3	Линейный градиент
25–30	97	3	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение (R)* между пиками примеси А и гемцитабина должно быть не менее 10;

- *фактор ассиметрии* пика (A_S) гемцитабина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Относительные времена удерживания соединений: гемцитабин – 1,0 (около 8 мин); примесь А – около 0,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси А) не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика 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%).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 250 мл.

Раствор сравнения. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гемцитабина гидрохлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 250 мл.

В изократическом режиме при использовании ПФА не менее 5 раз хроматографируют раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание гемцитабина гидрохлорида $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика гемцитабина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гемцитабина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

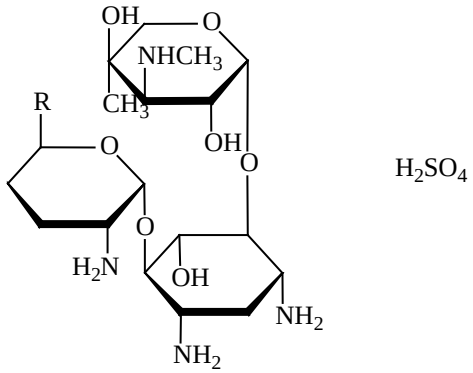
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Гентамицина сульфат **ФС.2.1.0082.18**

Гентамицин

Gentamicini sulfas **Взамен ФС 42-2626-89**

Смесь сульфатов гентамицина C_1, гентамицина C_{1A}, гентамицина C_{2A}, гентамицина C_{2B} и гентамицина C_2, производимых *Micromonospora purpurea*.



C_{1A}	R=CH_2NH_2	$C_{19}H_{39}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$	М.м. 547,6
C_1	R=$CH(CH_3)NHCH_3$	$C_{21}H_{43}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$	М.м. 575,7
C_2	R=(*R*)-$CH(CH_3)NH_2$	$C_{20}H_{41}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$	М.м. 561,6
C_{2A}	R=(*S*)-$CH(CH_3)NH_2$	$C_{20}H_{41}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$	М.м. 561,6
C_{2B}	R=CH_2NHCH_3	$C_{20}H_{41}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$	М.м. 561,6

Гентамицин C_{1A}: *O*-3-Дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→6)-*O*-[2,6-диамино-2,3,4,6-тетрадезокси-α-D-*эритро*-гексопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамина сульфат (1:1).

Гентамицин C_1: *O*-3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→6)-*O*-[2-амино-2,3,4,6,7-пентадезокси-6-(метиламино)-α-D-*эритро*-гептопиранозил-(1→6)]-2-дезокси-D-стрептамина сульфат (1:1).

Гентамицин C_2: *O*-3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→6)-*O*-[(6*R*)-2,6-диамино-2,3,4,6,7-пентадезокси-α-D-*эритро*-гептопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамина сульфат (1:1).

Гентамицин C_{2A}: *O*-3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→6)-*O*-[(6*S*)-2,6-диамино-2,3,4,6,7-пентадезокси-α-D-*эритро*-гептопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамина сульфат (1:1).

Гентамицин C_{2B}: *O*-3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→6)-*O*-[2-амино-2,3,4,6-тетрадезокси-6-метил-6-(метиламино)-α-D-*эритро*-гексопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамина сульфат (1:1).

Содержит не менее 590 МЕ/мг в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок, гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле 96 % и эфире.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»)

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Аммиак водный – метанол для жидкостной хроматографии – хлороформ 33:33:33. После смешивания используют нижний слой. Камеру предварительно насыщают парами аммиака в течение 1 ч.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в 5 мл воды.

Раствор сравнения. Содержимое флакона со стандартным образцом гентамицина сульфата растворяют в 5 мл воды.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда

фронт подвижной фазы пройдет около 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают 0,25 % раствором нингидрина и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 110 °С в течение 5 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться три основные зоны адсорбции, соответствующие по положению, величине и интенсивности поглощения основным зонам адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

2. ВЭЖХ. На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться пять основных пиков (см. раздел «Компонентный состав»), времена удерживания которых соответствуют пяти основными пикам на хроматограмме раствора сравнения.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +107 до +121 в пересчете на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество (10 % раствор, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,8 г субстанции в 20 мл воды свободной от двуокиси углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень 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»).

pH. От 3,5 до 5,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

Компонентный состав. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). К 900 мл воды прибавляют 7,0 мл трифторуксусной кислоты, 0,250 мл пентафторпропановой кислоты, 4,0 мл

свежеприготовленного 20% раствора натрия гидроксида, перемешивают и доводят pH раствора до 2,6 свежеприготовленным 20% раствором натрия гидроксида. Прибавляют 15 мл ацетонитрила и доводят водой до 1 л.

Испытуемый раствор А. Растворяют 25,0 мг субстанции в 25,0 мл ПФ.

Испытуемый раствор Б. 5,0 мл испытуемого раствора А доводят ПФ до 25,0 мл.

Раствор сравнения А. Растворяют 5 мг стандартного образца гентамицина для идентификации пиков, содержащего примесь В, в 25 мл ПФ.

Раствор сравнения Б. Растворяют 20,0 мг стандартного образца примеси А в 20,0 мл ПФ.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения Б доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Смешивают 1 мл раствора сравнения Б с 5 мл испытуемого раствора А и доводят ПФ до 50 мл.

Примечание.

Примесь А: *O*-3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→6)-*O*-[2,6-диамино-2,3,4,6-тетрадезокси-α-D-*эритро*-гекс-4-енопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 32385-11-8;

примесь В: *O*-3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)-β-L-арабинопиранозил-(1→4)-2-дезокси-L-стрептамин, CAS 49751-51-1.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм
Температура колонки	35°С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Раствор после колонки	20% раствор натрия гидроксида (свежеприготовленный)
Подача раствора после колонки	Беспульсирующая со скоростью 0,3 мл/мин посредством смешивающей петли объемом 375 мкл
Детектор	Пульс-амперометрический с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным

	электродом сравнения и стальным вспомогательными электродом, представляющим собой корпус электрохимической ячейки; потенциалы: ± 0,05 В детектирование, + 0,75 В окисление, – 0,15 В восстановление с продолжительностью импульса в соответствии с используемым инструментом.
Объём пробы	20 мкл
Время хроматографирования	1,2-кратное от времени удерживания пика гентамицина C_1

Примечание. Если при проведении испытания наблюдается значительный дрейф времен удерживания компонентов растворов, предусмотреть промывку колонки между инжекциями смесью ацетонитрил – вода очищенная (80:20) в течение 15–30 мин с последующим уравновешиванием колонки подвижной фазой.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор Б и растворы сравнения А, В.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение между пиками примеси А и гентамицина C_{1A} на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 1,2 (при необходимости увеличивают долю ацетонитрила в ПФ до 50 мл/л);

- разрешение между пиками гентамицина C_2 и гентамицина C_{2B} на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 1,5 (при необходимости увеличивают долю ацетонитрила в ПФ до дополнительных 50 мл/л);

- отношение сигнал/шум для основного пика на хроматограмме раствора сравнения В должно быть не менее 20.

Идентификация пиков. Для идентификации пиков гентамицина C_1, C_{1A}, C_2, C_{2A}, C_{2B} используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу гентамицина для идентификации пиков.

Относительные времена удерживания компонентов. Примесь А – 1,0 (около 23 мин); гентамицин C_{1A} – 1,1; гентамицин C_2 – 1,8; гентамицин C_{2B} – 2,0; гентамицин C_{2A} – 2,3; гентамицин C_1 – 3,0.

Допустимое содержание компонентов.

- Гентамицин C_1: от 25,0 до 45,0 %;

- гентамицин C_{1A}: от 10,0 до 30,0 %;

- сумма гентамицинов C_2, C_{2A} и C_{2B}: от 35,0 до 55,0 %.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Компонентный состав» со следующими изменениями:

Хроматографируют испытуемый раствор А и раствор сравнения В.

Допустимое содержание примесей.

- Площадь пика любой примеси должна быть не более 3 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 3 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более, чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 10 %).

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

Метанол. Не более 1,0 %. Определение проводят методом ГХ.

Раствор внутреннего стандарта. Около 0,2 г (точная навеска) пропанола помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

Контрольный раствор. Помещают 1,0 мл воды во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл и герметично закрывают.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) метанола помещают в мерную колбу объемом 100 мл, прибавляют 20 мл воды, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Помещают 1,0 мл полученного раствора во

флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл и герметично закрывают.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Помещают 1,0 мл полученного раствора во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл и герметично закрывают.

Хроматографические условия

Колонка		капиллярная кварцевая колонка 30 м × 0,32 мм с плёнкой 100 % полиэтиленгликоля 0,5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям пригодности хроматографической системы;
Температура	Колонка	40 °С (5 мин) далее +10 °С/мин до 100 °С;
	Инжектор	150 °С;
	Детектор	200 °С;
Детектор		пламенно-ионизационный;
Газ носитель		азот;
Скорость потока		1,7 мл/мин;
Условия парофазного пробоотборника:		
Температура флакона:		80 °С;
Температура петли:		90 °С;
Температура линии переноса:		100 °С;
Время термостатирования флакона:		45 минут;
Объем пробы		1 мл.

Хроматографируют контрольный раствор, стандартный раствор и испытуемые растворы.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot A_0 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 100\,\%}{S_0 \cdot A_1 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика метанола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика метанола на хроматограмме стандартного раствора;

A_1 – площадь пика пропанола на хроматограмме испытуемого раствора;

A_0 – площадь пика пропанола на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска испытуемой субстанции, г;

a_0 – навеска метанола, взятая для приготовления стандартного раствора, г.

Сульфаты. От 32,0 до 35,0 % в пересчёте на безводное вещество. Около 0,250 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды и доводят значение pH до 11 аммиаком водным. Прибавляют 10,0 мл 0,1 М раствора бария хлорида и около 0,5 мг фталеинового пурпурного. Титруют 0,1 М раствором натрия эдетата, прибавив 50 мл спирта 96 % при начале изменения окраски, до исчезновения фиолетово-синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора бария хлорида соответствует 9,606 мг сульфат-иона SO_4.

Сульфатная зола. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Вода. Не более 15,0 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мг активного вещества

субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

[*]**Пирогенность.** Субстанция должны быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза − 10 мг гентамицина в 1 мл воды для инъекций на 1 кг массы кролика. Срок наблюдения – 48 ч.

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,71 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

Хранение. В защищенном от света месте.

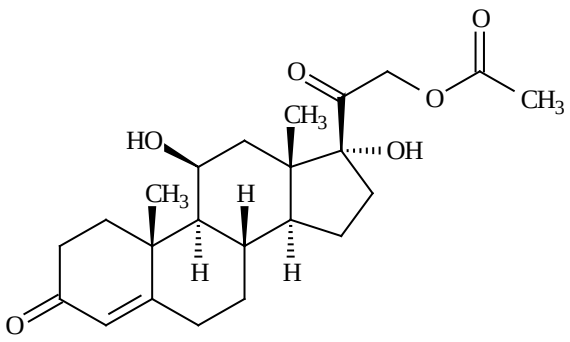
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Аномальная токсичность», «Пирогенность» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Гидрокортизона ацетат **ФС.2.1.0083.18**

Гидрокортизон

Hydrocortisoni acetas **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0227-07**

(11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил)ацетат



$C_{23}H_{32}O_6$ М.м. 404,5

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % гидрокортизона ацетата $C_{23}H_{32}O_6$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гидрокортизона ацетата.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора (раздел «Количественное определение») в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 241 нм.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 %, прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и кипятят в течение 1 мин; должен выделяться этилацетат, обнаруживаемый по запаху.

Удельное вращение. От +158 до +167 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диоксане; раствор готовят при нагревании до кипения, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – вода 40:60.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл метанола и доводят объём ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 2 мг субстанции и 2 мг стандартного образца кортизона ацетата растворяют в 40 мл ПФ.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б

- *разрешение* (*R*) между пиками гидрокортизона ацетата и кортизона ацетата должно быть не менее 4,0;

- *фактор ассиметрии* пика (A_S) гидрокортизона ацетата должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гидрокортизона ацетата должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Относительные времена удерживания соединений: гидрокортизона ацетат – 1,0 (около 10 мин), кортизона ацетат – около 1,2.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 60 °С.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объем раствора спиртом 96 % до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят спиртом 96 % до 50,0 мл и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание гидрокортизона ацетата $C_{23}H_{32}O_6$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 500000000}{395 \cdot a \cdot (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность при 241 нм;

a – навеска субстанции, мг;

395 – удельный показатель поглощения гидрокортизона ацетата при 241 нм;

W – потеря в массе при высушивании, %.

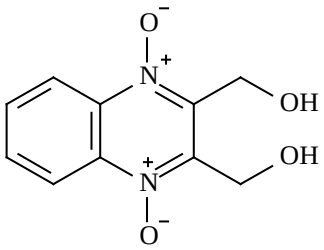
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид ФС.2.1.0015.15

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид

Hydroxymethylchinoxalindioxydum

2,3-Ди(гидроксиметил)хиноксалин-1,4-диоксид



$C_{10}H_{10}N_2O_4$ М.м. 222,20

Содержит не менее 99,0 % диоксидина $C_{10}H_{10}N_2O_4$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Зеленовато-жёлтый кристаллический порошок. Под действием света разлагается.

Растворимость. Мало растворим в воде, мало и медленно растворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра диоксидина (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения свежеприготовленного 0,0005 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 220 до 280 нм должен иметь максимумы при 235 нм и

266 нм и минимум при 250 нм; в области длин волн от 340 до 400 нм должен иметь максимум при 382 нм.

3. Качественная реакция. К 0,02 г субстанции прибавляют 2 мл 1 М раствора натрия гидроксида и нагревают; должно появиться красное окрашивание.

Температура плавления. От 169 до 172 °С (ОФС «Температура плавления»). Скорость подъёма температуры 2 °С/мин; субстанцию предварительно сушат при температуре 80 °С в течение 2 ч.

***Прозрачность раствора**. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды при нагревании до 30 °С и охлаждают. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

pH. От 5,8 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ—спирт 96 % 19:1.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1 мл смеси метанол—вода 2:3 и доводят тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят смесью метанол—вода 2:3 до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мг хиноксидина (2,3-ди[(ацетилокси)метил]-хиноксалин-1,4-диоксид, CAS 10103-89-6) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлороформе и доводят тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки в токе холодного воздуха наносят 50 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 50 мкл (5 мкг) и 20 мкл (2 мкг) раствора сравнения А, 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б и в общую точку – 20 мкл (2 мкг) раствора сравнения А и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме общей точки нанесения раствора сравнения А (2 мкг) и раствора сравнения Б (1 мкг) наблюдаются 2 четкие зоны адсорбции.

Зона адсорбции примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящаяся на уровне зоны адсорбции хиноксидина, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %).

Суммарное содержание хиноксидина и других примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения А, не должно превышать 1 %.

Галогены. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 75 до 80 °С до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг/мл при нагревании до 37 °С, а затем разводят его не менее чем в 2 раза.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции, растёртой и предварительно высушенной при температуре от 75 до 80 °С до постоянной массы, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, смешивают с 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски в чисто жёлтую.

По мере прибавления титранта субстанция растворяется.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,22 мг диоксидина $C_{10}H_{10}N_2O_4$.

Хранение. В защищённом от света месте.

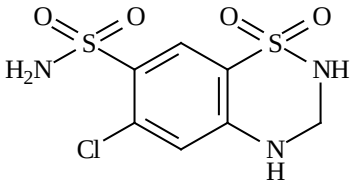
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Гидрохлоротиазид **ФС.2.1.0084.18**

Гидрохлоротиазид

Hydrochlorothiazidum **Взамен ВФС 42-2263-93**

1,1-Диоксо-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-1λ^6,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ М.м. 297,74

Содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % гидрохлоротиазида $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Умеренно или мало растворим в спирте 96 %, растворим в ацетоне, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см$^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гидрохлоротиазида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец гидрохлоротиазида растворяют в этаноле, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. 50 мг субстанции растворяют в 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют 0,01 М раствором натрия гидроксида до 50,0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 273 нм и 323 нм. Отношение оптических плотностей A_{273}/A_{323} должно быть от 5,4 до 5,7.

3. Качественная реакция. К 1 мг субстанции прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора натриевой соли хромотроповой кислоты 0,5 г/л в охлажденной смеси серная кислота концентрированная – вода 65:35; должно возникнуть фиолетовое окрашивание.

Кислотность или щелочность. 0,5 г растертой в порошок субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 25 мл воды, и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида и 0,2 мл метилового красного спиртовой раствор 0,1 %. Раствор должен быть окрашен в желтый цвет. Окраска раствора должна измениться на красную от прибавления не более 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

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

Смесь растворителей. 50 мл смеси ацетонитрил - метанол 1:1 доводят фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до 200 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Тетрагидрофуран – метанол – фосфатный буферный раствор pH 3,2 (1) 10:60:940.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Тетрагидрофуран – метанол – фосфатный буферный раствор pH 3,2 (1) 50:500:500.

Испытуемый раствор. 30 мг субстанции растворяют в 5 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1 и доводят объем фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 3 мг стандартного образца примеси А растворяют в 5 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1, прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объем фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до 20,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. 3 мг *стандартного образца гидрохлоротиазида для идентификации пиков* (содержащего примеси В и С) растворяют в 0,5 мл метанола и доводят объем фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до 2,0 мл.

Примечание.

Примесь А: 1,1-диоксо-6-хлор-2*H*-1λ^6,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид, CAS 58-94-6;

примесь В: 4-амино-6-хлорбензол-1,3-дисульфонамид, CAS 121-30-2;

примесь С: *N*-[(1,1-диоксо-7-сульфамоил-6-хлор-2*H*-1λ^6,2,4-бензотиадиазин-4-ил)метил]-1,1-диоксо-6-хлор-2*H*-1λ^6,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид, CAS 402824-96-8.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 224 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–17	100 → 55	0 → 45	Линейный градиент
17–30	55	45	Изократический

Относительные времена удерживания компонентов: примесь В – около 0,7, примесь А – около 0,9, гидрохлоротиазид – 1,0 (около 8 мин), примесь С – около 2,8.

Идентификация примесей. Раствор сравнения Б используют для идентификации примеси А. Раствор сравнения В используют для идентификации примесей В и С.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение (R)* между пиками примеси А и гидрохлоротиазида должно быть не менее 2,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади каждого пика примесей А, В и С не должны превышать площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади пика гидрохлоротиазида на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика гидрохлоротиазида 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 около 1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,75 г субстанции встряхивают с 25 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1, если необходимо при обработке ультразвуком, охлаждают, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до 100,0 мл и перемешивают. 4,0 мл полученного раствора доводят до 20,0 мл и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца гидрохлоротиазида растворяют в 25 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1, если необходимо при обработке ультразвуком, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до 100,0 мл и перемешивают. 4,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл и перемешивают.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ %	Режим
0 – 4	80	20	Изократический
4 – 10	80 → 20	20 → 80	Линейный градиент

Пригодность хроматографической системы с использованием стандартного раствора определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *относительное стандартное отклонение* площади пика гидрохлоротиазида должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание гидрохлоротиазида $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме

испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гидрохлоротиазида на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца гидрохлоротиазида, мг;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце гидрохлоротиазида, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

Гидрохлоротиазид, таблетки	**ФС.3.1.0018.18**
Гидрохлоротиазид, таблетки	
Hydrochlorothiazidi tabulettae	**Взамен ВФС 42-2278-93**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гидрохлоротиазид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гидрохлоротиазида $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат.

Раствор серной кислоты 7 М. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 400 мл воды, 378 мл серной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор калия йодида 3 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 г калия йодида, растворяют в 50 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спиртовой раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида 0,5 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г нафтилэтилендиамина

дигидрохлорида, растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 10 мг гидрохлоротиазида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор стандартного образца гидрохлоротиазида. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца гидрохлоротиазида, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (5 мкг) и раствора стандартного образца гидрохлортиазида (5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм. Опрыскивают пластинку серной кислоты раствором спиртовым 10 %, выдерживают при 105 °С в течение 30 мин и немедленно помещают в камеру с парами азота (пары азота получают прибавлением по каплям серной кислоты раствора 7 М к раствору, содержащему натрия нитрита раствор 10 % и калия йодида раствор 3 %). Пластинку выдерживают в потоке тёплого воздуха в течение 15 мин и опрыскивают нафтилэтилендиамина дигидрохлорида спиртовым раствором 0,5 %. При необходимости пластинку высушивают и опрыскивание повторяют. Просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца гидрохлоритиазида.

2. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидрохлортиазида в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимум при длине волны 273 нм (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	60 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации гидрохлоротиазида около 10 мкг/мл.

Раствор стандартного образца гидрохлоротиазида. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гидрохлоротиазида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидрохлортиазида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 272 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество гидрохлоротиазида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}18}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца гидрохлортиазида;

a_0 – навеска стандартного образца гидрохлоротиазида, мг;

P – содержание гидрохлоротиазида в стандартном образце гидрохлоротиазида, %;

L – заявленное количество гидрохлоротиазида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 60 мин в среду растворения должно перейти не менее 60 % (Q) гидрохлоротиазида $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Тетрагидрофуран—метанол—фосфатный буферный раствор pH 3,2 (1) 1:6:94.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Тетрагидрофуран—метанол—фосфатный буферный раствор pH 3,2 (1) 5:50:50.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 50 мг гидрохлоротиазида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл смеси ацетонитрил—метанол 1:1, доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до метки и фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—метанол—фосфатный буферный раствор pH 3,2 (1) 1:1:2 до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг стандартного образца гидрохлоротиазида и около 15 мг стандартного образца хлоротиазида, прибавляют 25 мл смеси ацетонитрил—метанол 1:1, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 (1) до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—метанол 1:1 до метки.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 224 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Колонку уравновешивают ПФА в течение не менее 20 мин.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–17	100→55	0→45
17–30	55	45
30–35	55→100	45→0
35–50	100	0

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками хлоротиазида и гидрохлоротиазида должно быть не менее 2,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

- суммарная площадь пиков примесей не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2 или методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение», способ 1.

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят водой до концентрации гидрохлоротиазида около 15 мкг/мл.

Содержание гидрохлоротиазида $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 20}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца гидрохлоротиазида;

a_0 – навеска стандартного образца гидрохлоротиазида, мг;

P – содержание гидрохлоротиазида в стандартном образце гидрохлоротиазида, %;

L – заявленное количество гидрохлоротиазида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг гидрохлоротиазида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца гидрохлоротиазида. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца гидрохлоротиазида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидрохлоротиазида при длине волны 273 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание гидрохлоротиазида $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot G}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца гидрохлоротиазида;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца гидрохлоротиазида, мг;

P – содержание гидрохлоротиазида в стандартном образце гидрохлоротиазида, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество гидрохлоротиазида в одной таблетке, мг.

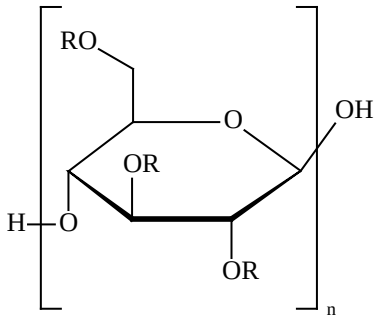
Хранение. В защищённом от света месте.

Гипромеллоза **ФС.2.1.0085.18**

Гипромеллоза

Hypromellosum **Вводится впервые**

Частично *O*-(2-гидроксипропилированная) и *O*-метилированная целлюлоза



R=H, CH_3 или CH_2CHCH_3 (OH)

Субстанция каждого типа замещения (таблица 1) содержит указанное в таблице количество метильных (CH_3) и 2-гидроксипропильных ($CH_2CH(OH)CH_3$) групп.

Содержит не менее 96,0 и не более 104,0 % гипромеллозы в пересчёте на сухое вещество.

Таблица 1. Характеристика типов замещения

№	Тип замещения	Метил- %	2-Гидроксипропил- %
1	1828	16,5–20,0	23,0–32,0
2	2208	19,0–24,0	4,0–12,0
3	2906	27,0–30,0	4,0–7,5
4	2910	28,0–30,0	7,0–12,0
Примечание. В номере типа замещения первые две цифры означают средний процент метильных групп, а последние две – средний процент 2-гидроксипропильных групп.			

Описание. Белый, желтовато-белый или серовато-белый волокнистый или гранулированный порошок.

*Гигроскопичен после высушивания.

Растворимость. Растворим в холодной (2 – 8 °С) воде с образованием коллоидного раствора, практически нерастворим в горячей (80 – 90 °С) воде, этаноле и хлороформе.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Равномерно распределяют 1,0 г субстанции на поверхности 100 мл воды и оставляют на 1-2 мин – должна наблюдаться агрегация порошка на поверхности.

2. Качественная реакция. Равномерно распределяют 1,0 г субстанции в 100 мл кипящей воды и перемешивают – образуется суспензия нерастворимых частиц. При охлаждении суспензии до 10 °С (при перемешивании) должен образовываться прозрачный или слегка мутный вязкий раствор.

3. Качественная реакция. К 0,1 мл раствора полученного в предыдущем испытании прибавляют 9 мл 90 % (о/о) серной кислоты концентрированной, взбалтывают, нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 мин, немедленно охлаждают во льду, осторожно прибавляют 0,6 мл нингидрина раствор 3%, взбалтывают и выдерживают при 25 °С. Должно появиться красное окрашивание, постепенно переходящее в пурпурное.

****Прозрачность раствора.** Количество субстанции, эквивалентное 1,0 г высушенной субстанции, диспергируют при перемешивании в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, нагретой до 90 °С. Охлаждают, доводят массу раствора до 100 г водой, свободной от диоксида углерода и перемешивают до полного растворения. Опалесценция полученного раствора не должна превышать эталон сравнения III (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 5,0 до 8,0 (2 % раствор, полученный для показателя «Вязкость», ОФС «Ионометрия», метод 3). Показание pH-метра считывают после нахождения электрода в растворе в течение 5 ± 0,5 мин.

Вязкость. В соответствии с ОФС «Вязкость».

От 80 до 120 % от номинального значения для образцов с вязкостью менее 600 мПа·с, метод 1; от 75 до 140 % от номинального значения для образцов с вязкостью от 600 мПа·с и более, метод 2.

Метод 1. Взвешивают количество субстанции, эквивалентное 4,0 г в пересчете на сухое вещество. Переносят в широкогорлую ёмкость и доводят массу горячей водой до 200,0 г. Закрывают ёмкость и перемешивают содержимое со скоростью 400 ± 50 об/мин в течение 10-20 мин до тщательного диспергирования и смачивания частиц. Соскабливают шпателем с внутренних стенок не диспергированный материал и продолжают перемешивание при охлаждении до температуры ниже 10 °С в течение следующих 20-40 мин. Доводят массу раствора до 200,0 г холодной водой. При наличии пузырьков воздуха раствор центрифугируют. Шпателем удаляют пену. Определяют кинематическую вязкость (v) раствора с помощью капиллярного вискозиметра (ОФС «Вязкость»). Определяют плотность (ρ, ОФС «Плотность», метод 1) и рассчитывают динамическую вязкость (η): $\eta = \rho \cdot v$.

Метод 2. Взвешивают количество субстанции, эквивалентное 10,0 г в пересчете на сухое вещество. Переносят в широкогорлую ёмкость и доводят массу горячей водой до 500,0 г. Закрывают ёмкость и перемешивают содержимое со скоростью 400 ± 50 об/мин в течение 10-20 мин до тщательного диспергирования и смачивания частиц. При необходимости соскабливают шпателем с внутренних стенок не диспергированный материал и продолжают перемешивание при охлаждении до температуры ниже 10 °С в течение следующих 20-40 мин. При необходимости доводят массу раствора до 500,0 г холодной водой. При наличии пузырьков воздуха раствор центрифугируют. Шпателем удаляют пену. Определяют динамическую вязкость (η) раствора с

помощью ротационного вискозиметра со шпинделем с одним цилиндром при температуре 20,0 ± 0,1 °С в условиях, приведённых в таблице 2.

Таблица 2. Условия определения динамической вязкости.

Номинальная вязкость, мПа·с	**Номер ротора**	**Скорость вращения, об/мин**	**Поправочный коэффициент**
600 – 1400	3	60	20
1400 – 3500	3	12	100
3500 – 9500	4	60	100
9500 – 99500	4	6	1000
> 99500	4	3	2000

Перед измерением шпиндель вращают в течение 2 мин. Между повторными измерениями выдерживают паузы в 2 мин. Определение проводят трижды и рассчитывают среднее арифметическое значение.

Сульфатная зола. Не более 1,5% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Тип замещения. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. 3,0 г октана помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора о-ксилолом до метки.

Испытуемый раствор. Около 65 мг (точная навеска) субстанции помещают в герметично закрываемый, снабжённый политетрафторэтиленовой крышкой, выдерживающий давление флакон ёмкостью 5 мл, прибавляют 60 – 100 мг адипиновой кислоты, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 2,0 мл йодистоводородной кислоты, немедленно герметично закрывают и взвешивают. Перемешивают содержимое в течение 60 мин при поддержании температуры 130 ± 2 °С. Охлаждают до комнатной температуры и повторно взвешивают. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %. Используют верхний слой.

Раствор сравнения. В герметично закрываемый, выдерживающий давление флакон вместимостью 5 мл помещают 60 – 100 мг адипиновой кислоты, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 2,0 мл йодистоводородной кислоты, немедленно герметично закрывают и взвешивают с точностью до 0,2 мг. Шприцем прибавляют 15-22 мкл 2-йодпропана, взвешивают. Прибавляют шприцем 45 мкл йодметана, снова взвешивают. Перемешивают содержимое в течение 60 мин при поддержании температуры 130 ± 2 °С. Охлаждают до комнатной температуры и используют верхний слой.

Условия хроматографирования

Колонка	Длина 1,8–3 м, диаметр 2–4 мм
Стационарная фаза	Диатомит для ГХ (125–150 мкм) пропитанный 10–20% полидиметилсилоксаном
Температура колонки	100 °С
Газ-носитель	Гелий или азот (пламенная ионизация); гелий (теплопроводность)
Скорость потока	Подбирается таким образом, чтобы время удерживания внутреннего стандарта составляло около 10 мин
Детектор	Пламенно-ионизационный или определяющий теплопроводность
Объём вводимой пробы	1–2 мкл.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограммах раствора сравнения должны хорошо разделяться пики йодметана (первый), йодпропана (второй) и внутреннего стандарта (третий).

Рассчитывают отношения (B_1 и B_2) площадей пиков йодметана и йодпропана к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора, а также отношения (B_3 и B_4) площадей пиков йодметана и йодпропана к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения.

Вычисляют процентное содержание метильных групп (М) по формуле:

$$\text{М} = \frac{B_1 \cdot a_1}{B_3 \cdot a} \cdot 21{,}86$$

Вычисляют процентное содержание гидроксипропильных групп (ГП) по формуле:

$$ГП = \frac{B_2 \cdot a_2}{B_4 \cdot a} \cdot 44{,}17$$

где a_1 – навеска йодметана в растворе сравнения, мг;

a_2 – навеска йодпропана в растворе сравнения, мг;

a – навеска субстанции в пересчете на высушенную субстанцию, мг;

21,86 и 44,17 – эмпирические коэффициенты.

Полученные содержания метильных и гидроксипропильных групп должны соответствовать определённому типу замещения.

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют при интенсивном и длительном перемешивании в воде и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца гипромеллозы помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют при интенсивном и длительном перемешивании в воде и доводят объём раствора

водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор дифениламина. 0,8 г дифениламина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл уксусной кислоты и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой концентрированной до метки.

В одну пробирку с пришлифованной пробкой вместимостью 15 мл помещают 2,0 мл испытуемой субстанции, во вторую – 2,0 мл стандартного раствора, в третью – 2,0 мл воды. Во все пробирки прибавляют по 5,0 мл раствора дифениламина. Тщательно перемешивают содержимое пробирок и выдерживают в масляной бане с температурой 112±7 °С в течение 30 мин, периодически открывая пробки для выхода паров. Затем пробирки быстро охлаждают в водяной бане со льдом до комнатной температуры.

Измеряют оптическую плотность растворов первой и второй пробирок по сравнению с раствором третьей пробирки на спектрофотометре в максимуме поглощения при 635 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание гипромеллозы в процентах (*X*) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot 20 \cdot 100 \cdot (100 - W)}$$

где A_1 – оптическая плотность пробы с испытуемым раствором;

A_0 – оптическая плотность пробы со стандартным раствором;

a_0 – навеска стандартного образца гипромеллозы, г;

a_1 – навеска субстанции, г;

P – содержание основного вещества в стандартном образце гипромеллозы;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Приводится для информации.

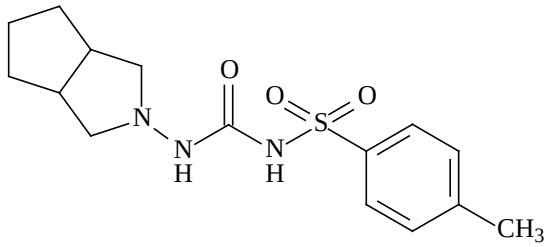
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для местного применения.

Гликлазид **ФС.2.1.0012.15**

Гликлазид

Gliclazidum

N-[Гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]-*N*′-[(4-метилфенил)сульфонил]мочевина



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ М.м. 323,41

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. *ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гликлазида.

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

Подвижная фаза (ПФ). Триэтиламин—трифторуксусная кислота—

ацетонитрил—вода 0,1:0,1:45:55.

Испытуемый раствор. Около 50 мг субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—вода 9:11 до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью ацетонитрил—вода 9:11 до метки.

Раствор сравнения Б. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 45 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью ацетонитрил – вода 9:11 до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг субстанции и 15 мг стандартного образца примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят смесью ацетонитрил—вода 9:11 до метки.

Примечание.

Примесь F: *N*-[гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]-*N*′-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина, CAS 1076198-18-9.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Скорость потока	0,9 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 235 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности

хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками гликлазида и примеси F должно быть не менее 1,8.

Хроматографируют растворы сравнения и испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси F должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика гликлазида на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна не более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

2-Нитрозооктагидроциклопента[*c*]пиррол (Примесь В).

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 2,5 мл диметилсульфоксида, доводят объём раствора водой до 10 мл, перемешивают в течение 10 мин, выдерживают при температуре 4 °С в течение 30 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 20 мг стандартного образца примеси В растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора водой до 50 мл (раствор А). К 1 мл раствора А прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора водой до 50 мл.

Примечание.
Примесь В: 2-Нитрозооктагидроциклопента[*c*]пиррол, CAS 54786-86-6.

Хроматографируют по 50 мкл раствора сравнения и испытуемого

раствора и определяют площадь пика примеси B.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B должна быть не более площади пика примеси B на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,0002 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,25 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной 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 32,34 мг гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Хранение. В защищённом от света месте.

Гликлазид, таблетки	**ФС.3.1.0019.18**
Гликлазид, таблетки	
Gliclazidi tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гликлазид, таблетки (таблетки; таблетки с пролонгированным высвобождением). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 200 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

2. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гликлазида на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом

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

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	фосфатный буферный раствор pH 7,4;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин.

Испытуемый раствор (таблетки). В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации гликлазида около 0,0165 мг/мл.

Испытуемый раствор (таблетки с пролонгированным высвобождением). В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 2 ч, 4 ч и 12 ч отбирают пробу раствора, восполняя содержимое сосуда после каждого отбора пробы аналогичным объёмом предварительно нагретой среды растворения. Каждую пробу фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При ожидаемой концентрации гликлазида в полученном растворе более 0,0165 мг/мл, его дополнительно разводят средой растворения до указанной концентрации.

Раствор стандартного образца гликлазида. Около 16,5 мг (точная навеска) стандартного образца гликлазида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки. В случае ожидаемой концентрации гликлазида в испытуемом растворе (таблетки с пролонгированным высвобождением,

пробы 2 и 4 часа) менее 0,0165 мг/мл, полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гликлазида на спектрофотометре в максимумах поглощения при длинах волн 226 нм и 290 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество гликлазида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(A_{(226)} - A_{(290)}) \cdot a_0 \cdot 900 \cdot P \cdot F}{(A_{0(226)} - A_{0(290)}) \cdot L \cdot 10 \cdot 100 \cdot F_0} = \frac{(A_{(226)} - A_{(290)}) \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}9}{(A_{0(226)} - A_{0(290)}) \cdot L \cdot F_0}$$

где $A_{(226)}$ – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 226 нм;

$A_{(290)}$ – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 290 нм;

$A_{0(226)}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца гликлазида при длине волны 226 нм;

$A_{0(290)}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца гликлазида при длине волны 290 нм;

a_0 – навеска стандартного образца гликлазида, мг;

P – содержание гликлазида в стандартном образце гликлазида, %;

L – заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

F_0 – фактор дополнительного разведения раствора стандартного образца гликлазида.

Для таблеток через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Для таблеток с пролонгированным высвобождением через 2 ч в раствор должно перейти не менее 15 % и не более 35 %, через 4 ч – не менее 30 % и не более 55 %, через 12 ч – не менее 75 % (Q) гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Примечание. При расчёте количества гликлазида перешедшего в раствор через 4 ч и 12 ч (таблетки с пролонгированным высвобождением), необходимо учитывать потерю вещества при предыдущих отборах проб.

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

Растворы, содержащие гликлазид и его примеси, готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Триэтиламин—трифторуксусная кислота—ацетонитрил—вода 1:1:450:550.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 45:55.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 60 мг гликлазида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 ч, доводят тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца гликлазида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца гликлазида, растворяют в 23 мл ацетонитрила и доводят объём раствора растворителем до метки.

**Раствор стандартного образца примеси А гликлазида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 22,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F гликлазида, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца примеси F гликлазида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F гликлазида, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного

раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 1,0 мл растворов стандартного образца гликлазида и стандартного образца примеси F гликлазида и доводят объём раствора до метки растворителем. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки растворителем.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора до метки растворителем.

Примечание:
примесь A: 4-метилбензолсульфонамид, CAS 70-55-3;
примесь F: *N*-[гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]-*N'*-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина, CAS 1076198-18-9.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 4 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,9 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 235 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, растворы стандартных образцов A и F гликлазида и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

Относительное время удерживания соединений. Гликлазид – 1 (около 13 мин), примесь A – около 0,3, примесь F – около 0,9.

Пригодность хроматографической системы:

на хроматограмме раствора сравнения:

– *разрешение (R)* между пиками примеси F и гликлазида должно быть не менее 1,8;

– *фактор асимметрии* пика (A_S) гликлазида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *фактор асимметрии* пика (A_S) примеси F гликлазида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика гликлазида должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F гликлазида должно быть не более 5,0 % (6 определений);

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика гликлазида должно быть не менее 10;

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси F гликлазида должно быть не менее 10.

Содержание примесей A и F в процентах (X_i) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot a_{0i} \cdot 100 \cdot P_i \cdot G}{S_{0i} \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_i \cdot a_{0i} \cdot P_i \cdot G}{S_{0i} \cdot a_1 \cdot L \cdot 50}$$

где S_i – площадь пика примеси A или Fна хроматограмме испытуемого раствора, соответственно;

S_{0i} – площадь пика примеси A или F на хроматограмме раствора стандартного образца A или F, соответственно;

a_1 навеска порошка таблеток, мг;

a_{0i} – навеска стандартного образца примеси A или F, соответственно, мг;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг;

P_i – содержание примеси A или F в стандартном образце примеси A или F, соответственно, %;

Содержание любой неидентифицированной примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 250}$$

где S_1 – площадь пика любой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гликлазида на хроматограмме раствора сравнеия;

a_1 навеска порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного шликлазида, мг;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг;

P – содержание гликлазида в стандартном образце гликлазида, %;

Допустимое содержание примесей:

– *примесь А не более 0,75 %;

– примесь F не более 0,2 %;

– любая неидентифицированная примесь не более 0,2 %;

– суммарное содержание неидентифицированных примесей не более 0,4 %.

Не учитывают примеси, содержание которых менее 0,05 %.

*Примечание. Примесь А отдельно определяют в таблетках с пролонгированным высвобождением.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2 или методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение», способ 1.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают одну таблетку гликлазида, прибавляют 23 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 1 ч и доводят объём раствора водой до метки. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до номинальной концентрации гликлазида 0,4 мг/мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца гликлазида.

Содержание гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика гликлазида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гликлазида на хроматограмме раствора стандартного образца гликлазида;

a_0 – навеска стандартного образца гликлазида, мг;

P – содержание гликлазида в стандартном образце гликлазида, %;

L – заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,8 г гликлазида, встряхивают в течение 1 ч с 200 мл ацетонитрила и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца гликлазида. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца гликлазида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 23 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца гликлазида.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца гликлазида:

– *фактор асимметрии* пика (A_S) гликлазида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика гликлазида должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 200 \cdot 10 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 40}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика гликлазида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гликлазида на хроматограмме раствора стандартного образца гликлазида;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца гликлазида, мг;

P – содержание гликлазида в стандартном образце гликлазида, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг.

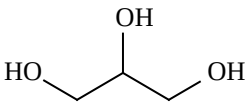
Хранение. В защищенном от света месте.

Глицерол **ФС.2.2.0006.15**

Глицерол

Glycerolum

Пропан-1,2,3-триол



$C_3H_8O_3$ М.м. 92,09

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % глицерола $C_3H_8O_3$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха. Гигроскопичен.

Растворимость. Смешивается с водой и спиртом 96 %, мало растворима в ацетоне, практически нерастворима в жирных маслах.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра глицерола (Приложение).

2. Качественная реакция. 0,5 мл субстанции нагревают под тягой с 1 г калия гидросульфата. Выделяющийся акролеин обнаруживают по почернению фильтровальной бумаги, пропитанной щелочным раствором калия тетрайодомеркурата.

3. Качественная реакция. К 1 мл субстанции прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и перемешивают; прибавляют 0,5 мл 10,6 % раствора калия дихромата. На границе раздела жидкостей образуется кольцо синего цвета; синяя окраска не должна диффундировать в нижний слой в течение 10 мин.

Плотность. Не менее 1,244 г/см^3 (ОФС «Плотность»).

***Прозрачность раствора**. 50 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки; раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 25 мл воды; раствор должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щёлочность. К 50 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. 10,0 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения А. 10,0 г стандартного образца субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения Б. 0,200 г диэтиленгликоля помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора раствором сравнения А до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора раствором сравнения А до метки.

Раствор сравнения Г. 5,0 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5,0 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная;
Размеры	длина 30 м, диаметр 0,53 мм;
Неподвижная фаза	полицианопропилфенилсилоксан – полидиметилсилоксан 6:94;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ-носитель	гелий;
Линейная скорость	38 см/с;
Деление потока	1:10;
Объём пробы	0,5 мкл;

Температура

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0	100
	0–16	100 → 220
	16–20	220
Инжектор	–	220
Детектор	–	250

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Порядок выхода пиков: диэтиленгликоль, глицерол.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками диэтиленгликоля и глицерола должно быть не менее 7.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения В и Г.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика диэтиленгликоля должна быть не более площади пика диэтиленгликоля на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси с временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерола, должна быть не более площади пика диэтиленгликоля на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей с временем удерживания, превышающим время удерживания глицерола, не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика диэтиленгликоля на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет 0,05 % от площади пика диэтиленгликоля на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,05 %).

Альдегиды. Не более 0,001 %.

0,0005 % раствор формальдегида. 3,0 мл 35 % раствора формальдегида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. 7,5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 7,5 мл воды и 1 мл 0,1 % раствора фуксина обесцвеченного. Закрывают колбу и выдерживают в течение 1 ч при температуре 25 °С.

Раствор сравнения. К 7,5 мл 0,0005 % раствора формальдегида прибавляют те же количества реактивов и выдерживают в течение 1 ч в тех же условиях, что и при приготовлении испытуемого раствора.

Оптическая плотность испытуемого раствора при 552 нм не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения при той же длине волны. Результат теста считается недействительным, если раствор сравнения не окрашен в розовый цвет.

Эфиры. К конечному раствору, полученному в испытании «Кислотность или щелочность», прибавляют 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин и охлаждают. Прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Окраска раствора должна изменяться от прибавления не менее 8 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Галогенсодержащие соединения. Не более 0,0035 %.

Испытуемый раствор. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 1 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида, 5 мл воды и 50 мг никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов. Нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и отфильтровывают. Колбу и фильтр ополаскивают водой до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл спирта 96 %, 2,5 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и 50 мкл 1,7 % раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 2 мин.

0,0005 % раствор хлорид-иона. 0,824 г натрия хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Одновременно готовят раствор сравнения, прибавляя к 7 мл 0,0005 % раствора хлорид-иона, 4 мл спирта 96 %, 0,5 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и 0,05 мл 1,7 % раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 2 мин.

Опалесценция испытуемого раствора должна быть не интенсивнее опалесценции раствора сравнения.

Сахара. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида, приготовленного с использованием воды, свободной от углерода диоксида, и перемешивают. По каплям прибавляют 1 мл свежеприготовленного 12,5 % раствора меди(II) сульфата. Раствор окрашивается в синий цвет. При дальнейшем нагревании раствора на водяной бане в течение 5 мин не должен появиться осадок, окраска раствора должна оставаться синей.

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,001 % (ОФС «Хлориды»). 20 г субстанции смешивают с 60 мл воды и доводят объём раствора водой до 100 мл.

Сульфаты. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжелые металлы»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Железо. Не более 0,0015 % (ОФС «Железо»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Мышьяк. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Мышьяк», метод 2, способ А.

Сульфатная зола. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 10,0 г (точная навеска) субстанции.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

К около 0,075 г (точная навеска) субстанции прибавляют 45 мл воды, 25 мл смеси 0,1 М раствора серной кислоты и 0,1 М раствора натрия перйодата 1:20 и перемешивают. Полученный раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. Затем прибавляют 5 мл 50 % раствора этиленгликоля, перемешивают, выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,209 мг глицерола $C_3H_8O_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

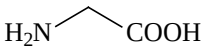
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Глицин **ФС.2.1.0086.18**

Глицин

Glycinum **Взамен ВФС 42-599-92**

Аминоуксусная кислота



$C_2H_5NO_2$ М.м. 75,07

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % глицина $C_2H_5NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

*Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в воде и муравьиной кислоте, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца глицина. Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанцию и стандартный образец раздельно растворяют в минимальном количестве воды, упаривают на водяной бане, высушивают при температуре 105°С и вновь регистрируют спектры полученных образцов.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота – вода – бутанол 20:20:60.

Испытуемый раствор А. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А разбавляют до 10,0 мл водой.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца глицина растворяют в 10,0 мл воды.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора А доводят водой до 200,0 мл.

Раствор сравнения В. 10 мг стандартного образца глицина и 10 мг стандартного образца аланина растворяют в воде и доводят объём водой до 25,0 мл.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат при 80 ^{o}C в течение 30 мин, опрыскивают раствором нингидрина 0,2% и повторно сушат при 100-105 ^{o}C в течение 15 мин.

Пригодность системы: на хроматограмме раствора сравнения В наблюдаются 2 чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл натрия гипохлорита раствора концентрированного и кипятят 2 мин. Прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и кипятят 4-5 мин. Прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 1 мл раствора резорцина 20 г/л, кипятят 1 мин и

охлаждают до комнатной температуры. Прибавляют 10 мл воды и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 6 мл раствора натрия гидроксида 8,5 %. Раствор должен окраситься в фиолетовый цвет с зеленовато-жёлтой флуоресценцией. Через несколько минут цвет должен измениться сначала на оранжевый, а затем на жёлтый с сохранением интенсивной флуоресценции.

****Прозрачность раствора.** 10% раствор субстанции в воде должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** 10% раствор субстанции в воде должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,9 до 6,4 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Испытание проводят методом ТСХ в условиях, описанных в разделе «Подлинность». На хроматограмме испытуемого раствора А любая зона адсорбции, кроме основной, не должна быть более интенсивно окрашенной, чем основная зона адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %). Сумма интенсивностей всех посторонних зон адсорбции не должна превышать 2,0 %.

Хлориды. Не более 0,0075 % (ОФС «Хлориды»). 0,267 г субстанции растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,0065 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 1,54 г субстанции растворяют в воде при нагревании на водяной бане до 40 °С и доводят водой до 10,0 мл.

*****Аммоний.** Не более 0,01 %. 1,0 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке,

полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 2.

***Железо.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо», метод 3, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,3 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием стандартного раствора железо(III)-иона 1 мкг/мл.

***Мышьяк.** Не более 0,0001 %. (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

Пирогенность. Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 500 мг глицина в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на 1 кг массы кролика.

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 6,0 ЕЭ на 1 г субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Около 70 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 3 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной и немедленно после растворения титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 7,51 мг глицина $C_2H_5NO_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

*Приводится для информации.

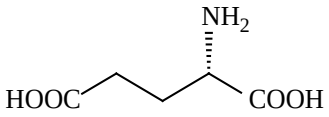
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

***Если допускается технологическим процессом.

****При использовании в качестве вспомогательного вещества в биологических лекарственных препаратах.

Глутаминовая кислота	**ФС.2.1.0087.18**
Глутаминовая кислота	
Acidum glutamicum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0229-07**

(2*S*)-2-Аминопентандиовая кислота



$C_5H_9NO_4$ М.м. 147,13

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % глутаминовой кислоты $C_5H_9NO_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца глутаминовой кислоты.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец глутаминовой кислоты по отдельности растворяют в минимальном

объеме воды, выпаривают досуха на водяной бане при температуре 60 ºС и вновь записывают спектры сухих остатков.

2. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют при нагревании в 1 мл воды, прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора нингидрина и нагревают; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют при нагревании в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Удельное вращение. От +30,5 до +32,5 в пересчете на сухое вещество (10 % раствор субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 3,1 до 3,7 (3 г субстанции растворяют в 60 мл горячей воды и охлаждают, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная – вода – бутанол 1:1:3.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл 2 М раствора аммиака и доводят объём тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора доводят водой до 200 мл.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца аспарагиновой кислоты растворяют в воде, прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят водой до 25,0 мл.

На линию старта пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения А и 5 мкл (2 мкг глутаминовой кислоты и 2 мкг аспарагиновой кислоты) раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 минут, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100 – 105 ºС в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают 2 % раствором нингидрина в смеси бутанол – 2 М раствор уксусной кислоты (19:1).

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнение Б должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции.

Зона адсорбции любой родственной примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,25 г субстанции растворяют в 24 мл воды, прибавляют 1 мл азотной кислоты, перемешивают и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1) 1,25 г субстанции растворяют при нагревании в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 25 мл. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

Аммоний. Не более 0,02 % (ОФС «Аммоний»). 0,25 г субстанции взбалтывают с 5 мл воды, свободной от аммиака, в течение 5 мин и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на аммоний.

Железо. Не более 0,001 % (ОФС «Железо»). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 3,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1.) Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 3,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, охлаждают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую (индикатор – 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 14,71 мг глутаминовой кислоты $C_5H_9NO_4$.

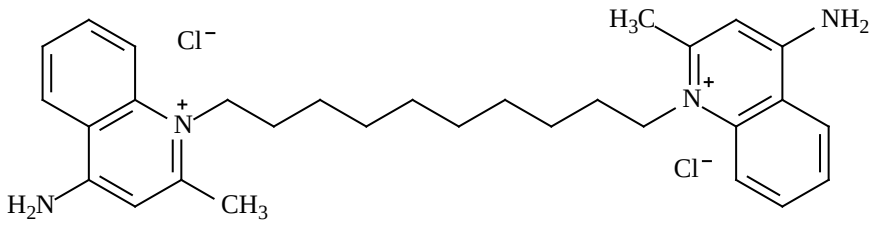
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Деквалиния хлорид **ФС.2.1.0088.18**

Деквалиния хлорид

Dequalinii chloridum **Взамен ГФ X, ст. 201**

1,1´-(Декан-1,10-диил)бис(4-амино-2-метилхинолиния) дихлорид



$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ М.м. 527,6

Содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 % деквалиния хлорида $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с желтоватым оттенком цвета порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Мало растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца деквалиния хлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при длинах волн 240 нм и 326 нм.

Отношение оптических плотностей A_{240}/A_{326} должно составлять от 1,56 до 1,80.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют при нагревании в 2 мл воды и прибавляют 1 мл натрия ацетата раствора 10 %. Каплю полученного раствора наносят на фильтровальную бумагу, предварительно смоченную каплей насыщенного бензольного раствора диметиламинобензальдегида. Бумагу с нанесенной пробой выдерживают в течение 10 мин в сушильном шкафу при температуре 100 °С; должно появиться оранжевое пятно.

4. Качественная реакция. 0,05 г субстанции растворяют при нагревании в 10 мл воды, охлаждают, прибавляют 2 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность или щелочность. 0,5 г субстанции встряхивают с 10 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 каплю метилового красного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида или 0,05 М раствора хлористоводородной кислоты.

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

Подвижная фаза (ПФ). 2 г натрия гексансульфоната растворяют в 300 мл воды, доводят pH раствора до 4,0 ± 0,1 уксусной кислотой ледяной и прибавляют 700 мл метанола.

Испытуемый раствор. Около 10,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца деквалиния хлорида для проверки пригодности системы, содержащего примесь В, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца деквалиния хлорида растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл.

Примечание.
Примесь А: 2-Метилхинолин-4-амин, CAS 6628-04-2;
примесь В: 4-Амино-2-метил-1-{10-[(2-метилхинолин-4-ил)амино]децил}хинолин-1-ий хлорид, PubChem 387885.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 240 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания пика деквалиния хлорида.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А

- отношение *p/v* между пиками примеси В и деквалиния хлорида должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси А) не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 10 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,025 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Легко обугливающиеся вещества. 20 мг субстанции растворяют в 2 мл серной кислоты концентрированной. Через 5 мин окраска раствора не

должна быть интенсивнее эталона BY_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Потеря в массе при высушивании. Не более 7,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °С при давлении не более 0,7 кПа.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Во избежание перегрева реакционной массы тщательно перемешивают и прекращают титрование сразу после достижения конечной точки.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (2 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода фиолетовой окраски в синевато-зеленую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,38 мг деквалиния хлорида $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

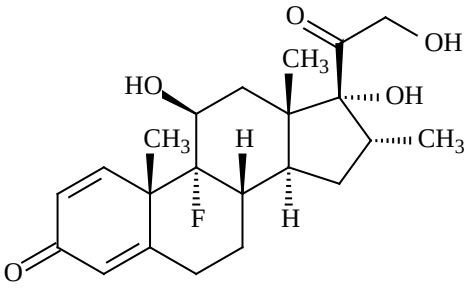
*Приводится для информации.

Дексаметазон **ФС.2.1.0089.18**

Дексаметазон

Dexamethasonum **Взамен ФС 42-2563-95**

11β,17,21-Тригидрокси-16α-метил-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион



$C_{22}H_{29}FO_5$ М.м. 392,46

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в этаноле, мало растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дексаметазона.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Бутанол, насыщенный водой – толуол – эфир 5:10:85.

Смесь растворителей. Метанол – метиленхлорид 1:9.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения А. 20 мг стандартного образца дексаметазона растворяют в 20 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца бетаметазона растворяют в 10 мл раствора сравнения А.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, 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 анализируют в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны быть видны 2 зоны адсорбции, которые могут быть не полностью разделены.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

3. Качественная реакция. 10,0 мг испытуемой субстанции растворяют в этаноле и разбавляют тем же растворителем до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл раствора фенилгидразина в серной кислоте концентрированной, перемешивают и нагревают в водяной бане при 60 °С в течение 20 мин. Немедленно охлаждают. Оптическая плотность при 419 нм должна быть не менее 0,4.

4. Качественная реакция. Около 2 мг испытуемой субстанции вносят в 2 мл серной кислоты концентрированной и взбалтывают до растворения. В течение 5 мин должно образоваться бледное красновато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды и перемешивают. Окрашивание должно исчезнуть.

Удельное вращение. От +86 до +92 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в безводном этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор. 1,32 г аммония формиата растворяют в воде, доводят pH раствора муравьиной кислотой до 3,6 и доводят объём раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза. Буферный раствор – ацетонитрил 67:33.

Испытуемый раствор. Около 100 мг (точная навеска) испытуемой субстанции растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до 50 мл. 25,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Условия хроматографирования

Колонка	25 × 0,46 см, фенилсиланизированный силикагель 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём вводимой пробы	10 мкл, ПФА в качестве контроля;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме испытуемого раствора:

- *эффективность хроматографической системы* – не менее 5000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика дексаметазона должен быть не более 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 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 около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Подвижная фаза (ПФ). Вода – ацетонитрил 70:30.

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) испытуемой субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 4,0 мл метанола и доводят объем полученного раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 4,0 мл метанола и доводят объем раствора ПФ до метки.

Условия хроматографирования

Колонка	25 × 0,40 см, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём вводимой пробы	20 мкл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика дексаметазона должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

W – потеря в массе при высушивании в субстанции, %;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %.

Хранение. В защищённом от света месте.

Дексаметазон, имплантат для интравитреального введения **ФС.3.1.0020.18**

Дексаметазон, имплантат для интравитреального введения

Dexamethasoni implantatum pro injectione intravitreali **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дексаметазон, имплантат для интравитреального введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы», ОФС «Имплантаты» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Имплантаты».

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Навеску препарата, соответствующую 2 мг дексаметазона, смешивают с 2 мл серной кислоты концентрированной и взбалтывают. В течение 5 мин должно образоваться бледное красновато-

коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды и перемешивают. Окрашивание должно исчезнуть.

Размеры имплантата. В соответствии с ОФС «Имплантаты».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил.

Подвижная фаза Б (ПФБ). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 0,5 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают, при необходимости доводят pH раствора трифторуксусной кислотой до 2,2. Доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 30:70.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, соответствующую около 7 мг дексаметазона, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 75 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца дексаметазона (А). Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца дексаметазона (Б). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 7,0 мл раствора стандартного образца дексаметазона (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают по 5 мг дексаметазона-кислоты, дексаметазона-альдегида, дексаметазона-кетона и стандартного образца дексаметазона ацетата, прибавляют 100 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 7,0 мл раствора стандартного образца дексаметазона (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 245 нм;
Объём пробы	40 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 25	30	70
25 – 39	30 → 50	70 → 50
39 – 55	50	50
55 – 56	50 → 30	50 → 70
56 – 60	30	70

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор стандартного образца дексаметазона (Б).

Порядок выхода пиков. Дексаметазон, дексаметазон-кислота, дексаметазон-кетон, дексаметазона ацетат, дексаметазон-альдегид.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме

раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дексаметазона ацетата и дексаметазона-альдегида должно быть не менее 2,0.

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

$$X_i = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot P \cdot 7 \cdot 250 \cdot G}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0{,}35}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_i – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаместазона (Б);

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

G – средняя масса одного имплантата, мг;

L – заявленное количество дексаметазона в препарате, мг.

Допустимое содержание примесей:

– дексаметазон-кислота – не более 0,1 %;

– дексаметазон-кетон – не более 1,4 %;

– дексаметазон-альдегид – не более 0,8 %;

– единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики менее 0,1 %.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Один имплантат помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 7,5 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки. При необходимости полученный раствор разводят водой до концентрации дексаметазона около 28 мкг/мл.

Содержание дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в процентах от заявленного количества (*X*) в одном имплантате вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 7 \cdot 25 \cdot F}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}035 \cdot F}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона (Б);

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

L – заявленное количество дексаметазона в препарате, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

***Вода**. В соответствии с ОФС «Определение воды».

***Потеря в массе при высушивании**. В соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 21,0 ЕЭ на 1 мг дексаметазона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца дексаметазона (Б) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику дексаметазона, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика дексаметазона должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дексаметазона должно быть не более 2,0 %.

Содержание дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 7 \cdot 250 \cdot G}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0{,}35}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона (Б);

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

G – средняя масса одного имплантата, мг;

L – заявленное количество дексаметазона в препарате, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Показатели «Вода» или «Потеря в массе при высушивании», «Остаточные органические растворители» вводят при необходимости.

Дексаметазон, капли глазные	**ФС.3.1.0021.18**
Дексаметазон, капли глазные	
Dexamethasoni oculoguttae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дексаметазон, капли глазные (в виде суспензии). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$.

Описание. Суспензия от белого до бледно-желтого цвета.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Навеску препарата, содержащую 2 мг дексаметазона, смешивают с 2 мл серной кислоты концентрированной и взбалтывают. В течение 5 мин должно образоваться бледное красновато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды и перемешивают. Окрашивание должно исчезнуть.

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

Седиментационная устойчивость. В соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 5,0 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмоляльность. Определение проводят с соответствии с ОФС «Осмолярность».

Плотность. Определение проводят с соответствии с ОФС «Плотность», метод 1.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 900 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 3 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят pH раствора 8,5 % раствором натрия гидроксида до 3,0 и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). ПФА – ПФБ 27:73.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 20 мг дексаметазона, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. 3 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 20 мг стандартного образца примесей дексаметазона (содержит дексаметазон, примеси дексаметазона-кислоты, дексаметазона-альдегида, дексаметазона-кетона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;

Объем пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	6-кратное от времени удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора.

Хроматографируют раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Порядок выхода пиков. Дексаметазон-альдегид, дексаметазон, дексаметазон-кислота, дексаметазон-кетон.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора для проверки пригодности хроматографической системы) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками дексаметазона и примеси дексаметазона-альдегида должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более 1/3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

- суммарная площадь всех пиков, кроме основного пика, должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3 %).

Не учитывают пики менее 0,1 %.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику дексаметазона, должна быть не менее 2000 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика дексаметазона должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дексаметазона должно быть не более 2,0 %.

Содержание дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot \rho_1}{S_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho_1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г;

ρ_1 – плотность препарата, г/мл;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

L – заявленное количество дексаметазона в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте. Не замораживать.

Дексаметазон, таблетки	**ФС.3.1.0022.18**
Дексаметазон, таблетки	
Dexamethasoni tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дексаметазон, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца дексаметазона в области длин волн от 220 до 310 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

2. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;
Объём среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка (в случае дозировок менее 4 мг используют объединённую пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 4 мг дексаметазона), погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации дексаметазона около 8 мкг/мл.

Раствор стандартного образца дексаметазона. Около 8 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл спирта 96 % и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца дексаметазона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество дексаметазона, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 500 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot F \cdot 100 \cdot 10} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot F \cdot 2}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца дексаметазона;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

L – заявленное количество дексаметазона в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—вода 15:85.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 2,5 мг дексаметазона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг стандартного образца дексаметазона и 20 мг стандартного образца метилпреднизолона, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	2,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0	100	0
15	100 → 0	0 → 100
40	0	100
41	100	0
46	100	0

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

Времена удерживания соединений. Метилпреднизолон – около 13 мин, дексаметазон – около 16 мин.

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

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков неидентифицированных примесей должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, перемешивают до полного распада таблетки, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 1,2 мкм. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации дексаметазона около 25 мкг/мл.

Раствор стандартного образца дексаметазона. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца дексаметазона (раздел «Количественное определение»), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Содержание дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 20 \cdot F}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 25}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

L – заявленное количество дексаметазона в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—вода 47:53.

Растворитель. Метанол—вода 1:1.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 2,5 мг дексаметазона, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, перемешивают в течение 20 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 1,2 мкм.

Раствор стандартного образца дексаметазона. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	20 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,4 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 238 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Хроматографируют раствор стандартного образца дексаметазона и испытуемый раствор.

Содержание дексаметазона $C_{22}H_{29}FO_5$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 20 \cdot G}{S_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 5}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона, мг;

P – содержание дексаметазона в стандартном образце дексаметазона, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество дексаметазона в одной таблетке, мг.

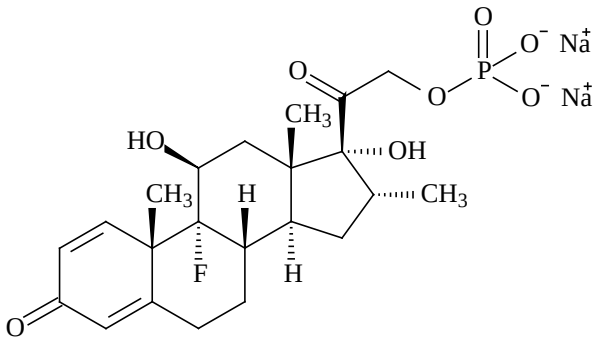
Хранение. В защищённом от света месте.

Дексаметазона натрия фосфат **ФС.2.1.0090.18**

Дексаметазон

Dexamethasoni natrii phosphas **Вводится впервые**

(11β,17-Дигидрокси-16α-метил-3,20-диоксо-9-фторпрегна-1,4-диен-21-ил)фосфат динатрия



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ М.м. 516,4

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % дексаметазона натрия фосфата $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый очень кристаллический порошок. *Гигроскопичен, проявляет полиморфизм.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дексаметазона натрия фосфата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец дексаметазона натрия фосфата растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. Качественная реакция. К 40 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до выделения белых паров, прибавляют по каплям азотную кислоту концентрированную, продолжают нагревание до почти полного обесцвечивания раствора, после чего охлаждают. Прибавляют 2 мл воды, нагревают до повторного выделения белых паров, охлаждают, прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют по красной лакмусовой бумаге аммиака раствором разведённым 3,4 %. Полученный раствор должен давать реакцию А на натрий и реакцию В на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (испытание «Количественное определение»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,5 до 9,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Удельное вращение. От + 75 до + 83 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворы, содержащие дексаметазона натрия фосфат и его примеси, защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Раствор А. Растворяют 7,0 г аммония ацетата в 1000 мл воды.

Подвижная фаза А (ПФА). Смешивают 300 мл раствора А с 350 мл воды, доводят до pH 3,8 уксусной кислотой разведённой 30 %, после чего прибавляют 350 мл метанола.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Доводят 300 мл раствора А до pH 4,0 уксусной кислотой разведённой 30 %, после чего прибавляют 700 мл метанола.

Испытуемый раствор. Около 25,0 мг субстанции растворяют в ПФА и доводят объём раствора до 25,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Растворяют 2 мг стандартного образца дексаметазона натрия фосфата и 2 мг стандартного образца бетаметазона натрия фосфата (примесь В) в ПФА и доводят объём раствора ПФА до 100,0 мл.

Раствор для идентификации пиков. Растворяют 2 мг стандартного образца дексаметазона натрия фосфата для идентификации пиков, содержащего примеси A, C, D, E, F и G, в 2,0 мл ПФА.

Хроматографирования условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;

Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём вводимой пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–3,5	90	10	Изократический
3,5–23,5	90→60	10→40	Линейный градиент
23,5–34,5	60→5	40→95	Линейный градиент
34,5–50	5	95	Изократический
50–60	90	10	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для идентификации пиков.

Идентификация примесей. Для идентификации пика примеси B используют хроматограмму для проверки пригодности хроматографической системы; для идентификации пиков примесей A, C, D, E, F и G используют хроматограммы раствора для идентификации пиков и прилагаемую к стандартному образцу дексаметазона натрия фосфата для идентификации пиков.

Относительное время удерживания соединений. Дексаметазона натрия фосфат – 1 (около 22 мин); примесь C – около 0,5; примесь D – около 0,6; примесь E – около 0,8; примесь F – около 0,92; примесь B – около 0,95; примесь A – около 1,37; примесь G – около 1,41.

Пригодность *хроматографической системы*:

– на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дексаметазона натрия фосфата и примеси B должно быть не менее 2,0;

– на хроматограмме раствора сравнения относительное стандартное отклонение площади основного пика должно быть не более 5 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков примесей B, C, D, E и F не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения каждая (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %)

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

Вода. Не более 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Неорганические фосфаты. Не более 1 %.

Растворяют 50 мг субстанции в воде и доводят до 100 мл тем же растворителем. К 10 мл этого раствора прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива, перемешивают и оставляют на 5 мин. Жёлтое окрашивание раствора должно быть не более интенсивным, чем

окрашивание стандарта, приготовленного таким же образом с использованием 10 мл стандартного раствора фосфата (5 ppm PO_4^{3-}, ОФС «Фосфаты»).

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 (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 2.

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

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Подвижная фаза (ПФ). Смешивают 520 мл воды с 2 мл фосфорной кислоты концентрированной. Доводят температуру до 20 °С, после чего доводят pH до 2,6 20 % раствором натрия гидроксида. Смешивают полученный раствор с 36 мл тетрагидрофурана и 364 мл метанола.

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят до ПФ до метки.

Раствор сравнения. Растворяют 30,0 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона натрия фосфата в ПФ и доводят ПФ до 50 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят до 50,0 мл ПФ.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Растворяют 2 мг стандартного образца дексаметазона (примесь А) и 2 мг стандартного образца дексаметазона натрия фосфата в 2 мл тетрагидрофурана, после чего доводят объём ПФ до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 7 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Идентификация примесей. Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное время удерживания соединений. Дексаметазона натрия фосфат (около 8 мин) – 1, примесь А – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы:

– на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дексаметазона натрия фосфата и примеси А должно быть не менее 6,0;

– на хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика дексаметазона натрия фосфата не должно превышать 1,0 % (6 определений).

Содержание дексаметазона натрия фосфата $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных

органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона натрия фосфата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона натрия фосфата, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание дексаметазона натрия фосфата в стандартном образце дексаметазона натрия фосфата, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

**Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Дексаметазона натрия фосфат, капли глазные	**ФС.3.1.0023.18**
Дексаметазон, капли глазные	
Dexamethasoni natrii phosphatis oculoguttae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дексаметазона натрия фосфат, капли глазные (в виде раствора). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексаметазона натрия фосфата $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексаметазона фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона натрия фосфата (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия. Объём препарата, соответствующий 1 мг дексаметазона натрия фосфата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки. Спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 210 до 300 нм должен иметь максимум при 240 нм.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,0 до 7,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмоляльность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил.

Подвижная фаза Б (ПФБ). К 900 мл воды прибавляют 3 г фосфорной кислоты концентрированной, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 3,00±0,05, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). ПФА—ПФБ 27:73.

Испытуемый раствор. Объём препарата, соответствующий около 20 мг дексаметазона натрия фосфата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца дексаметазона натрия фосфата для идентификации пиков, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	6-кратное от времени удерживания основного пика.

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

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиком дексаметазона фосфата и пиком с относительным временем удерживания 0,9 должно быть не менее 1,5.

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

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна быть более 1/3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

– суммарная площадь всех пиков, кроме основного пика, не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3 %).

Не учитывают пики площадью менее пика дексаметазона фосфата на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Объём содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Раствор стандартного образца дексаметазона натрия фосфата. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона натрия фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дексаметазона натрия фосфата и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона натрия фосфата:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику дексаметазона фосфата, должна быть не менее 2000 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика дексаметазона фосфата должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дексаметазона фосфата должно быть не более 2,0 %.

Содержание дексаметазона натрия фосфата $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона фосфата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона натрия фосфата;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона натрия фосфата, мг;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание дексаметазона натрия фосфата в стандартном образце дексаметазона натрия фосфата, %;

L – заявленное количество дексаметазона натрия фосфата в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

Дексаметазона натрия фосфат, раствор для инъекций **ФС.3.1.0024.18**

Дексаметазон, раствор для инъекций

Dexamethasoni natrii phosphatis solutio pro injectionibus **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дексаметазона натрия фосфат, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексаметазона фосфата $C_{22}H_{30}FO_8P$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексаметазона фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона фосфата (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Вода—уксусная кислота—бутанол 20:20:60.

Растворитель. Дихлорметан—метанол 1:1.

Испытуемый раствор. Объём раствора, соответствующий 20 мг дексаметазона фосфата, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор стандартного образца дексаметазона фосфата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг стандартного образца дексаметазона фосфата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг стандартного образца дексаметазона фосфата и 20 мг стандартного образца преднизолона натрия фосфата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца дексаметазона фосфата и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, нагревают при 110 °С в течение 10 мин, опрыскивают серной кислоты раствором спиртовым 20 %, нагревают при 120 °С в течение 10 мин, охлаждают и просматривают при дневном свете и в УФ-свете при 365 нм.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы обнаруживаются две чёткие зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски, флуоресценции в УФ-свете при 365 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона фосфата.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,0 до 8,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Свободный дексаметазон. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). В химическом стакане вместимостью 500 мл смешивают 2,72 г калия дигидрофосфата с 1,2 г гексиламина, выдерживают в течение 10 мин, растворяют в 365 мл воды, прибавляют 135 мл ацетонитрила, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Испытуемый раствор. Объём препарата, соответствующий 50 мг дексаметазона фосфата, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца дексаметазона. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,5 мг стандартного образца дексаметазона, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дексаметазона и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор пропилпарагидроксибензоата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг пропилпарагидроксибензоата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг стандартного образца дексаметазона фосфата, растворяют в ПФ, прибавляют 1 мл раствора стандартного образца дексаметазона и 1 мл раствора пропилпарагидроксибензоата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика.

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

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дексаметазона, дексаметазона фосфата и пропилпарагидроксибензоата должно быть не менее 1,5. При необходимости корректируют хроматографические условия, уменьшая концентрацию ацетонитрила в составе ПФ.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика дексаметазона не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Свободный дексаметазон».

Испытуемый раствор. Объём препарата, соответствующий около 8 мг дексаметазона фосфата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца дексаметазона фосфата. Около 8 мг (точная навеска) стандартного образца дексаметазона фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дексаметазона фосфата и испытуемый раствор.

Содержание дексаметазона фосфата $C_{22}H_{30}FO_8P$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика дексаметазона фосфата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексаметазона фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца дексаметазона фосфата;

a_0 – навеска стандартного образца дексаметазона фосфата, мг;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

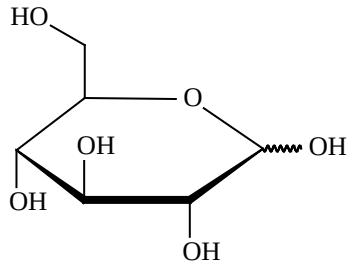
P – содержание дексаметазона фосфата в стандартном образце дексаметазона фосфата, %;

L – заявленное количество дексаметазона фосфата в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

Декстроза безводная	**ФС.2.1.0091.18**
Декстроза	
Dextrosum anhydricum	**Взамен ФС 42-0004-00**

(+)-D-Глюкопираноза



$C_6H_{12}O_6$ М.м. 180,16

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % декстрозы безводной $C_6H_{12}O_6$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый, кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень легко в кипящей воде, мало растворим в спирте, растворим в кипящем спирте.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. Пластинка со слоем силикагеля .

Подвижная фаза (ПФ). Вода – метанол – уксусная кислота ледяная – этиленхлорид 10:15:25:50.

Смесь растворителей. Вода – метанол 2:3.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца декстрозы растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. По 10 мг стандартных образцов фруктозы, декстрозы, лактозы и сахарозы растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор тимола. 0,5 г тимола растворяют в смеси 5 мл серной кислоты концентрированной и 95 мл спирта 96%.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, после чего помещают в обновлённую ПФ и повторяют хроматографирование и высушивание. Пластинку опрыскивают раствором тимола, после чего выдерживают 10 мин при 130 °С.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться 4 чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Прибавляют 3 мл реактива Фелинга и нагревают. Должен образоваться кирпично-красный осадок.

Удельное вращение. От +52,5 до +53,3 в пересчете на сухое вещество (ОФС «Поляриметрия»). 10,0 г субстанции растворяют в 80 мл воды, прибавляют 0,2 мл 10 % раствора аммиака, оставляют на 30 мин и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

*Прозрачность раствора. Раствор 10,0 г субстанции в 15 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

*Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_7. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щелочность. 6,0 г субстанции растворяют в 25 мл воды и прибавляют 0,3 мл раствора фенолфталеина 0,1% . Раствор должен оставаться бесцветным. Для изменения окраски раствора на розовую должно потребоваться не более 0,15 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние сахара, крахмал растворимый, декстрины. Растворяют 1,0 г субстанции в 30 мл кипящего спирта 90 % (о/о). Охлаждают до комнатной температуры. Раствор должен остаться прозрачным.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) субстанции. Навеску субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной, высушивают на водяной бане, после чего прокаливают до постоянной массы. При необходимости повторяют нагревание с серной кислотой.

Барий. К 10 мл 10 % раствора субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 9,8 %. Опалесценция полученного раствора в течение часа не должна превышать опалесценцию смеси 1 мл воды и 10 мл 10 % раствора субстанции.

Кальций. Не более 0,02% (ОФС «Кальций», метод 2). 5 мл 10% раствора субстанции доводят водой до 15 мл.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Свинец. Не более 0,00005%. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Испытуемый раствор. 20,0 г субстанции растворяют в смеси равных объемов уксусной кислоты разведенной 12 % и воды, доводят объем раствора этой смесью растворителей до 100,0 мл и перемешивают. Прибавляют 2,0 мл насыщенного раствора (около 10 г/л) аммония пирролидиндитиокарбамата и 10 мл метилизобутилкетона, встряхивают в течение 30 сек в защищенном от света месте. Оставляют до расслоения. Для испытания отбирают слой метилизобутилкетона.

Растворы сравнения. Готовят три раствора сравнения аналогично испытуемому раствору, но с добавлением к 20,0 г испытуемой субстанции соответственно 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb).

Примечание. Приготовление эталонного раствора свинца 10 ppm. 10,0 мл стандартного раствора 100 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы») доводят водой до 100,0 мл.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя метилизобутилкетон, обработанный аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого вещества. Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения, при длине волны 283,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Сульфаты. Не более 0,02% (ОФС «Сульфаты», метод 2). 12,5 мл 10 % раствора субстанции доводят водой до 25 мл.

Сульфиты. Не более 0,0015%, в пересчёте на SO_2. Определение проводят спектрофотометрическим методом.

Испытуемый раствор. 5,0 г субстанции растворяют в 40 мл воды, прибавляют 2,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до 50,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 25% раствора хлористоводородной кислоты, 2,0 мл 0,1% обесцвеченного

раствора фуксина и 2,0 мл 0,5% (о/о) раствора формалина. Оставляют на 30 мин.

Раствор сравнения. 76 мг натрия метабисульфита (эквивалентно 25 мг SO_2) растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 50,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 4,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора немедленно прибавляют 1,0 мл раствора хлористоводородной кислоты 25%, 2,0 мл 0,1% обесцвеченного раствора фуксина и 2,0 мл 0,5 % (о/о) раствора формалина. Оставляют на 30 мин.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов при 583 нм в кювете с толщиной слоя 1 см по сравнению с водой. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Примечание. Приготовление 0,5% (о/о) раствора формалина: 0,5 мл формалина доводят водой до 100,0 мл.

Хлориды. Не более 0,0125% (ОФС «Хлориды»). 4 мл 10 % раствора субстанции доводят водой до 25 мл.

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

***Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Пирогенность».
Тест-доза: 10 мл 50 мг/мл на 1 кг массы кролика.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 200–250 мл, прибавляют 50 мл воды, растворяют при перемешивании, прибавляют 25 мл 0,05 М раствора

йода, перемешивают и медленно прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 1 %, повторно перемешивают и оставляют на 5 мин в темном месте. К полученному раствору прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и избыток йода титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до появления соломенно-желтого окрашивания раствора, прибавляют 0,5 мл 1 % раствора крахмала и продолжают титровать 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,008 мг декстрозы безводной.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

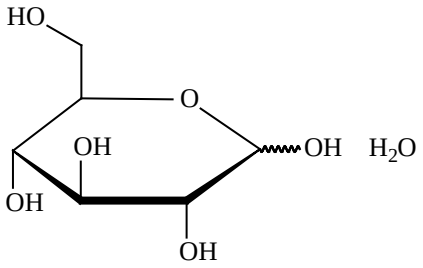
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Аномальная токсичность», и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Декстрозы моногидрат **ФС.2.1.0092.18**

Декстроза

Dextrosum monohydricum **Взамен ФС 42-2419-86**

D-Глюкопираноза, моногидрат



$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ М.м. 198,17

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % декстрозы моногидрата $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень легко в кипящей воде, мало растворим в спирте, растворим в кипящем спирте.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»)

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Вода—метанол—уксусная кислота ледяная—этиленхлорид 10:15:25:50.

Смесь растворителей. Вода—метанол 2:3.

Испытуемый раствор. Растворяют 10 мг субстанции в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. растворяют 10 мг стандартного образца декстрозы в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. По 10 мг стандартных образцов фруктозы, декстрозы, лактозы и сахарозы растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью до 20,0 мл.

Раствор тимола. Растворяют 0,5 г тимола в смеси 5 мл серной кислоты концентрированной и 95 мл спирта 96%.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, после чего помещают в обновлённую ПФ и повторяют хроматографирование и высушивание. Пластинку опрыскивают раствором тимола, после чего выдерживают 10 мин при 130 ^{o}C и просматривают в видимом свете.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться 4 чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и совокупности интенсивности окраски и величины должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Прибавляют 3 мл реактива Фелинга и нагревают. Должен образоваться кирпично-красный осадок.

Удельное вращение. От +52,5 до +53,3 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). 10,0 г субстанции растворяют в 80 мл воды, прибавляют 0,2 мл аммиака раствора 10 %, оставляют на 30 мин и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

***Прозрачность раствора.** Раствор 10,0 г субстанции в 15 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7 **(**ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Вода. От 7,5 до 9,5% (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Кислотность или щелочность. 6,0 г субстанции растворяют в 25 мл воды и прибавляют 0,3 мл фенолфталеина раствора 0,1% . Раствор должен оставаться бесцветным. Для изменения окраски раствора на розовую должно потребоваться не более 0,15 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние сахара, крахмал растворимый, декстрины. Растворяют 1,0 г субстанции в 30 мл кипящего спирта 90% (о/о). Охлаждают до комнатной температуры. Раствор должен оставаться прозрачным.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) субстанции. Навеску субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной, высушивают на водяной бане, после чего прокаливают до постоянной массы. При необходимости повторяют нагревание с серной кислотой.

Барий. К 10 мл 10 % раствора субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 9,8 %. Опалесценция полученного раствора в течение 1 ч не должна превышать опалесценцию смеси 1 мл воды и 10 мл 10 % раствора субстанции.

Кальций. Не более 0,02 % (ОФС «Кальций», метод 2). 5 мл 10 % раствора субстанции доводят водой до 15 мл.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Свинец. Не более 0,00005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Испытуемый раствор. 20,0 г субстанции растворяют в смеси равных объемов уксусной кислоты разведенной 12 % и воды, доводят объем раствора этой смесью растворителей до 100,0 мл и перемешивают. Прибавляют 2,0 мл насыщенного раствора (около 10 г/л) аммония пирролидиндитиокарбамата и 10 мл метилизобутилкетона, встряхивают в течение 30 сек в защищенном от света месте. Оставляют до расслоения. Для испытания отбирают слой метилизобутилкетона.

Растворы сравнения. Готовят три раствора сравнения аналогично испытуемому раствору, но с добавлением к 20,0 г испытуемой субстанции соответственно 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb).

Примечание. Приготовление эталонного раствора свинца 10 ppm: 10,0 мл стандартного раствора 100 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы») доводят водой до 100,0 мл.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя метилизобутилкетон, обработанный аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого вещества. Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения, при длине волны 283,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Сульфаты. Не более 0,02% (ОФС «Сульфаты», метод 2). 12,5 мл 10 % раствора субстанции доводят водой до 25 мл.

Сульфиты. Не более 0,0015%, в пересчёте на диоксид серы (SO_2). Определение проводят спектрофотометрическим методом.

Испытуемый раствор. 5,0 г субстанции растворяют в 40 мл воды, прибавляют 2,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до 50,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 25% раствора хлористоводородной кислоты, 2,0 мл обесцвеченного раствора фуксина 0,1%, 2,0 мл 0,5% раствора формалина и оставляют на 30 мин.

Раствор сравнения. 76 мг натрия метабисульфита (эквивалентно 25 мг SO_2) растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 50,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 4,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора немедленно прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты 25%, 2,0 мл фуксина обесцвеченного раствора 0,1 %, 2,0 мл 0,5 % раствора формалина и оставляют на 30 мин.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов при 583 нм в кювете с толщиной слоя 1 см по сравнению с водой. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Примечание. Приготовление 0,5 % раствора формалина: 0,5 мл формалина доводят водой до 100,0 мл.

Хлориды. Не более 0,0125% (ОФС «Хлориды»). Разбавляют 4 мл 10 % раствора субстанции водой до объёма 25 мл.

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

***Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»).

Тест-доза: 10 мл 50 мг/мл на 1 кг массы кролика.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 200–250 мл, прибавляют 50 мл воды, растворяют при перемешивании, прибавляют 25 мл 0,05 М раствора йода, перемешивают и медленно прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 1 %, повторно перемешивают и оставляют на 5 мин в темном месте. К полученному раствору прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и избыток йода титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до появления соломенно-желтого окрашивания раствора, прибавляют 0,5 мл крахмала раствора 1 % и продолжают титровать 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,909 мг декстрозы моногидрата.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

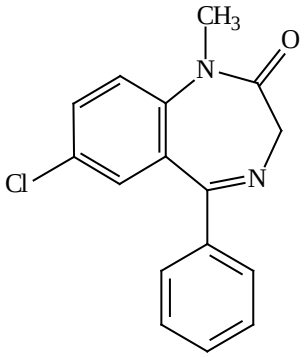
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Диазепам **ФС.2.1.0093.18**

Диазепам

Diazepamum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0230-07**

1-Метил-5-фенил-7-хлор-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



$C_{16}H_{13}ClN_2O$ М.м. 284,74

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % диазепама $C_{16}H_{13}ClN_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца диазепама.

2. Спектрофотометрия. 50 мг субстанции растворяют в смеси серная кислота концентрированная – метанол 1:200 и доводят той же смесью до 50,0

мл (раствор А). 5,0 мл раствора А доводят смесью серная кислота концентрированная – метанол 1:200 до 100,0 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора субстанции в области длин волн от 230 до 330 нм должен иметь максимумы поглощения при 242 нм и 285 нм.

3. Спектрофотометрия. К 2 мл раствора А прибавляют 6 мл смеси серная кислота концентрированная – метанол 1:200. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области длин волн от 325 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 366 нм.

Температура плавления. От 131 до 135 °С (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл ацетона должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат – гексан 1:1.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в ацетоне и доводят ацетоном до 10,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетоном до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетоном до 10,0 мл.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг) и 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 минут, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из

камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видна зона адсорбции основного вещества.

Зона адсорбции любой родственной примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зоной адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, не должно превышать 0,1 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 11,6 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в 95 % спирте (концентрация 5 мг/мл), который затем разбавляют ЛАЛ водой не менее чем в 50 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,47 мг диазепама $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

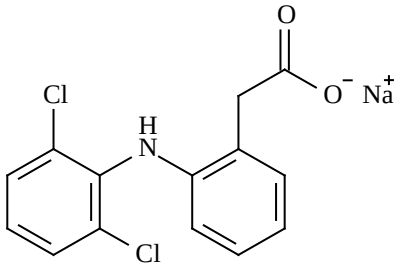
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Диклофенак натрия **ФС.2.1.0094.18**

Диклофенак

Diclofenacum natricum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0260-07**

[2-(2,6-Дихлоранилино)фенил]ацетат натрия



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ М.м. 318,13

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % диклофенака натрия $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, мало растворим в ацетоне.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца диклофенака натрия или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе натрия гидроксида в области длин волн от 240 до 350 нм должен иметь максимум при 276 нм и минимум при 249 нм.

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Оптическая плотность раствора. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно метанола, не должна превышать 0,05 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

Подвижная фаза. Метанол—фосфатный буферный раствор pH 2,5 66:34.

Фосфатный буферный раствор pH 2,5. 0,71 г натрия дигидрофосфата моногидрата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 2,5 ± 0,1 фосфорной кислотой разведенной 10 % и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 2,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Содержимое флакона со стандартным образцом диклофенака натрия, содержащего примеси A и F, растворяют в 1,0 мл ПФ.

Примечание.

Примесь A: 1-[2,6-дихлорфенил]-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он, CAS 15362-40-0);

примесь F: 2-(2,6-дихлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)ацетамид, CAS 560075-65-2

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октилсилил силикагель (С8), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б и испытуемый раствор.

Относительные времена удерживания компонентов: диклофенак – 1 (около 25 мин), примесь А – около 0,4; примесь F– около 0,8.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением: *разрешение (R)* между пиками примеси А и диклофенака должно быть не менее 6,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,67 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 60 мкл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски от фиолетовой к зелёной.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 31,81 мг натрия диклофенака $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

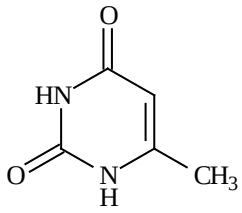
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Диоксометилтетрагидропиримидин ФС.2.1.0095.18

Диоксометилтетрагидропиримидин

Dioxomethyltetrahydropyrimidinum Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0256-07

6-Метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



$C_5H_6N_2O_2$ М.м. 126,11

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 260 нм и минимум при 231 нм.

3. Качественная реакция. К 0,1 г субстанции прибавляют 10 мл бромной воды и встряхивают; бромная вода должна обесцветиться в течение 5 мин.

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

Подвижная фаза (ПФ). 0,01 М раствор калия дигидрофосфата. 1,36 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

Испытуемый раствор. Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл горячей воды (около 80 °С), охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 50 мг (точная навеска) мочевины растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина растворяют в 30 мл горячей воды (около 80 °С), охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. К 4,0 мл раствора сравнения А прибавляют 2,0 мл раствора сравнения Б и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25,0 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 200 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Приводят колонку в равновесие подвижной фазой при скорости потока 1,0 мл/мин в течение 30 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения В.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора сравнения В:

- *разрешение (R)* между пиками диоксометилтетрагидропиримидина и мочевины должно быть не менее 2,0;

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

- *фактор ассиметрии* пика (A_S) диоксометилтетрагидропиримидина должен быть не более 1,5.

Идентификация примесей. Для идентификации пика мочевины используются относительные времена удерживания.

Относительные времена удерживания соединений. Диоксометилтетрагидропиримидин – 1 (около 13 мин); мочевина – около 0,17.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 5 \cdot 4 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика мочевины на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика мочевины на хроматограмме раствора сравнения В;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска мочевины, мг;

P – содержание основного вещества в мочевине, %.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 5 \cdot 2 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика любой примеси кроме мочевины на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика диоксометилтетрагидропиримидина на хроматограмме раствора сравнения В;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %.

Допустимое содержание примесей:

- мочевина – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 1,0 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 50 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,3 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по 1 % раствору тимолового синего в диметилформамиде, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до появления сине-голубого окрашивания (индикатор – 1 % раствор тимолового синего в диметилформамиде), не исчезающего в течение 30 с.

Титрование рекомендуется проводить в атмосфере инертного газа.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,61 мг диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, при температуре не выше 25 °С.

Диоксометилтетрагидропиримидин, мазь для местного и наружного применения **ФС.3.1.0025.18**

Диоксометилтетрагидропиримидин, мазь для местного и наружного применения

Dioxomethyltetrahydropyrimidini unguentum ad usum externum **Взамен ФС 42-1993-96**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диоксометилтетрагидропиримидин, мазь для местного и наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора (10 мкг) по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (10 мкг) («Родственные примеси»).

3. Качественная реакция

Раствор п-нитродиазобензола. 0,15 г нитроанилина растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. К полученному раствору прибавляют раствор 0,15 г натрия нитрита в 2 мл воды. Раствор используют свежеприготовленным.

К навеске препарата, содержащей 0,2 г диоксометилтетрагидропиримидина, прибавляют 20 мл 10 % раствора натрия карбоната, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 мин, охлаждают и фильтруют (*испытуемый раствор*). К 8 мл испытуемого раствора прибавляют 3 мл раствора *п*-нитродиазобензола; должно появиться оранжево-красное окрашивание, затем должен выпадать красно-оранжевый осадок.

4. Качественная реакция. К 10 мл испытуемого раствора, полученного в предыдущем испытании, прибавляют 10 мл бромной воды при перемешивании; бромная вода должна обесцветиться.

Размер частиц. Не более 75 мкм. Определение проводят в соответствии с ОФС «Размер частиц».

pH. от 6,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Испытуемый раствор. Навеску препарата, содержащую 0,3 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, перемешивают в течение 3 мин, охлаждают и фильтруют.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – уксусная кислота ледяная 90:8:2.

Растворитель. Уксусная кислота ледяная – вода 1:1.

Раствор для детектирования. 1,0 г диметиламинобензальдегида растворяют в смеси 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 75 мл метанола.

Испытуемый раствор. Навеску препарата, содержащую 0,1 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл растворителя, нагревают на водяной бане до расплавления и взбалтывают в течение 5 мин при периодическом подогревании. Охлаждают на льду и фильтруют через бумажный фильтр.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения В. 10 мг мочевины помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения А. В одну точку наносят по 3 мкл (0,3 мкг) раствора сравнения Б и раствора сравнения В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин, затем в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 15 мин. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм, отмечают зоны адсорбции диоксометилтетрагидропиримидина, затем

опрыскивают пластинку раствором для детектирования, сушат в токе воздуха в течение 10 мин, затем в сушильном шкафу при температуре от 110 до 115 °С в течение 2 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б (0,3 мкг) и раствора сравнения В (0,3 мкг) четко видны и разделены зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора (100 мкг) не должно быть дополнительных зон адсорбции.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

1 % раствор кальция хлорида. 10 г кальция хлорида безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через бумажный фильтр.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,2 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 1 % раствора кальция хлорида и нагревают на водяной бане до расплавления. Колбу закрывают пробкой, содержимое взбалтывают в течение 5 мин при периодическом подогревании, затем охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом экстракцию повторяют два раза и доводят объем раствора 1 % раствором кальция хлорида до метки.

5,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 5,0 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют 1 % растворе кальция хлорида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Доводят объем полученного раствора до метки тем же растворителем и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot 5 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

L – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в препарате, г/г.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С. Не замораживать.

Диоксометилтетрагидропиримидин, суппозитории ректальные **ФС.3.1.0026.18**

Диоксометилтетрагидропиримидин, суппозитории ректальные

Dioxomethyltetrahydropyrimidini suppositoria rectalia **Взамен ФС 42-1892-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диоксометилтетрагидропиримидин, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суппозитории».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора (10 мкг) по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (10 мкг) («Родственные примеси»).

3. Качественная реакция

Раствор п-нитродиазобензола. 0,15 г нитроанилина растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. К полученному раствору прибавляют раствор 0,15 г натрия нитрита в 2 мл воды. Раствор используют свежеприготовленным.

К навеске суппозиториев, содержащей 0,5 г диоксометилтетрагидропиримидина, прибавляют 20 мл 10 % раствора натрия карбоната, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 мин, охлаждают и фильтруют (*испытуемый раствор*). К 2 мл испытуемого раствора прибавляют 3 мл раствора *п*-нитродиазобензола; должно появиться оранжево-красное окрашивание, затем должен выпадать красно-оранжевый осадок.

4. Качественная реакция. К 4 мл испытуемого раствора, полученного в предыдущем испытании, прибавляют 10 мл бромной воды при перемешивании; бромная вода должна обесцветиться.

***Размер частиц**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» или «Растворение для суппозиториев на липофильной основе».

****Температура плавления**. Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

****Время полной деформации**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – уксусная кислота ледяная 90:8:2.

Растворитель. Уксусная кислота ледяная – вода 1:1.

Раствор для детектирования. 1,0 г диметиламинобензальдегида растворяют в смеси 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 75 мл метанола.

Испытуемый раствор. Навеску суппозиториев, содержащую 0,1 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл растворителя, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 5 мин при периодическом подогревании. Охлаждают на льду и фильтруют через бумажный фильтр.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения В. 10 мг мочевины помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения А. В одну точку наносят по 3 мкл (0,3 мкг) раствора сравнения Б и раствора сравнения В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин, затем в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 15 мин. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм, отмечают зоны адсорбции диоксометилтетрагидропиримидина, затем

опрыскивают пластинку раствором для детектирования, сушат в токе воздуха в течение 10 мин, затем в сушильном шкафу при температуре от 110 до 115 °С в течение 2 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б (0,3 мкг) и раствора сравнения В (0,3 мкг) четко видны и разделены зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора (100 мкг) не должно быть дополнительных зон адсорбции.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Один суппозиторий помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют точно 100 мл 1 % раствора кальция хлорида и нагревают на водяной бане до расплавления основы. Колбу закрывают пробкой, содержимое взбалтывают в течение 5 мин при периодическом нагревании, затем охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют через сухой фильтр в сухую колбу, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят водой до концентрации диоксометилтетрагидропиримидина около 0,005 мг/мл.

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$ в процентах (X) от заявленного количества в одном суппозитории вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 5 \cdot P \cdot 100 \cdot F}{A_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 100}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

L – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в одном суппозитории, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

1 % раствор кальция хлорида. 10 г кальция хлорида безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через бумажный фильтр.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,5 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют точно 100 мл 1 % раствора кальция хлорида и нагревают на водяной бане до расплавления основы. Колбу закрывают пробкой, содержимое взбалтывают в течение 5 мин при периодическом нагревании, затем охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют через сухой фильтр в сухую колбу, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 2,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют 1 % растворе кальция хлорида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Доводят объем полученного раствора до метки тем же растворителем и фильтруют. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем

раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot G}{A_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot 5 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 10}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, г;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

G – средняя масса одного суппозитория, г;

L – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в одном суппозитории, мг.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С. Не замораживать.

*Контроль по показателю «Размер частиц» включают в зависимости от способа введения действующего вещества в суппозиторную основу.

**Контроль по показателю качества «Время полной деформации» проводят, если определение показателя качества «Температура плавления» затруднительно.

Диоксометилтетрагидропиримидин, таблетки **ФС.3.1.0027.18**

Диоксометилтетрагидропиримидин, таблетки

Dioxomethyltetrahydropyrimidini tabulettae **Взамен ФС 42-1386-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диоксометилтетрагидропиримидин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора (10 мкг) по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (10 мкг) («Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,1 г диоксометилтетрагидропиримидина, встряхивают с 10 мл бромной воды; бромная вода должна обесцветиться.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	150 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации диоксометилтетрагидропиримидина около 0,01 мг/мл.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество диоксометилтетрагидропиримидина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 900 \cdot 1 \cdot F}{A_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}36}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

L – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – уксусная кислота ледяная 90:8:2.

Растворитель. Уксусная кислота ледяная – вода 1:1.

Раствор для детектирования. 1,0 г диметиламинобензальдегида растворяют в смеси 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 75 мл метанола.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,1 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл растворителя, взбалтывают в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения В. 10 мг мочевины помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (10 мкг) раствора

сравнения А. В одну точку наносят по 3 мкл (0,3 мкг) раствора сравнения Б и раствора сравнения В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин, затем в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 15 мин. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм, отмечают зоны адсорбции диоксометилтетрагидропиримидина, затем опрыскивают пластинку раствором для детектирования, сушат в токе воздуха в течение 10 мин, затем в сушильном шкафу при температуре от 110 до 115 °С в течение 2 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б (0,3 мкг) и раствора сравнения В (0,3 мкг) четко видны и разделены зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора (100 мкг) не должно быть дополнительных зон адсорбции.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и взбалтывают с 80 мл воды до полного распада таблетки. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят водой до концентрации диоксометилтетрагидропиримидина около 0,01 мг/мл.

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 100 \cdot F}{A_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 25}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

L – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г диоксометилтетрагидропиримидина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и взбалтывают с 80 мл воды в течение 20 мин. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание диоксометилтетрагидропиримидина $C_5H_6N_2O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot G}{A_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 4}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг;

P – содержание диоксометилтетрагидропиримидина в стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество диоксометилтетрагидропиримидина в одной таблетке, мг.

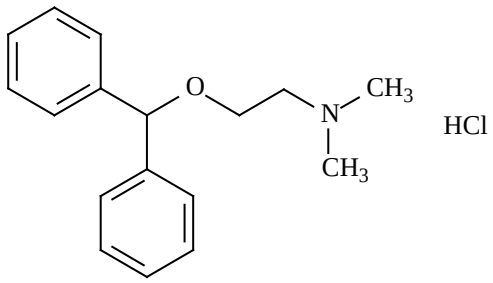
Хранение. В защищенном от света месте.

Дифенгидрамина гидрохлорид **ФС.2.1.0096.18**

Дифенгидрамин

Diphenhydramini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0232-07**

2-(Дифенилметокси)-*N*,*N*-диметилэтан-1-амина гидрохлорид



$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ М.м. 291,82

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % дифенгидрамина гидрохлорида $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,05 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 253 нм, 258 нм и 264 нм и минимумы при 244 нм, 255 нм и 263 нм.

3. Качественная реакция. На часовое стекло наносят 0,2 мл концентрированной серной кислоты и прибавляют 20 мг субстанции; должно появиться ярко-жёлтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное; от прибавления нескольких капель воды окраска должна исчезнуть.

4. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 2 мл воды. Раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 167 до 172 ºС (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 5,0 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – буферный раствор 35:65.

Буферный раствор. Фосфатный буферный раствор pH 3,0 (2).

Испытуемый раствор. Около 35 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца примеси А (2-(дифенилметокси)-*N*-метилэтан-1-амин, CAS 17471-10-2) растворяют в 10,0 мл ПФ. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,5 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б

– *разрешение (R)* между пиками примеси А и дифенгидрамина должно быть не менее 2,0;

– *фактор ассиметрии* пика (A_S) дифенгидрамина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика дифенгидрамина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

Относительные времена удерживания компонентов: дифенгидрамин – 1,0 (около 6 мин); примесь А – около 0,9.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика 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 около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разбавляют его ЛАЛ водой не менее чем в 60 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 % раствор кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,18 мг дифенгидрамина гидрохлорида $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

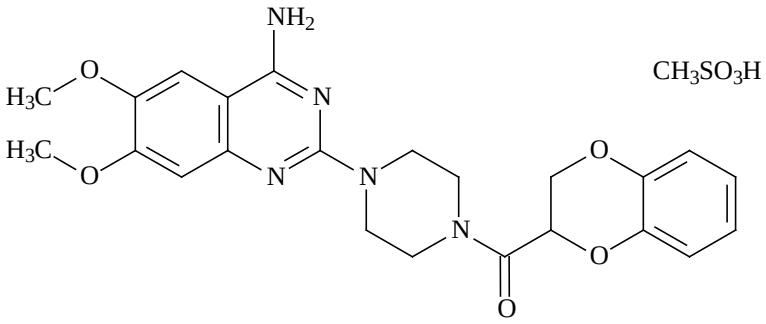
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Доксазозина мезилат **ФС.2.1.0097.18**

Доксазозин

Doxazosini mesilas **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0233-07**

2-{4-[(2*RS*)-2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбонил]пиперазин-1-ил}-6,7-диметоксихиназолин-4-амина метансульфонат



$C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4SO_3$ М.м. 547,6

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % доксазозина мезилата $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4SO_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с кремовым или зеленовато-кремовым оттенком кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца доксазозина мезилата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец доксазозина мезилата растворяют в безводном этаноле (1:10), кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждают и фильтруют. Записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. 25 мг субстанции растворяют при энергичном перемешивании в 50 мл смеси метанол – хлористоводородная кислота концентрированная 99,9 : 0,1. 1 мл полученного раствора доводят той же смесью до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимумы поглощения при 246 нм, 330 нм и 342 нм, минимумы поглощения при 226 нм и 293 нм и плечи в интервалах от 278 нм до 282 нм и от 316 до 322 нм.

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

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – ацетатный буферный раствор 1:1.

Ацетатный буферный раствор. 2,176 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 6 мл уксусной кислоты ледяной и доводят водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл ПФ.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100 мл.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;

Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- время удерживания доксазозина должно быть не менее 5 мин;

- *эффективность хроматографической системы (N)*, рассчитанная по пику доксазозина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор ассиметрии (A_S)* пика доксазозина должен быть не более 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика доксазозина должно быть не более 5 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 10 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл диметилформамида и 5 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке. Полученный раствор титруют при непрерывном перемешивании 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски, устойчивой в течение 1 мин (индикатор - 1 % раствор фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 54,76 мг доксазозина мезилата $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4SO_3$.

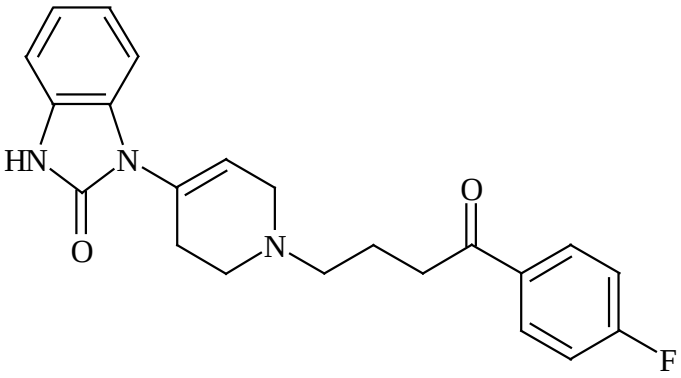
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Дроперидол **ФС.2.1.0016.15**

Дроперидол

Droperidolum

1-{1-[4-Оксо-4-(4-фторфенил)бутил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он



$C_{22}H_{22}FN_3O_2$ М.м. 379,43

Содержит не менее 99,0 % и не более дроперидола 101,0 % $C_{22}H_{22}FN_3O_2$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. От белого до желтовато-коричневого цвета аморфный или микрокристаллический порошок. На воздухе и на свету темнеет. Обладает полиморфизмом*.

Растворимость. Растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в

диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра дроперидола (Приложение).

2. Спектрофотометрия. 0,025 мг субстанции растворяют в 100 мл 0,0015 % раствора винной кислоты. 1 мл полученного раствора доводят 0,0015 % раствором винной кислоты до 10 мл. Спектр полученного раствора в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимумы при 247 нм и 276 нм.

3. Качественная реакция. 0,5 мл 1 % раствора калия хромата в серной кислоте концентрированной нагревают в пробирке на водяной бане в течение 5 мин. Раствор легко смачивает стенки пробирки, не оставляя масляных капель. Прибавляют 10 мг субстанции и снова нагревают в течение 5 мин; раствор не должен смачивать стенки пробирки, оставаясь в виде масляных капель.

Температура плавления. От 147 до 151 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, в интервале 3 °С). Субстанцию предварительно сушат в течение 4 ч при температуре 70 °С и остаточном давлении 20 мм рт. ст.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Испытуемый раствор. Около 100 мг субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную

колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора диметилформамидом до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 2,5 мг субстанции и 2,5 мг стандартного образца бенперидола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Бенперидол: 1-[1-[4-оксо-4-(4-фторфенил)бутил]пиперидин-4-ил]-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он, CAS 2062-84-2.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Подвижная фаза	А: ацетонитрил
	В: 1 % раствор тетрабутиламмония сульфата;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 275 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–15	0→ 40	100→ 60	Линейный градиент
15–20	40	60	Изократический
20–25	40→ 0	60→ 100	Линейный градиент

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дроперидола и бенперидола должно быть не менее 2,0.

Время удерживания пика дроперидола около 7 мин.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 19 мл воды и 1 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Для определения 2 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Хлориды».

Примечание. Разделы «Хлориды» и «Сульфаты» вводят при необходимости в зависимости от способа получения.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 8,3 ЕЭ на 1 мг дроперидола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

10 мг субстанции растворяют в 4 мл 0,15 % раствора винной кислоты для получения исходного раствора с концентрацией 2,5 мг/мл, а затем разводят водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 100 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,24 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусной кислоты ледяной и метилэтилкетона 1:7 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 4 капли 0,2 % раствора нафтолбензеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,94 мг дроперидола $C_{22}H_{22}FN_3O_2$.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

* Приводится для информации.

Дроперидол, раствор для инъекций **ФС.3.1.0028.18**

Дроперидол, раствор для инъекций

Droperidoli solutio pro injectionibus **Взамен ФС 42-2987-93**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дроперидол, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дроперидола $C_{22}H_{22}FN_3O_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дроперидола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Объем препарата, содержащий 10 мг дроперидола, выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха и охлаждают. К остатку прибавляют 2 мл 1 % раствора калия дихромата в серной кислоте концентрированной; должно появиться фиолетовое окрашивание, через несколько минут переходящее в зеленое.

3. Качественная реакция. К объему препарата, содержащему 2,5 мг дроперидола, прибавляют 2 капли реактива Драгендорфа; должен образоваться осадок оранжево-желтого цвета.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 2,8 до 3,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

1 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата. 10 г тетрабутиламмония гидросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Растворитель. Диметилформамид – 1 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата 1:1.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 1 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 25 мг дроперидола, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца дроперидола и около

25 мг (точная навеска) стандартного образца бенперидола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Бенперидол: 1-[1-[4-оксо-4-(4-фторфенил)бутил]пиперидин-4-ил]-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он, CAS 2062-84-2.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии (С18), 3 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 275 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–15	0→40	100→60	Линейный градиент
15–20	40	60	Изократический
20–25	40→0	60→100	Линейный градиент

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дроперидола и бенперидола должно быть не менее 2,0.

Время удерживания пика дроперидола около 7 мин, пика бенперидола – около 6,5 мин.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 8,33 ЕЭ на 1 мг дроперидола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 2,5 мг дроперидола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора метанолом 50 % до метки.

Стандартный раствор. Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца дроперидола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле 50 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят водой до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца дроперидола и около 25 мг (точная навеска) стандартного образца бенперидола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле 50 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом 50 % до метки.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками дроперидола и бенперидола должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание дроперидола $C_{22}H_{22}FN_3O_2$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 25}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика дроперидола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дроперидола на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца дроперидола, мг;

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание дроперидола в стандартном образце дроперидола, %;

L – заявленное количество дроперидола в препарате, мг/мл.

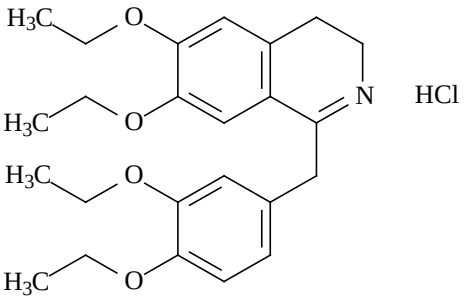
Хранение. В защищенном от света месте.

Дротаверина гидрохлорид **ФС.2.1.0098.18**

Дротаверин

Drotaverini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0235-07**

1-[(3,4-Диэтоксифенил)метил]-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолина гидрохлорид



$C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 434,0

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % дротаверина гидрохлорида $C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. От светло-желтого до зеленовато-желтого цвета кристаллический порошок почти без запаха.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дротаверина гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,0015 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 210 до 440 нм должен иметь максимумы поглощения при 241 нм, 302 нм и 353 нм и минимумы поглощения при 223 нм, 262 нм и 322 нм.

3. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 5 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют 30 мкл 0,1 М раствора железа(III) хлорида; при нагревании смеси должно появиться зеленое окрашивание. После охлаждения прибавляют 30 мкл азотной кислоты разведенной 16 %; должно появиться коричнево-красное окрашивание.

4. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 %; полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 208 до 212 ºС (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, прибор 2).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна по своей интенсивности находиться между эталонами GY_3 и GY_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,5 до 5,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – ацетонитрил – ацетатный буферный раствор 8:48:44.

Ацетатный буферный раствор. 2,176 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 6 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивают, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 3 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 5,0 мл.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 20 мг субстанции растворяют в 19 мл воды при нагревании до 40–50 ºС, прибавляют 5 мг растертого калия перманганата, перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной и вновь перемешивают до получения прозрачного раствора.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,40 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

- после пика дротаверина должны элюироваться 3 пика продуктов окисления;

- *разрешение (R)* между соседними пиками должно быть не менее 3,0.

- *фактор ассиметрии* пика (A_S) дротаверина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дротаверина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 10 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Вода. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ – метанол 9:1.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 2.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,3 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разбавляют его не менее чем в 200 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 3 мл раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 % раствор кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,40 мг дротаверина гидрохлорида $C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Желатин	**ФС.2.1.0099.18**
Желатин	
Gelatina	**Взамен ГФ X, ст. 309**

Желатин представляет собой очищенный белок, получаемый неполным щелочным или неполным кислотным, или ферментативным гидролизом животного коллагена (включая рыбий и птичий). В результате гидролиза получают гелеобразующий или негелеобразующий желатин. Требования данной статьи распространяются на оба сорта желатина.

*Изоэлектрическая точка для желатина, полученного неполным кислотным гидролизом, при pH 6,0 и 9,5. Изоэлектрическая точка для желатина, полученного неполным щелочным гидролизом при pH 4,7 и 5,6.

Описание. Твердое вещество от светло-жёлтого до жёлтого цвета, в виде полупрозрачных листков, кусков, гранул или порошка.

Растворимость. Набухает в холодной воде и при нагревании образует коллоидный раствор, переходящий при охлаждении в гель. Растворим в горячей воде. Практически нерастворим в органических растворителях.

Подлинность.

1. Качественная реакция (биуретовая реакция). 1 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, при температуре около 55 °С, доводят водой до 100 мл и выдерживают раствор при этой температуре до испытания.

К 2 мл полученного раствора прибавляют 1 каплю 12,5 % раствора меди сульфата. Перемешивают и прибавляют 0,5 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида; должно появиться фиолетовое окрашивание.

2. Качественная реакция. 0,2 г субстанции растворяют в 20 мл воды при нагревании до температуры 60-70 °С. К 2 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл 5 % раствора танина; должен образоваться хлопьевидный осадок.

3. Качественная реакция (для не образующего гель желатина). 0,5 г испытуемого образца помещают в колбу вместимостью 250 мл. Прибавляют 10 мл воды и 5 мл концентрированной серной кислоты. Накрывают часовым стеклом и нагревают при температуре 105 °С течение 4 часов. После охлаждения прибавляют 200 мл воды. Доводят 20 % раствором натрия гидроксида до pH 6,0-8,0. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора хлорамина 14 г/л в фосфатном буферном растворе pH 6,8. Перемешивают и выдерживают 20 минут. Прибавляют 2 мл свежеприготовленного цветного реагента (готовят непосредственно перед использованием растворяя 1,0 г диметиламинобензальдегида в 3,5 мл хлорной кислоты и медленно добавляя 6,5 мл 2-пропанола). Перемешивают и нагревают на водяной бане в течение 15 минут; должно появиться красное окрашивание.

4. Качественная реакция. 0,5 г испытуемой субстанции помещают в пробирку с внутренним диаметром 15 мм и прибавляют 10 мл воды. Выдерживают 10 минут при комнатной температуре, затем нагревают при 60 °С в течении 15 минут и выдерживают в течение 6 ч при 0 °С. Переворачивают пробирку. Негелеобразующий желатин вытекает сразу, а гелеобразующий желатин удерживается в пробирке.

Посторонний запах. 10 г субстанции растворяют в 100 мл горячей воды. Сразу после приготовления не должно быть гнилостного запаха.

pH. От 3,8 до 7,6 (1 % раствор при температуре 55 °С, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Электропроводность. Не более 1 мСм·см$^{-1}$ (1 % раствор при температуре 30±1,0 °С, ОФС «Электропроводность», без использования температурного компенсатора).

Серы диоксид. Не более 0,005 % (50 ppm). Определение проводят методом титриметрии.

В круглодонную колбу вместимостью 1 л помещают 50 г субстанции, прибавляют 250 мл воды и выдерживают в течение 15 мин для набухания. Прибавляют еще 250 мл воды, 25 мл фосфорной кислоты и подвергают смесь перегонке с водяным паром. Отгон собирают в приемник со 150 мл воды. Перегонку проводят в течение 1 ч, регулируя струю водяного пара таким образом, чтобы получилось около 400 мл отгона.

К отгону прибавляют 1,0 мл 0,1 % раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йода до синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 3,203 мг серы диоксида SO_2.

Пероксиды. Не более 0,001 % (10 ppm). Определение проводят с использованием пероксидных тест-полосок. Используют готовые полоски с соответствующей шкалой от 0 до 25 ppm.

Органический окислительно-восстановительный индикатор тест-полоски при окислении приобретает синее окрашивание. Интенсивность окраски пропорциональна количеству пероксида и для определения его концентрации может сравниваться с цветовой шкалой, прилагаемой к тест-полоскам.

Пригодность испытания. Погружают тест-полоску на 1 с в эталонный раствор водорода пероксида (10 ppm H_2O_2). Вынимают тест-полоску, стряхивают избыток жидкости и через 15 с сравнивают с цветовой шкалой. Цвет тест-полоски должен соответствовать концентрации 10 ppm. В противном случае испытание является недействительным.

Испытание. 20,0±0,1 г испытуемой субстанции помещают в химический стакан и прибавляют 80,0±0,2 мл воды, свободной от углерода диоксида. Перемешивают до полного увлажнения желатина и выдерживают образец при комнатной температуре в течение 1-3 ч. Накрывают стакан часовым стеклом. Помещают стакан в водяную баню с температурой 65±2 °С на 20±5 мин для растворения образца. Перемешивают содержимое стакана стеклянной палочкой до получения однородного раствора. Погружают тест-полоску на 1 с в испытуемый раствор. Вынимают тест-полоску, стряхивают избыток жидкости и через 15 с сравнивают с цветовой шкалой. Для расчета содержания пероксида в испытуемом образце в ppm концентрацию, определенную по цветовой шкале, умножают на 5.

Прочность геля (число Блюм). От 80 % до 120 % от заявленного. Сила (прочность) студня выражается в массе в граммах, необходимой для такой силы, которая при приложении на плунжер диаметром 12,7 мм дает погружение 4 мм в студень с концентрацией 6,67 % (м/м), выдержанный при 10 °С.

Оборудование. Текстурный анализатор, или желометр с цилиндрическим плунжером диаметром 12,7±0,1 мм с ровной напорной поверхностью с круглыми краями и колбой с внутренним диаметром 59±1 мм и высотой 85 мм. Прибор регулируют в соответствии с инструкцией к прибору.

Параметры настройки: расстояние 4 мм, скорость 0,5 мм/с.

Методика. По 7,5 г испытуемого образца помещают в каждую колбу. Добавляют 105 мл воды. Каждую колбу накрывают часовым стеклом и оставляют на 1-4 ч. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин при температуре 65±2 °С, помешивая стеклянной палочкой. Полученный раствор должен быть однородным, капли конденсата должны отсутствовать. Раствор охлаждают при комнатной температуре в течение 15 мин и переносят в термостат с температурой 10,0±0,1 °С и горизонтальной платформой для

колб. Закрывают колбы резиновыми пробками и оставляют на 17±1 ч. Затем сосуды вынимают из термостата и быстро протирают насухо. Последовательно устанавливают сосуды на платформу прибора, настроив так, чтобы плунжер соприкасался с поверхностью студня без усилий. Проводят измерение. За результат принимают среднее значение двух измерений.

Железо. Не более 0,003 % (30 ppm). Определение проводят методом атомно-аборбционной спектрометрии с пламенной атомизацией при длине волны 248,3 нм.

Испытуемый раствор. 5,00 г субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Закрывают колбу и нагревают на водяной бане при температуре от 75 °С до 80 °С в течение 2 ч, охлаждают и доводят содержимое колбы до 100,0 г водой, свободной от диоксида углерода.

Стандартный раствор (8 ppm). 8 мл стандартного образца железа 1 г/л в 0,5 М азотной кислоте помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки. Допускается использование коммерческих стандартов.

Хром. Не более 0,001 % (10 ppm). Определение проводят методом атомно-абсорционной спектрометрии с пламенной атомизацией при длине волны 357,9 нм.

Испытуемый раствор. Готовят, как описано в испытании на железо.

Стандартный раствор (100 ppm Cr). 0,283 г $K_2Cr_2O_7$, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 0,5 М растворе азотной кислоты и доводят объём тем же растворителем до метки. Допускается использование коммерческих стандартов.

Цинк. Не более 0,003 % (30 ppm). Определение проводят методом атомно-абсорционной спектрометрии с пламенной атомизацией при длине волны 213,9 нм.

Испытуемый раствор. Готовят, как описано в испытании на железо.

Стандартный раствор. 0,440 г цинка сульфата гептагидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,5 М растворе азотной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Используют свежеприготовленным. Допускается использование коммерческих стандартов.

Мышьяк. Не более 0,0001 %. (1 ppm, ОФС «Мышьяк, метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 15,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) субстанции.

Общая зола. Не более 2,0 %. (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

****Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Хранение. В сухом месте.

*Приводится для информации.

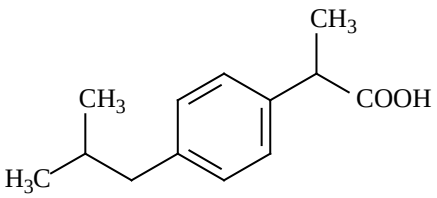
****Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ибупрофен **ФС.2.1.0100.18**

Ибупрофен

Ibuprofenum **Взамен ФС 42-2823-92**

(2*RS*)-2-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота



$C_{13}H_{18}O_2$ М.м. 206,28

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в пересчете на сухое вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в ацетоне, метаноле, метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения соответствует спектру стандартного образца ибупрофена.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,05 % раствора субстанции в 0,1 М растворе натрия гидроксида в области длин волн от 240

до 300 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца ибупрофена и иметь максимумы при 264±2 нм, 272±2 нм и плечо при 258±2 нм. Отношение оптических плотностей A_{264}/A_{258} от 1,20 до 1,30 и A_{272}/A_{258} от 1,00 до 1,10.

Температура плавления. От 75 до 78 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 2,0 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Угол вращения. От –0,05 до +0,05 ° (2,5 % раствор субстанции в метаноле, длина кюветы 1 дм, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Смесь 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, 340 мл ацетонитрила и 600 мл водs доводят водой до объёма 1,0 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 20 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят ПФА до 10 мл.

Раствор сравнения. Разбавляют 1,0 мл испытуемого раствора ПФА до объёма 100,0 мл. Разбавляют 1,0 мл полученного раствора ПФА до объёма 10,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматорафической системы. Разбавляют 1,0 мл 0,06 % раствора стандартного образца примеси В в

ацетонитриле до объёма 10,0 мл ПФА. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до 10,0 мл.

Примечание. Примесь B: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения и раствор для проверки пригодности хроматорафической системы.

Относительное время удерживания соединений: ибупрофен – 1 (около 16 мин), примесь B – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматорафической системы разрешение (*R*) между пиками примеси B и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

Примесь F. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор для метилирования. К 1,0 мл диметилформамида диметилацеталя прибавляют 1,0 мл пиридина и разбавляют этилацетатом до объёма 10,0 мл.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции помещают в хроматографический флакон, растворяют в 1 мл этилацетата, прибавляют 1 мл раствора для метилирования, флакон герметизируют и выдерживают при температуре 100 ºС в течение 20 мин. Флакон охлаждают, продувают азотом до удаления реагентов и растворяют остаток в 5 мл этилацетата.

Раствор сравнения. В 10,0 мл этилацетата растворяют 0,5 мг стандартного образца примеси F (3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота, CAS 65322-85-2). В хроматографический флакон помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл раствора для метилирования, флакон герметизируют и выдерживают при температуре 100 ºС в течение 20 мин. Флакон охлаждают, продувают азотом до удаления реагентов и растворяют остаток в 5,0 мл этилацетата.

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная 25 м × 0,53 мм;	
Температура	Колонка	150 °С
	Инжектор	200 °С
	Детектор	250 °С
Неподвижная фаза	Полиэтиленгликоль 20000, толщина пленки 2 мкм;	

Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий;
Скорость потока	5 мл/мин;
Объем пробы	1 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Относительные времена удерживания соединений: ибупрофен – 1,0 (около 17 мин); примесь F – около 1,5.

Допустимое содержание примеси. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика примеси F на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме над фосфора(V) оксидом.

Хлориды. Не более 0,1 % (ОФС «Хлориды»). 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2 в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,017 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,45 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл метанола и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 % раствор фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,63 мг ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Ибупрофен, гель для наружного применения **ФС.3.1.0029.18**

Ибупрофен, гель для наружного применения

Ibuprofeni gel ad usum externum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ибупрофен, гель для наружного применения. Гель должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный однородный гель с характерным запахом.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Безводная уксусная кислота – этилацетат – гексан 5:25:75.

Испытуемый раствор. Количество геля, содержащего 125 мг ибупрофена, взбалтывают в течение 5 мин с 25 мл дихлорметана и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца ибупрофена растворяют в 10 мл дихлорметана.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (по 25 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 30 мин, опрыскивают 1 % раствором калия перманганата в 1 М растворе серной кислоты, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 20 мин, и просматривают в УФ-свете при 365 нм или 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,5:340:600, после смешивания доводят водой до 1 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,1 г субстанции ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, суспендируют в 25 мл тёплого метанола, охлаждают и доводят объём раствора метанолом до 50 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 10 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл стандартного образца примеси В в виде 0,06 % раствора в ацетонитриле доводят ПФА до 10,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до 10,0 мл.

Примечание. Примесь B: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с силикагелем октадецилсилильным (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примеси В и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений: ибупрофен – 1, примесь В – около 1,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна не более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- сумма площадей всех пиков примесей должна не более чем в 10 раз превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорная кислота концентрированная—вода—метанол 3:247:750.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,2 г ибупрофена, суспендируют в течение 10 мин в 50 мл тёплого метанола, охлаждают и доводят объём раствора метанолом до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл;

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

L – заявленное содержание ибупрофена в препарате, мг/г.

Хранение. В защищенном от света месте.

Ибупрофен, капсулы	**ФС.3.1.0030.18**
Ибупрофен, капсулы	
Ibuprofeni capsulae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ибупрофен, капсулы. Капсулы должны соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,5:340:600, после смешивания доводят водой до 1 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, содержащую 0,1 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл метанола и выдерживают в ультразвуковой бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл стандартного образца примеси В в виде 0,06 % раствора в ацетонитриле доводят ПФА до 10,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до 10,0 мл.

Примечание. Примесь В: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками примеси В и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений: ибупрофен – 1, примесь В – около 1,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна не более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- сумма площадей всех пиков примесей должна не более чем в 10 раз превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Содержимое одной капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения при перемешивании до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. При необходимости полученный раствор разводят ацетонитрилом до получения концентрации ибупрофена 0,08 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

L – заявленное содержание ибупрофена в одной капсуле, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 0,1 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

G – средняя масса содержимого одной капсулы, мг;

L – заявленное содержание ибупрофена в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Ибупрофен, крем для наружного применения **ФС.3.1.0031.18**

Ибупрофен, крем для наружного применения

Ibuprofeni cremor ad usum externum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ибупрофен, крем для наружного применения. Крем должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Безводная уксусная кислота – этилацетат – гексан 5:25:75.

Испытуемый раствор. Количество крема, содержащего 125 мг ибупрофена, взбалтывают в течение 5 мин с 25 мл дихлорметана и используют верхний слой.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца ибупрофена растворяют в 10 мл дихлорметана.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (по 25 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 30 мин, опрыскивают 1 % раствором калия перманганата в 1 М растворе серной кислоты, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 20 мин, и просматривают в УФ-свете при 365 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,5:340:600, после смешивания доводят водой до 1 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,1 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, суспендируют в 25 мл тёплого метанола, охлаждают и доводят объём раствора метанолом до 50 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 10 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл стандартного образца примеси В в виде 0,06 % раствора в ацетонитриле доводят ПФА до 10,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до 10,0 мл.

Примечание. Примесь B: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с силикагелем октадецилсилильным (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси B и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна не более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- сумма площадей всех пиков примесей должна не более чем в 7 раз превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,7 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота», категория 2.

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорная кислота концентрированная—вода—метанол 3:247:750.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,1 г ибупрофена суспендируют в течение 10 мин в 50 мл тёплого метанола, охлаждают и доводят объём раствора метанолом до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания ибупрофена.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* пика (A_S) ибупрофена должен быть не более 1,2;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ибупрофена должно быть не более 1,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ибупрофена, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

L – заявленное содержание ибупрофена в препарате, мг/г.

Хранение. В защищенном от света месте.

Ибупрофен, раствор для инъекций **ФС.3.1.0032.18**

Ибупрофен, раствор для инъекций

Ibuprofeni solutio pro injectionibus **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ибупрофен, раствор для инъекций. Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания ибупрофена на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Безводная уксусная кислота – этилацетат – гексан 5:25:75.

Испытуемый раствор. Исходный препарат.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца ибупрофена растворяют в 10 мл дихлорметана.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (25 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 30 мин, опрыскивают 1 % раствором калия перманганата в 1 М растворе серной кислоты, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 20 мин, и просматривают в УФ-свете при 365 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном B_8 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 7,8 до 8,2 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Плотность. От 1,003 до 1,008 г/см^3 (ОФС "Плотность", метод 1).

Осмоляльность. От 260 до 310 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»).

Механические включения

Видимые. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Вода, доведённая фосфорной кислотой до pH 2,50±0,05.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Растворитель. Вода для хроматографии – метанол 1:4.

Испытуемый раствор. При необходимости разводят препарат растворителем до получения концентрации ибупрофена 5 мг/мл.

Раствор сравнения А. Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена и около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси E помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 160 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят температуру раствора до 20 °С и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 10,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 6,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь E: 1-[4-(2-метилпропил)фенил]этанон, CAS 38861-78-8;

Примесь J: (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропаноил)фенил]пропановая кислота, CAS 65813-55-0;

Примесь K: (2*RS*)-2-(4-формилфенил)пропановая кислота, CAS 43153-07-7.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,4 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	1 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0	62	38	Изократический
0–10	62–42	38–58	Линейный градиент
10–13	42	58	Изократический
13–13,1	42–62	58–38	Линейный градиент
13,1–14	62	38	Изократический

Хроматографируют растворитель, испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б:

- *разрешение (R)* между пиками примеси Е и ибупрофена должно быть не менее 5,0;

- *факторы асимметрии пиков (A_S)* ибупрофена и примеси Е должны быть не более 1,8.

Относительные времена удерживания соединений: ибупрофен – 1,0 (около 9,3 мин), примесь К – около 0,2; примесь J – около 0,5; примесь Е – около 1,2.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot 500 \cdot L \cdot V} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot V \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика примеси Е на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения Б;

a_0 – навеска стандартного образца примеси Е, мг;

L – заявленное содержание ибупрофена в 1 мл препарата, мг/мл;

V – объём испытуемого образца, взятый для анализа, мл;

P – содержание примеси Е в стандартном образце, %.

Содержание других примесей ибупрофена в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 50}{S_0 \cdot 500 \cdot 25 \cdot L \cdot V} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot V \cdot 25}$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей ибупрофена на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения Б;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

L – заявленное содержание ибупрофена в препарате, мг/мл;

V – объём испытуемого образца, взятый для анализа, мл;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %.

Допустимое содержание примесей:

- примесь E – не более 0,25 %;

- примесь J – не более 0,1 %;

- примесь K – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 % для каждой примеси;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики растворителя, пики с относительными временами удерживания от 0,96 до 1,02 и пики, площадь которых менее площади пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения B (менее 0,03 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,83 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. При необходимости разводят препарат растворителем до получения концентрации ибупрофена 1 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и растворяют в растворителе, при необходимости, обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Детектор спектрофотометрический, 264 нм;

Объем пробы 5 мкл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ибупрофена должно быть не более 1,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ибупрофена, должна составлять не менее 15000 теоретических тарелок.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 20 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

L – заявленное содержание ибупрофена в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Ибупрофен, суппозитории ректальные **ФС.3.1.0033.18**

Ибупрофен, суппозитории ректальные

Ibuprofeni suppositoria rectalia **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ибупрофен, суппозитории ректальные. Суппозитории должны соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Суппозитории».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

***Размер частиц**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

Время полной деформации. Не более 15 мин (ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,5:340:600, после смешивания доводят водой до 1 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точную навеску растёртой массы суппозиториев, содержащей 0,1 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл метанола и выдерживают в ультразвуковой бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения Б. 50 мг стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 2,5 мл 0,006 % раствора примеси В в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание. Примесь В: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками примеси В и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна не более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- сумма площадей всех пиков примесей должна не более чем в 10 раз превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

Однородность дозирования. При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Один суппозиторий помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С и перемешивании до полного растворения суппозитории. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят метанолом до получения концентрации ибупрофена 0,08 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. 5,0 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём метанолом до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в одном суппозитории в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

L – заявленное содержание ибупрофена в одном суппозитории, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота», категория 3А.

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску растёртой массы суппозиториев, содержащей около 0,1 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл метанола и выдерживают в ультразвуковой бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. 2,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор стандартного образца. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят метанолом до метки.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в суппозитории в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 2 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot 25 \cdot 20 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

G – средняя масса одного суппозитория, мг;

L – заявленное содержание ибупрофена в одном суппозитории, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

Ибупрофен, суспензия для приема внутрь	**ФС.3.1.0034.18**
Ибупрофен, суспензия для приема внутрь	
Ibuprofeni suspensio ad usum peroralem	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ибупрофен, суспензия для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суспензии».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота безводная – этилацетат – гексан 5:25:75.

Испытуемый раствор. Количество суспензии, содержащей 125 мг ибупрофена, взбалтывают в течение 5 мин с 25 мл дихлорметана и используют дихлорметановый слой.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца ибупрофена растворяют в 10 мл дихлорметана.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (по 25 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 30 мин, опрыскивают 1 % раствором калия перманганата в 1 М растворе серной кислоты, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 20 мин, и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

Седиментационная устойчивость. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение не менее 15 мин (ОФС «Суспензии»).

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 3,6 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Относительная плотность. От 1,1 до 1,3 (ОФС «Плотность»). Определение проводят при температуре 20 °С.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,5:340:600, после смешивания доводят водой до 1 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точный объём препарата, содержащий около 100 мг субстанции, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 10 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл стандартного образца примеси В в виде 0,06 % раствора в ацетонитриле доводят ПФА до 10,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до 10,0 мл.

Примечание. Примесь В: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси В и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений: ибупрофен – 1,0 (около 30 мин), примесь В – около 1,05.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна не более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- сумма площадей всех пиков примесей должна не более чем в 7 раз превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,7 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорная кислота концентрированная – вода – метанол 3:247:750.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 0,2 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 80 мл ацетонитрила и 10 мл 0,01 М раствора фосфорной кислоты, тщательно взбалтывают в течение 10 мин, доводят объём 0,01 М раствором фосфорной кислоты до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца ибупрофена. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 8 мл ацетонитрила и доводят объём раствора 0,01 М раствором фосфорной кислоты до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;

Объем пробы 20 мкл;
Время хроматографирования 20 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца ибупрофена и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца ибупрофена *относительное стандартное отклонение* площади пика ибупрофена должно быть не более 2,0 % (6 определений);

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 200}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot \rho}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

ρ – плотность препарата, г/см^3;

L – заявленное содержание ибупрофена в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Ибупрофен, таблетки	**ФС.3.1.0035.18**
Ибупрофен, таблетки	
Ibuprofeni tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат ибупрофен, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Таблетки должны соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (раздел «Количественное определение»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,5:340:600, после смешивания доводят водой до 1 л; колонку уравновешивают около 45 мин перед хроматографированием.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,1 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл метанола и выдерживают в ультразвуковой бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения при перемешивании до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл стандартного образца примеси В в виде 0,06 % раствора в ацетонитриле помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание. Примесь В: (2*RS*)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 214 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–55	100→15	0→85	Линейный градиент
55–70	15	85	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы: на хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси В и ибупрофена должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений: ибупрофен – 1, примесь В – около 1,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна не более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- сумма площадей всех пиков примесей должна не более чем в 7 раз превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,7 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения при перемешивании до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. При необходимости полученный раствор разводят ацетонитрилом до получения концентрации ибупрофена 0,08 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до

метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в одной таблетке в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

L – заявленное содержание ибупрофена в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,2 г ибупрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ибупрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до

метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём ацетонитрилом до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг

P – содержание ибупрофена в стандартном образце ибупрофена, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное содержание ибупрофена в одной таблетке, мг.

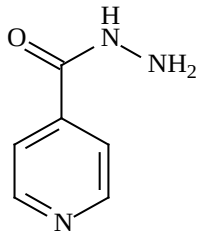
Хранение. В защищенном от света месте.

Изониазид **ФС.2.1.0101.18**

Изониазид

Isoniazidum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0236-07**

Пиридин-4-карбогидразид



$C_6H_7N_3O$ М.м. 137,14

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % изониазида $C_6H_7N_3O$ в пересчете на сухое вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца изониазида или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 290 до 350 нм должен иметь максимум при 266 нм и минимум при 234 нм.

3. Качественная реакция. К нескольким кристаллам субстанции прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл спирта 96 % и кипятят в течение 1,5 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли 10 % раствора натрия гидроксида; должно появиться буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое.

4. Качественная реакция. 0,01 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 5 % аммиачного раствора серебра нитрата; должен появиться темный осадок. При нагревании на водяной бане на стенках пробирки должно образоваться серебряное зеркало.

Температура плавления. От 170 до 174 ºС (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 6,0 до 8,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Гидразин и родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон – метанол – этилацетат 2:2:5.

Испытуемый раствор. 1 г субстанции растворяют в смеси ацетон - вода (1:1) и доводят той же смесью до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,08 г гидразина сульфата растворяют в 50 мл воды и доводят ацетоном до 100 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят смесью ацетон - вода (1:1) до 100 мл.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора (1000 мкг) и 10 мкл раствора сравнения (2 мкг изониазида и эквивалент 0,2 мкг гидразина). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любая зона адсорбции примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции изониазида (2 мкг) на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Пластинку опрыскивают 1 % раствором диметиламинобензальдегида в спирте 96 % и сушат в течение 5 мин при температуре от 100 до 105 ºС.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую по положению зону адсорбции гидразина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,02 %).

Зона адсорбции на линии старта не учитывается.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции растворяют в 25 мл воды. Для определения используют 10 мл раствора.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 3,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,3 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор - кристаллического фиолетового раствор 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 13,71 мг изониазида $C_6H_7N_3O$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

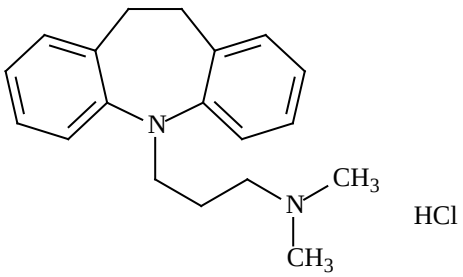
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Имипрамина гидрохлорид **ФС.2.1.0102.18**

Имипрамин

Imipramini hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 346**

3-(10,11-Дигидро-5*H*-дибензо[*b*,*f*]азепин-5-ил)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амина гидрохлорид



$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ М. м. 316,87

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % имипрамина гидрохлорида $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с желтоватым оттенком цвета мелкокристаллический порошок без запаха или со слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 96 %, растворим в ацетоне.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца имипрамина гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 251 нм.

3. Качественная реакция. К 20 мг субстанции прибавляют 1 мл азотной кислоты концентрированной; должно появиться интенсивное синее окрашивание, переходящее в грязно-зеленое, а затем бурое.

4. Качественная реакция. 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют 0,5 мл 10 % раствора натрия гидроксида; тотчас же должен выпасть осадок белого цвета. Через 5 мин осадок отфильтровывают, фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 170 до 174 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 3,6 до 5,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – буферный раствор 40:60.

Буферный раствор. 5,2 г дикалия гидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH раствора до 7,0 ± 0,1 фосфорной кислотой и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца имипрамина для проверки пригодности системы (содержащего примесь В) растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 5,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечание.
Примесь В: 3-(5*H*-Дибензо[*b*,*f*]азепин-5-ил)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин, CAS 303-54-8.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, эндкепированный аморфный органокремниевый полимер с привитыми полярными октадецилсилильными группами (С18), 5 мкм
Температура колонки	40 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм
Объем пробы	10 мкл
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения А определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. *Разрешение (R)* между пиками имипрамина и примеси В должно быть не менее 5.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пика примеси В.

Относительные времена удерживания соединений. Имипрамин – 1 (около 7 мин); примесь В – около 0,7.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади пика имипрамина на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,69 мг имипрамина гидрохлорида $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Имипрамина гидрохлорид, таблетки **ФС.3.1.0036.18**

Имипрамин, таблетки

Imipramini hydrochloridi tabulettae **Взамен ГФ X, ст. 348**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат имипрамина гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества имипрамина гидрохлорида $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен соответствовать спектру стандартного раствора и иметь максимум при 250 нм (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. К растертой в порошок таблетке прибавляют 1 мл азотной кислоты концентрированной; должно появиться интенсивное синее окрашивание, переходящее в грязно-зеленое, а затем в бурое.

3. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,1 г имипрамина гидрохлорида, встряхивают с 5 мл воды и прибавляют 0,5 мл 10 % раствора натрия гидроксида; должен выпасть осадок белого цвета. Через 5 мин осадок фильтруют через плотный бумажный

фильтр; фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации имипрамина гидрохлорида около 0,025 мг/мл.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество имипрамина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 900 \cdot 1}{A_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L \cdot F} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 9}{A_0 \cdot L \cdot F \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца имипрамина гидрохлорида, мг;

P – содержание имипрамина гидрохлорида в стандартном образце, %;

L – заявленное количество имипрамина гидрохлорида в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) имипрамина гидрохлорида $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G на пластиковой подложке.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат – уксусная кислота ледяная – вода – хлористоводородная кислота 55:35:5:5.

Раствор для детектирования. 0,5 г калия дихромата растворяют в 100 мл 20 % раствора серной кислоты.

Испытуемый раствор А. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,2 г имипрамина гидрохлорида, взбалтывают с 3 порциями хлороформа по 10 мл. Объединенные хлороформные экстракты фильтруют и выпаривают досуха. Полученный остаток растворяют в 10 мл метанола.

Испытуемый раствор Б. 3,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения. 20,0 мг иминодибензила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 3,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Примечание.
Иминодибензил: 10,11-дигидродибенз[*b*,*f*]азепин, CAS 494-19-9.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора А (200 мкг), испытуемого раствора Б (0,6 мкг) и раствора сравнения (0,6 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда

фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают раствором для детектирования.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения четко видна зона адсорбции.

Зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции иминодибензила на хроматограмме испытуемого раствора А, по интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А по интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б (не более 0,3 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблетки. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до концентрации имипрамина гидрохлорида около 0,025 мг/мл.

Содержание имипрамина гидрохлорида $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 50}{A_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L \cdot F} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot F \cdot 20}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца имипрамина гидрохлорида, мг;

P – содержание имипрамина гидрохлорида в стандартном образце, %;

L – заявленное количество имипрамина гидрохлорида в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,25 г имипрамина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 300 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и выдерживают в течение 30 мин на ультразвуковой бане. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца имипрамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивают в течение 30 мин. Доводят объем полученного раствора до метки тем же растворителем и фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание имипрамина гидрохлорида $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 500 \cdot 20 \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 10}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца имипрамина гидрохлорида, мг;

P – содержание имипрамина гидрохлорида в стандартном образце, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество имипрамина гидрохлорида в одной таблетке, мг.

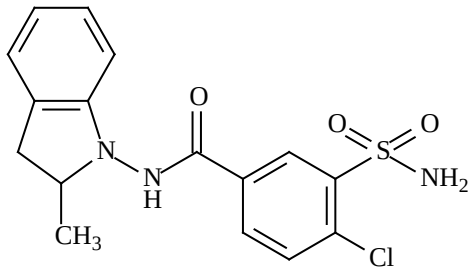
Хранение. В защищенном от света месте.

Индапамид **ФС.2.1.0017.15**

Индапамид

Indapamidum

N-[(2*RS*)-2-Метил-2,3-дигидро-1*H*-индол-1-ил]-3-сульфамоил-4-хлорбензамид



$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ М.м. 365,83

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спект ромет рия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца индапамида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум и плечи при тех же длинах волн, что и спектр аналогичного раствора стандартного образца индапамида (соответственно при 242 нм, при 279 нм и 287 нм).

Угол вращения. От –0,02° до +0,02° (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Раствор натрия эдетата. 0,2 г натрия эдетата растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—метанол—раствор натрия эдетата 0,1:17,5:17,5:65.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 17,5 мл смеси ацетонитрил—метанол 1:1 и доводят объём раствором натрия эдетата до метки.

Стандартный раствор А. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B (*N*-(2-метилиндол-1-ил)-3-сульфамоил-4-хлорбензамид, CAS 63968-75-2) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 35 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1 и доводят объём раствором натрия эдетата до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 35 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1 и доводят объём раствором натрия эдетата до метки.

Стандартный раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью ацетонитрил – метанол – раствор натрия эдетата 17,5:17,5:65 до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью

100 мл и доводят объём раствора смесью ацетонитрил – метанол – раствор натрия эдетата 17,5:17,5:65 до метки.

Стандартный раствор В. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 17,5 мл смеси ацетонитрил – метанол 1:1 и доводят объём раствором натрия эдетата до метки.

Стандартный раствор Г. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида и около 45 мг (точная навеска) стандартного образца метилнитрозоиндолина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 17,5 мл смеси ацетонитрил—метанол 1:1 и доводят объём раствором натрия эдетата до метки.

Хроматографические условия

Колонка	20 см × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Температура колонки	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика.

Колонку уравновешивают ПФ до достижения стабильной базовой линии.

Вводят в хроматограф по 10 мкл испытуемого раствора и каждого из стандартных растворов. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2,5 раза превышать время удерживания основного пика. Чувствительность настраивают таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме стандартного раствора В была не менее 15 % полной шкалы прибора.

Пригодность хроматографической системы.

- На хроматограмме стандартного раствора Г *разрешение* (*R*) между пиком индапамида и метилнитрозоиндолина должно быть не менее 4,0;

- на хроматограмме стандартного раствора В *отношение сигнал/шум* для пика индапамида должно быть не менее 6.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В должна быть не более площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (не более 0,3 %);

- площадь любого дополнительного пика должна быть не более площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,1 %);

- суммарная площадь всех дополнительных пиков не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,5 %).

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

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

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор pH 2,8. 1,5 г триэтиламина растворяют в 900 мл воды, прибавляют фосфорную кислоту концентрированную до pH 2,8 ± 0,1 и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – тетрагидрофуран – буферный раствор pH 2,8 7:20:73.

Раствор метилнитрозоиндолина. Около 1,25 мг (точная навеска) стандартного образца метилнитрозоиндолина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в

мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Раствор сравнения. 25 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1,0 мл раствора метилнитрозоиндолина и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор выдерживают в течение 1 ч при температуре 4 °С и фильтруют.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор выдерживают в течение 1 ч при температуре 4 °С и фильтруют.

Примечание.

Метилнитрозоиндолин: [(2*RS*)-2-метил-1-нитрозо-2,3-дигидро-1*H*-индол, CAS 85440-79-5.

Хроматографические условия

Колонка	15 см × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,4 мл/мин;
Температура колонки	30 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 305 нм;
Объём пробы	100 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение p/v* (отношение высоты пика метилнитрозоиндолина к высоте нижней точки кривой, соединяющей пик метилнитрозоиндолина с пиком индапамида) должно быть не менее 6,7;

- *отношение сигнал/шум* для пика метилнитрозоиндолина должно быть не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика метилнитрозоиндолина должна быть не более

разности площадей пиков метилнитрозоиндолина на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора (0,0005 %).

Вода. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, 10 мл смеси хлороформ – метанол 9:1.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор В, время удерживания основного пика должно быть около 10 мин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В:

- *фактор асимметрии* пика индапамида должен быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику индапамида, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика индапамида должно быть не более 2,0 %.

Содержание индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика индапамида на хроматограмме стандартного раствора В;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, г;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание индапамида в стандартном образце, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Индапамид, капсулы	**ФС.3.1.0037.18**
Индапамид, капсулы	
Indapamidi capsulae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат индапамид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца индапамида в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

2. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца индапамида (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объём среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат разводят средой растворения до концентрации индапамида около 5 мкг/мл.

Раствор стандартного образца индапамида. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца индапамида на спектрофотометре при длинах волн 240 нм и 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество индапамида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(A_{(240)} - A_{(275)}) \cdot 500 \cdot F \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{(A_{0(240)} - A_{0(275)}) \cdot L \cdot 25 \cdot 200} = \frac{(A_{(240)} - A_{(275)}) \cdot F \cdot a_0 \cdot P}{(A_{0(240)} - A_{0(275)}) \cdot L \cdot 10}$$

где $A_{(240)}$ – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 240 нм;

$A_{(275)}$ – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 275 нм;

$A_{0(240)}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца индапамида при длине волны 240 нм;

$A_{0(275)}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца индапамида при длине волны 275 нм;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, мг;

P – содержание индапамида в стандартном образце индапамида, %;

L – заявленное количество индапамида в одной капсуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$.

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

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Раствор натрия эдетата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,2 г натрия эдетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—метанол—раствор натрия эдетата 0,1:17,5:17,5:65.

Растворитель. Ацетонитрил—метанол 1:1.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка содержимого капсул, эквивалентную около 25 мг индапамида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл растворителя, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствором натрия эдетата до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца индапамида. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствором натрия эдетата до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца индапамида и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца примеси В индапамида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг стандартного образца примеси В индапамида, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствором натрия эдетата до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В индапамида и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения В. Смешивают 5,0 мл раствора стандартного образца индапамида и 5,0 мл раствора стандартного образца примеси В индапамида.

Примечание.

Примесь В индапамида: *N*-(2-метил-1*H*-индол-1-ил)-3-сульфамоил-4-хлорбензамид, CAS 63968-75-2.

Хроматографические условия

Колонка	15 см × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;

Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика индапамида.

Хроматографируют раствор сравнения В.

Относительные времена удерживания соединений. Индапамид – 1 (около 15 мин), примесь В индапамида – около 1,5.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику индапамида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* (A_s) пика индапамида должен быть не более 2;

- *разрешение(R)* между пиками индапамида и примеси В индапамида должно быть не менее 4.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А и раствор сравнения Б.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В индапамида не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси В) не должна быть более трехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Содержимое одной капсулы количественно переносят с помощью 20 мл растворителя в мерную колбу вместимостью

50 мл, перемешивают в течение 10 мин. Доводят объём раствором натрия эдетата до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации индапамида около 50 мкг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца индапамида и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца индапамида:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику индапамида, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* (A_s) пика индапамида должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика индапамида должно быть не более 2,0 %.

Содержание индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в одной капсуле в процентах (*X*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца индапамида;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, мг;

P – содержание индапамида в стандартном образце индапамида, %;

L – заявленное содержание индапамида в одной капсуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Раствор стандартного образца индапамида. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу

вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствором натрия эдетата до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца индапамида и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца индапамида:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику индапамида, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика индапамида должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика индапамида должно быть не более 2,0 %.

Содержание индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца индапамида;

a_1 – навеска порошка содержимого капсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, мг;

P – содержание индапамида в стандартном образце индапамида, %;

G – средняя масса содержимого одной капсулы, мг;

L – заявленное количество индапамида в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

Индапамид, таблетки **ФС.3.1.0038.18**

Индапамид, таблетки

Indapamidi tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат индапамид, таблетки (таблетки; таблетки с модифицированным высвобождением). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца индапамида в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон—толуол 20:80.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную 50 мг индапамида, смешивают с 10 мл ацетона, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. Растворяют 50 мг стандартного образца индапамида в 10 мл ацетона.

Раствор для детектирования А. 10 мл раствора калия йодовисмутата и 20 мл уксусной кислоты ледяной доводят водой до 100 мл.

Раствор для детектирования Б. Растворяют 5 г натрия нитрита в 100 мл воды. Смешивают 50 мл полученного раствора с 50 мл спирта 96 %.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и раствора сравнения (100 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм. Опрыскивают пластинку раствором для детектирования А, сушат на воздухе и просматривают при дневном свете. После этого опрыскивают пластинку раствором для детектирования Б, сушат на воздухе и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине, интенсивности поглощения и окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения при каждом способе детектирования.

3. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца индапамида (раздел «Количественное определение»).

Растворение

1. Таблетки

Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объём среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин;
Время растворения:	60 мин.

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С в течение не более суток.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации индапамида около 5 мкг/мл.

Раствор стандартного образца индапамида. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца индапамида на спектрофотометре при длинах волн 240 нм и 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество индапамида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(A_{(240)} - A_{(275)}) \cdot 500 \cdot F \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{(A_{0(240)} - A_{0(275)}) \cdot L \cdot 25 \cdot 200} = \frac{(A_{(240)} - A_{(275)}) \cdot F \cdot a_0 \cdot P}{(A_{0(240)} - A_{0(275)}) \cdot L \cdot 10}$$

где $A_{(240)}$ – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 240 нм;

$A_{(275)}$ – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 275 нм;

$A_{0(240)}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца индапамида при длине волны 240 нм;

$A_{0(275)}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца индапамида при длине волны 275 нм;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, мг;

P – содержание индапамида в стандартном образце индапамида, %;

L – заявленное количество индапамида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$.

2. Таблетки с модифицированным высвобождением

Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

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

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С в течение не более суток.

Раствор натрия додецилсульфата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 г натрия додецилсульфата, 3 мл уксусной кислоты ледяной, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Вода—ацетонитрил—2-бутанол—триэтиламин—раствор натрия додецилсульфата 69:31:2:1:0,6. Доводят pH полученного раствора до значения 3,0 фосфорной кислотой, фильтруют и дегазируют.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 25 мг индапамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл спирта 96 % и перемешивают на магнитной мешалке в течение 2 ч. Доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

Раствор стандартного образца примеси В индапамида. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мг стандартного образца примеси В индапамида, растворяют в 70 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца примеси В индапамида и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор 3-сульфамоил-4-хлорбензойной кислоты. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мг 3-сульфамоил-4-хлорбензойной кислоты (CAS 1205-30-7), растворяют в 70 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор сравнения В. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора 3-сульфамоил-4-хлорбензойной кислоты и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Г. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца примеси В индапамида, 1 мл раствора 3-сульфамоил-4-хлорбензойной кислоты, 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь В индапамида: 4-хлор-*N*-(2-метил-1*H*-индол-1-ил)-3-сульфамоилбензамид, CAS 63968-75-2.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,6 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 240 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика индапамида.

Хроматографируют раствор сравнения Г.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г *разрешение* (*R*) между пиками примеси В индапамида и индапамида должно быть не менее 4,0.

Относительные времена удерживания соединений. Индапамид – 1, 3-сульфамоил-4-хлорбензойная кислота – около 0,3, примесь В индапамида – около 1,7.

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А, Б и В.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В индапамида не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

- площадь пика 3-сульфамоил-4-хлорбензойной кислоты не должна быть более 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- сумма всех примесей (кроме примеси В) не должна превышать 3 %.

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 2 мл воды, перемешивают до полного распада, прибавляют 15 мл спирта 96 %, перемешивают на магнитной мешалке в течение 2 ч. Охлаждают, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин. При необходимости полученную надосадочную жидкость разводят ПФ до концентрации индапамида около 50 мкг /мл.

Содержание индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 20 \cdot F}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 25}$$

где S_1 – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца индапамида;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, мг;

P – содержание индапамида в стандартном образце индапамида, %;

L – заявленное количество индапамида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Раствор стандартного образца индапамида. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца индапамида и испытуемый раствор.

Содержание индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 100 \cdot 25 \cdot G}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца индапамида;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, мг;

P – содержание индапамида в стандартном образце индапамида, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество индапамида в одной таблетке, мг.

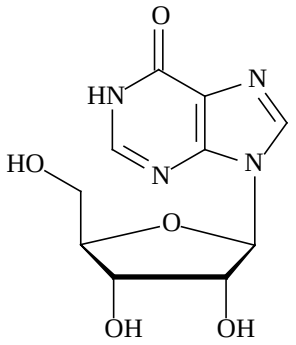
Хранение. В защищённом от света месте.

Инозин **ФС.2.1.0103.18**

Инозин

Inosinum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0275-07**

9-(β-D-Рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он



$C_{10}H_{12}N_4O_5$ М.м. 268,23

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % $C_{10}H_{12}N_4O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно (медленно) растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку (Приложение).

(точная навеска) гуанозина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем ПФ до метки.

Примечание.

Гуанозин – 2-амино-9-(β-D-рибофуранозил)-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, CAS 118-00-3.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,29 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	0,6 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Идентификация примесей. Примеси гуанозина и гипоксантина на хроматограмме испытуемого раствора идентифицируют по хроматограмме раствора сравнения Б. *Относительные времена удерживания компонентов:* инозин – 1 (около 10 мин); гипоксантин – около 0,5; гуанозин – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы с использованием растворов сравнения А и Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями.

На хроматограмме раствора сравнения А:

– *фактор ассиметрии* пика (A_S) инозина должен быть не более 1,2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика инозина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической системы* (*N*), рассчитанная по пику инозина, должна составлять не менее 3400 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* между пиками инозина и гуанозина должно быть не менее 1,25.

Содержание гипоксантина и гуанозина в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 20 \cdot 100 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика гипоксантина или гуанозина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гипоксантина или гуанозина на хроматограмме раствора сравнения Б;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска гипоксантина или гуанозина, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание гипоксантина или гуанозина в соответствующей субстанции, %.

Допустимое содержание примесей:

Суммарное содержание гипоксантина и гуанозина должно быть не более 2,5 %.

Суммарная площадь пиков неидентифицированных примесей на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Железо. Не более 0,0015 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Железо» в зольном остатке, полученном после сжигания 2,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Медь. 1,5 г субстанции прокаливают в фарфоровом тигле, остаток растворяют в 5 мл азотной кислоты, разбавляют водой до 15 мл и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 5 мл 10 % раствора аммиака и фильтруют; фильтрат не должен окрашиваться в голубой цвет.

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

***Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 4 мг субстанции в 0,5 мл 0,8 % раствора N-метилглюкамина на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,29 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 20 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 60 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание инозина $C_{10}H_{12}N_4O_5$ в процентах (X) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{455 \cdot a \cdot (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;
455 – удельный показатель поглощения инозина $A_{1см}^{1\%}$;
a – навеска субстанции, г;
W – содержание воды и остаточных органически растворителей в субстанции, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

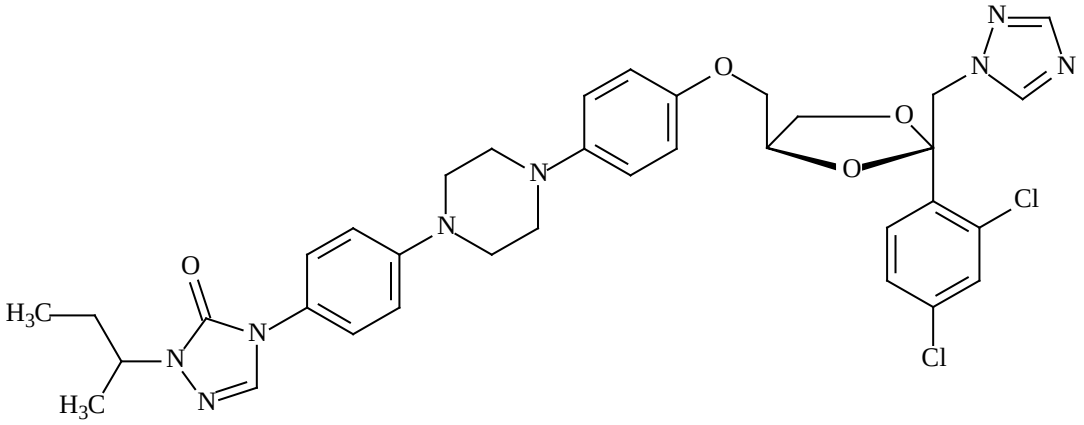
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Аномальная токсичность» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Итраконазол **ФС.2.1.0105.18**

Итраконазол

Itraconazolum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0237-07**

2-[(2*RS*)-Бутан-2-ил]-4-{4-[4-(4-{[2-(2,4-дихлорфенил)-2-*r*-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-*c*-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-2,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он



$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ М.м. 705,6

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % итраконазола $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в тетрагидрофуране, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, по положению полос поглощения в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ должен соответствовать спектру стандартного образца итраконазола.

Температура плавления. От 166 до 170 ºС (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном цветности BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Подвижная фаза А (ПФА): водный раствор тетрабутиламмония гидросульфата с концентрацией 27,2 г/л.

Подвижная фаза Б (ПФБ): ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл смеси метанол – тетрагидрофуран (1:1).

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью метанол – тетрагидрофуран (1:1) до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют смесью метанол – тетрагидрофуран (1:1) до 10,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5,0 мг стандартного образца миконазола (1-{(2*RS*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-[(2,4-дихлофенил)метокси]этил}-1*H*-имидазол, CAS 22916-47-8) растворяют в смеси метанол – тетрагидрофуран (1:1), прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят той же смесью до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка – 10 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель (С18), 3 мкм;

Скорость потока – 1,5 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 225 нм;

Объем пробы – 10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	*ПФА*, %	*ПФБ,* %	Режим
0–20	80 → 50	20 → 50	Линейный градиент
20–25	50	50	Изократический
25–30	80	20	Изократический

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками итраконазола и миконазола должно быть не менее 2,0.

Относительные времена удерживания соединений. Итраконазол – 1,0 (около 11 мин), миконазол - около 0,95.

Допустимое содержание примесей.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,25 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 10 % от 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в смеси уксусная кислота ледяная – метилэтилкетон (1:7) и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 35,3 мг итраконазола $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Йод **ФС.2.2.0007.15**

Йод

Iodum

Йод

I_2 М.м. 253,81

Содержит не менее 99,5 % йода I_2.

Описание. Серовато-чёрные с металлическим блеском пластинки, сростки кристаллов, куски. Летуч при температуре 20 °С. Возгоняется при нагревании, образуя фиолетовые пары.

Растворимость. Растворим в спирте 96 % и хлороформе, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. Качественная реакция. 0,2 г субстанции нагревают в пробирке; должны образоваться фиолетовые пары, йод конденсируется на стенках.

2. Качественная реакция. 0,5 г субстанции энергично взбалтывают в течение 1 мин с 100 мл воды. Полученный раствор должен окрашиваться в синий цвет при прибавлении одной капли раствора крахмала. При кипячении окраска исчезает и вновь появляется при охлаждении.

Йодистый циан. 0,75 г субстанции растирают с 30 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата обесцвечивают раствором сернистой кислоты, прибавляют 50 мкл раствора железа(II) сульфата в серной кислоте, 50 мкл 3 % раствора железа(III) хлорида и 0,5 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Смесь нагревают и подкисляют хлористоводородной кислотой разведённой

8,3 %; не должно появляться синее окрашивание.

Хлориды и бромиды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции растирают с 20 мл воды и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют по каплям раствор сернистой кислоты до обесцвечивания, 1 мл раствора аммиака концентрированного 25 % и 4 мл 2 % раствора серебра нитрата, взбалтывают и фильтруют. Объём фильтрата доводят водой до 25 мл. Для определения используют 10 мл полученного раствора, к которому прибавляют 1,5 мл азотной кислоты.

Нелетучий остаток. Не более 0,05 %. 1 г субстанции нагревают в выпарительной чашке на водяной бане до прекращения выделения фиолетовых паров и сушат при температуре 100 – 105 °С до постоянной массы.

Количественное определение. определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) растертой субстанции помещают в колбу с притертой пробкой с 10 мл 10 % раствора калия йодида, прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – 1 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг йода I_2.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в прохладном, защищённом от света месте.

Йод, раствор для наружного применения спиртовой 1 % и 2 % **ФС.3.2.0003.18**

Йод, раствор для наружного применения спиртовой 1 % и 2 %

Iodi solutio spirituosa ad usum externum 1 %, 2 % **Взамен ФС 42-2295-92**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат йод, раствор для наружного применения спиртовой 1 % и 2 %. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 0,9 % и не более 1,1 % или не менее 1,8 % и не более 2,2 % йода I_2.

Состав.

Йод	–	10 или 20 г;
Спирт 96 %	–	до 1 л.

Описание. Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом.

Подлинность. *Качественная реакция*. К 2 каплям препарата прибавляют 10 мл воды и 1 мл раствора крахмала 1 %; должно появиться синее окрашивание.

Содержание спирта. Не менее 93,0 % (ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах», метод дистилляции).

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

5,0 мл препарата помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 200 мл, прибавляют 25 мл 2 % раствора калия йодида и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – 1 мл 1 % раствора крахмала).

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг йода I_2.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не ниже 0 °С.

Йод, раствор для наружного применения спиртовой 3 % и 5 %	**ФС.3.2.0004.18**	
Йод, раствор для наружного применения спиртовой 3 % и 5 %		
Iodi solutio spirituosa ad usum externum 3 %, 5%	**Взамен**	**ГФ X, ст. 355; ВФС 42-1606-86**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат йод, раствор для наружного применения спиртовой 3 % и 5 %. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 2,9 % и не более 3,1 % йода I_2 и не менее 1,1 % и не более 1,3 % калия йодида KI или не менее 4,9 % и не более 5,2 % йода I_2 и не менее 1,9 % и не более 2,1 % калия йодида KI.

Состав.

Йод	–	30 или 50 г;
Калия йодид	–	12 или 20 г;
Спирт 95 % и вода	–	поровну до 1 л.

Описание. Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом.

Подлинность. *1 Качественная реакция*. К 2 каплям препарата прибавляют 10 мл воды и 1 мл раствора крахмала 1 %; должно появиться синее окрашивание.

2. Качественная реакция. 3 мл препарата выпаривают досуха на водяной бане, затем осторожно нагревают на открытом пламени.

Образующийся белый осадок должен давать характерные реакции на калий и йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Содержание спирта. Не менее 46,0 % и не более 50,0 % (ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах», метод дистилляции).

*Примечание. Перед дистилляцией раствор обрабатывают цинковой пылью до обесцвечивания.

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Количественное определение.

Йод. Определение проводят методом титриметрии.

В коническую колбу с притертой пробкой помещают 2,0 мл препарата и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг йода I_2.

Калия йодид. Определение проводят методом титриметрии.

К полученному после титрования раствору прибавляют 25 мл воды, прибавляют 2 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора эозина Н).

Разность между количеством миллилитров нитрата серебра и количеством миллилитров тиосульфата натрия рассчитывают на йодид калия.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,60 мг калия йодида KI.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не ниже 0 °С.

Йодоформ	**ФС.2.1.0104.18**
Йодоформ	**Взамен ГФ X, ст. 351;**
Iodoformium	**взамен ФС 42-2593-88**

Трийодметан

CHI_3

CHI_3 М.м. 393,73

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % йодоформа CHI_3 в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Мелкие блестящие кристаллы или мелкокристаллический порошок зеленовато-желтого цвета с характерным запахом, летуч. *Растворы препарата быстро разлагаются от действия света и воздуха с выделением йода.

Растворимость. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте 95 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. *Качественная реакция*. В пробирке над пламенем горелки нагревают 0,1 г субстанции; должны выделяться фиолетовые пары йода.

Температура плавления. От 116 до 120 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

Окрашенные вещества. Энергично взбалтывают в течение 1 мин 5 г субстанции с 50 мл воды и фильтруют. Фильтрат должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Окрашенные вещества», прибавляют 2 капли бромтимолового синего раствора 0,1 % спиртового. Раствор приобретает желто-зеленый цвет, который должен перейти в синее при прибавлении не более 0,1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М или в желтое от прибавления не более 50 мкл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в эксикаторе над силикагелем в течение 24 часов.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Для определения 2,0 мл фильтрата, полученного в испытании «Окрашенные вещества», доводят водой до 10,0 мл.

Сульфаты. Не более 0,016 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения к 12,5 мл фильтрата, полученного в испытании «Окрашенные вещества», помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят водой до метки.

Зола общая. Не более 0,1 % (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помешают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл спирта 95 %, 25 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 10 мл азотной кислоты и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, защищая реакционную колбу от света. Холодильник промывают водой, в колбу прибавляют 100 мл воды и избыток серебра нитрата титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 0,5 мл железа(III) аммония сульфата раствор 30 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 13,12 мг йодоформа CHI_3.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

*Приводится для информации.

Калия бромид	**ФС.2.2.0023.18**
Бромид калия	
Kalii bromidum	**Взамен ГФ X, ст. 360**

Калия бромид

KBr

KBr М. м. 119,00

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % калия бромида KBr в пересчете на сухое вещество.

Описание. Бесцветные или белые блестящие кристаллы или мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и глицерине, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию В на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность или щелочность. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 г субстанции, растворяют в воде, свободной от диоксида углерода, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора 0,05 %. Цвет раствора должен измениться при прибавлении не более 0,5 мл

0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы, метод 2). Для определения 5 мл раствора, полученного в испытании «Сульфаты», доводят водой до 10 мл.

Барий. В 10 мл воды растворяют 0,5 г субстанции, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл калия сульфата раствора 1 %, выдерживают в течение 10 мин; не должно наблюдаться помутнения раствора.

Броматы. К 10 мл исходного раствора, полученного в испытании «Кислотность и щелочность» прибавляют 1 мл крахмала раствора 0,1 %, 0,1 мл калия йодида раствора 10 % и 0,25 мл серной кислоты раствора 0,5 М. Выдерживают в темноте в течение 5 мин; раствор не должен приобретать синюю или фиолетовую окраску.

Йодиды. При прибавлении 3 капель железа(III) хлорида раствора 3 % и 3 капель крахмала раствора 1 % к 5 мл раствора, полученного в испытании «Сульфаты», доведенные водой до 10 мл, не должно происходить окрашивания раствора в синий цвет в течение 10 мин.

Железо. Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 1). Для определения 3 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Магний и щелочноземельные металлы. Не более 0,02 % в пересчете на кальций. К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 1 мл цинка сульфата раствора 0,1 М и 15 мг эриохрома черного Т индикаторной смеси. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет

раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 5,0 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 г субстанции, растворяют в воде и доводят объем тем же растворителем до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,6 %. Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу и растворяют в 20 мл азотной кислоты разведенной 12,5 %, прибавляют 5 мл водорода пероксида и нагревают на водяной бане до обесцвечивания раствора. Промывают стенки колбы небольшим количеством воды и продолжают нагревание в течение 15 мин. После охлаждения доводят объем раствора до 50 мл, прибавляют 5,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 1 мл дибутилфталата и 5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 10 %. Избыток серебра нитрата титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до красно-коричневого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 3,545 мг хлорид-иона.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 12,5 %, доводят объем раствора водой до 50 мл и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с использованием индикатора (0,1 мл калия хромата раствора 5 %) до оранжево-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 11,90 мг калия бромида KBr.

Содержание калия бромида KBr в субстанции в процентах (X) с поправкой на содержание хлоридов вычисляют по формуле:

$$X = A - 3{,}357 \cdot B,$$

где A – полученное содержание KBr и KCl в пересчете на KBr, %;

B – содержание хлорид-иона, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

Калия йодид **ФС.2.2.0008.15**

Калия йодид

Kalii iodidum

Йодид калия

KI М.м. 166,00

Содержит не менее 99,0 % калия йодида KI в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Бесцветные или белые кубические кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. Субстанция даёт характерную реакцию А на иодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция даёт характерную реакцию В на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Щёлочность. К 12,5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Цвет раствора должен измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Барий. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; раствор должен оставаться прозрачным в течение 15 мин.

Железо. Не более 0,002 % (ОФС «Железо», метод 2). 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Йодноватая кислота, тиосульфаты, сульфиты. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют по 0,1 мл раствора крахмала и серной кислоты разведенной 16 %. В течение 30 с не должно появляться синее окрашивание, заметное при рассматривании жидкости по оси пробирки. Синее окрашивание должно появиться от прибавления не более 50 мкл 0,1 М раствора йода.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции.

Нитраты. К 1 г субстанции прибавляют 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида, 0,5 г цинковых и 0,5 г железных опилок и нагревают. Выделяющиеся пары не должны вызывать синего окрашивания влажной красной лакмусовой бумаги.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 1 г субстанции растворяют в 15 мл воды.

Примечание. Если после прибавления хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % в анализируемом растворе появляется желтая окраска, для ее обесцвечивания прибавляют 0,05 – 0,10 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата; равный объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата прибавляют в раствор сравнения.

Цианиды. 0,5 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,25 мл раствора железа(II) сульфата в серной кислоте, 0,1 мл 3 % раствора железа(III) хлорида, 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и нагревают.

После подкисления хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Примечание. *Приготовление раствора железа(II) сульфата в серной кислоте*. 3,0 г железа(II) сульфата растворяют в смеси 3 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и 3 мл серной кислоты разведенной 9,8 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг высушенной субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 1,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора эозина Н).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,60 мг калия йодида KI.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Калия йодид, таблетки	**ФС.3.2.0005.18**
Калия йодид, таблетки	**Взамен ФС 42-1046-98;**
Kalii iodidi tabulettae	**ГФ X, ст. 365**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат калия йодид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества калия йодида KI.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,6 г калия йодида, взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют.

1. Качественные реакции. 2 мл испытуемого раствора дают характерные реакции на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественные реакции. 2 мл испытуемого раствора дают характерные реакции на йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Однородность дозирования. *1. Для препаратов, содержащих 40 или 125 мг калия йодида*. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом титриметрии.

0,015 М раствор серебра нитрата. 15 мл 0,1 М раствора серебра нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Одну таблетку помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, 1,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, встряхивают до распада таблетки и далее определяют в условиях испытания «Количественное определение», используя в качестве титранта 0,015 М раствор серебра нитрата.

1 мл 0,015 М раствора серебра нитрата соответствует 2,490 мг калия йодида KI.

2. Для препаратов, содержащих 100 или 200 мкг калия йодида. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл воды, встряхивают до полного распада таблетки, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации калия йодида около 0,01 мг/мл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание калия йодида (KI) в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot F \cdot P \cdot 10}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 200}$$

где S_1 – площадь пика йодида на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика йодида на хроматограмме стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца калия йодида, мг;
P – содержание калия йодида в стандартном образце калия йодида, %;

L – заявленное количество калия йодида в одной таблетке, мг.

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. *1. Для препаратов, содержащих 40 или 125 мг калия йодида*. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,2 г калия йодида, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, 1,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора эозина Н).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,60 мг калия йодида KI.

2. Для препаратов, содержащих 100 или 200 мкг калия йодида. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

Подвижная фаза (ПФ). 1,7 г тетрабутиламмония гидросульфата растворяют в 1 л смеси растворителей 0,067 М фосфатный буферный раствор pH 7,0 – метанол 85:15.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,5 мг калия йодида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл воды, встряхивают в течение 30 мин и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Стандартный раствор. Около 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца калия йодида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до

метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 227 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания йодида.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная для пика йодида, должна быть не менее 5000 т.т.;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика йодида должно быть не более 2 %.

Содержание калия йодида в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 50 \cdot G}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 40}$$

где S_1 – площадь пика йодида на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика йодида на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
a_0 – навеска стандартного образца калия йодида, мг;
P – содержание калия йодида в стандартном образце калия йодида, %;
G – средняя масса одной таблетки, мг;
L – заявленное количество калия йодида в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Калия перманганат **ФС.2.1.0018.15**

Калия перманганат

Kalii permanganas

Перманганат калия

$KMnO_4$ М.м. 158,03

Содержит не менее 99,0 % калия перманганата $KMnO_4$.

Описание. Тёмно-фиолетовые или красно-фиолетовые кристаллы или мелкокристаллический порошок с металлическим блеском.

*При взаимодействии калия перманганата с некоторыми органическими или легко окисляющимися веществами может произойти взрыв.

Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

Подлинность

1. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 20 мл воды и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 % и 1,5 мл водорода пероксида раствора разведённого; раствор должен обесцветиться.

2. Качественная реакция. 0,5 г субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 2 мл спирта 96 %, кипятят до полного обесцвечивания раствора и фильтруют. Объем фильтрата доводят водой до 25 мл и перемешивают; полученный раствор дает характерную реакцию А на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Вещества, нерастворимые в воде. 0,5 г субстанции растворяют в 50 мл воды, нагревают до кипения и фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16, предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный. Осадок на фильтре промывают водой до получения бесцветного фильтрата. Фильтр с осадком высушивают при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Масса остатка не должна превышать 1,0 %.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют раствор, приготовленный в разделе «Подлинность» для испытания на калий.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Для определения 5 мл раствора, полученного в разделе «Подлинность» для испытания на калий, доводят водой до 10 мл.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 25,0 мл полученного раствора переносят в коническую колбу с притертой пробкой, содержащую 10 мл 20 % раствора калия йодида, и прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 %. Колбу закрывают пробкой, смоченной 20 % раствором калия йодида, и выдерживают в темном месте в течение 10 мин, затем прибавляют 100 мл воды, обмывая пробку. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – 1 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,161 мг калия перманганата $KMnO_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Приводится для информации.

Калия хлорид **ФС.2.2.0009.15**

Калия хлорид

Kalii chloridum

Хлорид калия

KCl М.м. 74,55

Содержит не менее 99,0 % калия хлорида KCl в пересчёте на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,5 % калия хлорида KCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Описание. Белый кристаллический или гранулированный порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность. 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды; полученный раствор дает характерные реакции на калий и хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щёлочность. 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды. К 50 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Щёлочноземельные металлы и магний. Не более 0,02 % в пересчёте на кальций.

К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 0,15 г индикаторной смеси эриохрома черного. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

Барий. К 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 2 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8 % и перемешивают. Через 2 ч мутность полученного раствора не должна превышать мутность эталонного раствора, содержащего 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», и 7 мл воды.

Железо. Не более 0,002 % (ОФС «Железо», метод 2). 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл воды.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции и эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора мышьяк-иона (1 мкг/мл).

Сульфаты. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Для определения 5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», доводят водой до 15 мл.

Бромиды. Не более 0,1 %. 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл 1,65 % раствора фенолового красного и 1 мл 0,01 % раствора хлорамина Т и тотчас перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют 0,15 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата и доводят объем раствора водой до 10 мл. Определяют оптическую плотность раствора на спектрофотометре в максимуме при 590 нм, используя воду в качестве раствора сравнения.

Оптическая плотность полученного раствора не должна превышать оптическую плотность эталонного раствора, приготовленного таким же образом, но с использованием 5 мл 0,3 % раствора калия бромида вместо испытуемого раствора (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Йодиды. 5 г субстанции увлажняют по каплям свежеприготовленной смесью, состоящей из 0,15 мл 10 % раствора натрия нитрита, 2 мл 0,5 М раствора серной кислоты, 25 мл 1 % раствора крахмала и 25 мл воды. Через 5 мин увлажненную субстанцию просматривают при дневном освещении: голубое окрашивание должно отсутствовать.

****Алюминий**. Не более 0,0001 % (ОФС Алюминий).

***Метод 1**. *Испытуемый раствор*. 4,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды.

Метод 2. Для определения используют 2,0 г субстанции.

***Натрий**. Не более 0,1 %. АЭС или ААС.

Стандартный раствор 200 мкг/мл натрий-иона. 0,5084 г натрия хлорида, высушенного при температуре 100 – 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. 1,00 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный и испытуемый растворы разводят в соответствии с инструкцией к прибору и проводят определение содержания ионов натрия методом атомной эмиссии (метод прямой калибровки) или атомной абсорбции при 589 нм.

***Аммоний**. Не более 0,004 % (ОФС «Аммоний»). Для определения используют раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора».

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,12 ЕЭ на 1 мг калия хлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 5 мг/мл, который затем разводят не менее чем в 2 раза.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при потенциометрическом титровании) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата потенциометрически или до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – 5 % раствор калия хромата).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,455 мг калия хлорида KCl.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Натрий», «Аммоний» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

**Контроль по показателю качества «Алюминий» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для гемодиализа.

Калия хлорид, раствор для инъекций, концентрат для приготовления раствора для инфузий	**ФС.3.2.0006.18**
Калия хлорид, раствор для инъекций, концентрат для приготовления раствора для инфузий	
Kalii chloridi solutio pro injectionibus, concentratum pro solutione infusionali	**Взамен ФС 42-1838-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат калия хлорид, раствор для инъекций, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества калия хлорида KCl.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Препарат должен давать характерные реакции на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для проведения реакции В 2 мл препарата предварительно упаривают досуха.

2. Качественная реакция. Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 3,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

***Осмолярность.** В соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,12 ЕЭ на 1 мг калия хлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Объём препарата, эквивалентный 0,2 г калия хлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки. Титруют 50,0 мл полученного раствора 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-жёлтого окрашивания (индикатор – калия хромата раствор 5 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,455 мг калия хлорида KCl.

Хранение. В защищённом от света месте.

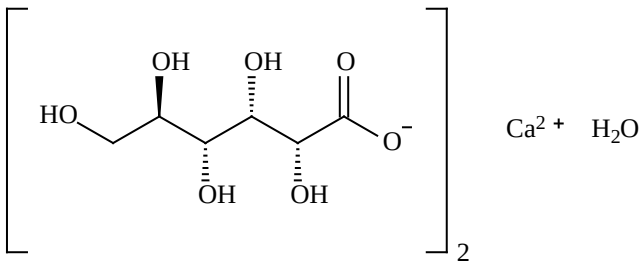
*Контроль по показателю качества «Осмолярность» проводят для концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Кальция глюконат **ФС.2.1.0019.15**

Кальция глюконат

Calcii gluconas

D-Глюконат кальция (2:1), моногидрат



$C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ М.м. 448,4

Содержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Описание. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра кальция глюконата (Приложение).

2. Качественная реакция. 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,3 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно появиться светло-зеленое окрашивание.

3. Качественная реакция. Субстанция даёт характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Цветность раствора**. 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды при температуре 60 °С. Окраска полученного раствора не должна превышать эталон Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, окраска полученного раствора не должна превышать эталон B_7.

***Прозрачность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Цветность раствора», охлаждают. Степень мутности полученного раствора не должна превышать эталон II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***pH**. От 6,0 до 7,2 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Посторонние органические примеси и борная кислота. 0,5 г субстанции смешивают с 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной в фарфоровой чашке, которую предварительно ополаскивают тем же растворителем, и помещают на лед. Не должно быть жёлтого или коричневого окрашивания раствора. Затем прибавляют 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II B и перемешивают. Должно появиться фиолетовое окрашивание, которое не переходит со временем в темно-голубое. Окраска полученного раствора не должна превышать окраску смеси

1 мл 0,005 % раствора хромотропа II B и 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной.

Декстрин, **сахароза**. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 10 мл воды. К охлаждённому раствору постепенно прибавляют 8 мл 10,6 % раствора натрия карбоната и через 5 мин фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл медно-тартратного реактива и кипятят на водяной бане; не должен образовываться красный осадок.

Галогены. Не более 0,005 %.

Испытуемый раствор 1. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 1. 1,03 г предварительно высушенного при 110 °С натрия бромида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл эталонного раствора 1 содержит 4 мкг бромид-иона.

К 10 мл испытуемого раствора 1 и эталонного раствора 1 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 1 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 1 (не более 0,02 %).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, в методику вносят следующие изменения:

Испытуемый раствор 2. 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 2. 5,0 мл эталонного раствора 1 доводят водой до 10 мл.

К 10 мл испытуемого раствора 2 и эталонного раствора 2 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 2 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 2.

***Сульфаты**. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Магний и щелочные металлы. Не более 0,4 %. 1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 100 мл кипящей воды, прибавляют 10 мл 0,3 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 М раствора аммиака и по каплям 50 мл нагретого до 60 °С 2,5 % раствора аммония оксалата и выдерживают в течение 4 ч. Объём полученного раствора доводят водой до метки и фильтруют. 100 мл фильтрата выпаривают досуха и прокаливают сухой остаток при 500 °С. После прокаливания масса остатка не должна превышать 2 мг.

***Оксалаты**. Не более 0,01 %. Определение проводят методом ионообменной ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 0,212 г натрия карбоната безводного и 63 мг натрия гидрокарбоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Регенерирующий раствор. 1,23 г серной кислоты концентрированной прибавляют к 200 мл воды для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор натрия оксалата. 15,2 мг натрия оксалата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, прибавляют 0,5 мл раствора натрия оксалата и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Предколонка	30 × 4 мм, сильная анионообменная смола, 30–50 мкм;
Колонки 1 и 2	25 × 0,4 см, сильная анионообменная смола, 30–50 мкм;
Анионоподавительная колонка	соединена последовательно с предколонкой и аналитическими колонками и снабжена микромембраной, отделяющей подвижную фазу от регенерирующего раствора, текущего в противоположном направлении;
Скорость потока	2 мл/мин;
Скорость потока регенерирующего раствора	4 мл/мин;
Детектор	кондуктометрический;
Объём пробы	50 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика оксалата должен быть не более 1,2;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оксалата должно быть не более 2,0 % (5 последовательных определений).

Содержание оксалатов в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 50}{S_0 - S_1}$$

где S_1 – площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения.

***Фосфаты**. Не более 0,01 % (ОФС «Фосфаты»). Для определения 1,0 мл раствора, полученного в испытании «Цветность раствора», доводят водой до 100 мл.

***Железо**. Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Испытуемый раствор. 2,0 г субстанции помещают в тефлоновый стакан вместимостью 100 мл и прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной. Кипятят, упаривая почти досуха. Прибавляют 1 мл водорода пероксида 30 % и снова упаривают почти досуха. Повторяют обработку водорода пероксидом 30 % до тех пор, пока не получится прозрачный раствор. При помощи 2 мл азотной кислоты концентрированной переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 25 мл. Доводят объём раствора хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 % до метки и перемешивают.

Компенсационный раствор готовят таким же образом, используя вместо субстанции 0,65 г кальция хлорида безводного, предварительно проверенного на содержание железа (не более 0,0005 %).

Растворы сравнения. Растворы сравнения с концентрациями ионов железа 0,4 мкг/мл, 1,0 мкг/мл, 2,0 мкг/мл готовят соответствующими разведениями стандартного раствора 20 мкг/мл железо(III)-иона хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 %.

Интенсивность излучения измеряют при длине волны 248,3 нм, используя лампу с полым катодом на железо в качестве источника излучения и воздушно-ацетиленовое пламя. Проводят основную коррекцию, используя дейтериевую лампу.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжелые металлы»). 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 8 мл воды и охлаждают.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,5 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Цветность», «Прозрачность», «pH», «Оксалаты», «Сульфаты», «Фосфаты», «Железо», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Кальция глюконат, раствор для инъекций **ФС.3.1.0039.18**

Кальция глюконат, раствор для инъекций

Calcii gluconatis solutio pro injectionibus **Взамен ФС 42-3138-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кальция глюконат, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110, % от заявленного количества кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность.

1. Качественная реакция. К объему препарата, содержащему 0,1 г кальция глюконата, прибавляют 0,05 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно наблюдаться светло-зеленое окрашивание.

2. Качественные реакции. Препарат дает характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном B_9 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 8,2 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг кальция глюконата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). К 1 мл препарата прибавляют 17 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Тест-доза 0,5 мл (соответствует 2,77 мг кальция глюконата) полученного раствора на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,1 мл/сек. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Раствор кислотного хромового темно-синего. 0,5 г кислотного хромового темно-синего растворяют в 10 мл аммиачного буферного раствора и доводят объем раствора этанолом 95 % до 100 мл.

Объем препарата, содержащий около 0,4 г кальция глюконата, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 16 мл воды, 10 мл аммиачного буферного раствора и перемешивают. Полученный раствор титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,5 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Хранение. Особые указания отсутствуют.

*Проводят для препарата в полимерной упаковке.

Кальция глюконат, таблетки **ФС.3.1.0040.18**

Кальция глюконат, таблетки

Calcii gluconatis tabulettae **Взамен ФС 42-3103-94**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кальция глюконат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,2 г кальция глюконата, взбалтывают с 10 мл воды в течение 10 мин и фильтруют.

1. Качественная реакция. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно наблюдаться светло-зеленое окрашивание.

2. Качественные реакции. Фильтрат дает характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом титриметрии.

Условия испытания

Аппарат: «Вращающаяся корзинка»;

Среда растворения: вода;
Объем среды растворения: 500 мл;
Температура: 37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки: 100 об/мин;
Время растворения: 45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

50 мл полученного фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,25 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Количество кальция глюконата, перешедшее в раствор, в процентах (X), вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_к - V_и)\cdot K \cdot 22{,}42 \cdot 500 \cdot 100}{50 \cdot L}$$

где $V_К$ – объем 0,05 М раствора натрия эдетата, пошедший на титрование контрольного раствора, мл;
$V_И$ – объем 0,05 М раствора натрия эдетата, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл;
K – поправочный коэффициент к 0,05 М раствору натрия эдетата;
L – заявленное количество кальция глюконата в одной таблетке, мг.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2 или методом титриметрии в условиях испытания «Количественное определение», способ 1.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 2,2 г кальция глюконата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 50 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки и фильтруют. 20 мл полученного фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,25 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Хранение. Не требует особых условий.

Кальция хлорид гексагидрат	**ФС.2.2.0024.18**
Кальция хлорид	
Calcii chloridum hexahydricum	**Взамен ГФ X, ст. 119**

Кальция хлорид гексагидрат

$CaCl_2 \cdot 6H_2O$

$CaCl_2 \cdot 6H_2O$ М. м. 219,08

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % кальция хлорида гексагидрата $CaCl_2 \cdot 6H_2O$.

Описание. Белая или почти белая масса или бесцветные кристаллы.

*Очень гигроскопичен, на воздухе расплывается. Затвердевает при температуре 29 °С.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора, легко растворим в 96 % спирте.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерные реакции А и Б на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

****Прозрачность раствора.** Раствор 15 г субстанции в 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Вещества, нерастворимые в 96 % спирте. В 10 мл 96 % спирта 1 г субстанции должен полностью растворяться, образуя прозрачный бесцветный раствор.

pH. От 4,5 до 9,2 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Барий. В 40 мл воды растворяют 2 г субстанции. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл кальция сульфата раствора насыщенного; в течение 1 ч не должно наблюдаться помутнения раствора.

Железо. Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 1). В 20 мл воды растворяют 6 г субстанции.

Железо, алюминий, фосфаты. В 40 мл воды растворяют 2 г субстанции. К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 каплю фенолфталеина раствора 1 % и аммиака раствора 10 % до появления розового окрашивания; в полученном растворе ни при комнатной температуре, ни при кипячении не должно наблюдаться помутнения.

Магний и щелочные металлы. Не более 0,5 %. В 40 мл воды растворяют 2 г субстанции и нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 1 г аммония хлорида, аммиака раствора 10 % до щелочной реакции и 40 мл горячего аммония оксалата раствора 4 %. После охлаждения доводят объём смеси водой до 100 мл осадок отфильтровывают. К 50 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной и выпаривают досуха, остаток прокаливают до постоянной массы при температуре 600±50 °С. Масса остатка не более 5 мг.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В 20 мл воды растворяют 1 г субстанции. Для определения используют 10 мл полученного

раствора.

Цинк. Не более 0,005 % (ОФС «Цинк). В 10 мл воды растворяют 1 г субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). В 20 мл воды растворяют 1 г субстанции.

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 50 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 150 раз.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,8 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. К 25,0 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 0,1 г хромового тёмно-синего индикаторной смеси или 0,15 мл хромового тёмно-синего раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,95 мг $CaCl_2 \cdot 6H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Каолин **ФС.2.2.0025.18**

Каолин

Kaolinum **Взамен ГФ X, ст. 109**

Очищенный природный гидратированный силикат алюминия переменного состава.

Описание. Белый порошок с сероватым, желтоватым или зеленоватым оттенком. С небольшим количеством воды замешивается в пластическую массу, обладающую специфическим запахом.

Растворимость. Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. *1. Качественная реакция.* Сплавляют 1 г субстанции с 2 г натрия карбоната безводного, охлаждают. Плав обрабатывают горячей водой при нагревании, фильтруют, фильтрат подкисляют хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 %, выпаривают досуха. Остаток нагревают с хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 %. Нерастворившийся остаток (кремневая кислота) отфильтровывают. К фильтрату прибавляют аммиака раствор 10 % до щелочной реакции; должен образоваться белый студенистый осадок, нерастворимый в избытке реактива.

2. Качественная реакция. В градуировочный цилиндр вместимостью 100 мл с внутренним диаметром около 30 мм помещают 100 мл натрия лаурилсульфата раствора 1 % водного. Порциями по 0,1 г с интервалами 2 мин прибавляют 2,0 г субстанции. Выдерживают в течение 2 ч. Наблюдаемый объем осадка не должен превышать 5 мл.

3. Качественная реакция. С 0,25 г субстанции перемешивают медной

проволокой в свинцовом или платиновом тигле 10 мг натрия фторида и 200 мкл серной кислоты концентрированной до образования суспензии. Тигель накрывают тонкой прозрачной пластинкой с нанесенной снизу каплей воды и нагревают. Вокруг капли должно появиться белое кольцо.

Текучесть смеси с водой. Тщательно перемешивают 5 г препарата с 7,5 мл воды. Полученная масса не должна быть текучей.

Кислотность или щелочность. К 1,0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, взбалтывают в течение 2 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %. Раствор должен быть бесцветным. Для изменения окраски на розовую должно потребоваться не более 0,25 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М.

Вещества, растворимые в кислотах. Не более 2,0 %. К 1,0 г субстанции прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, взбалтывают в течение 15 мин и фильтруют. Досуха упаривают 10,0 мл фильтрата и прокаливают при 500±50 °С до постоянной массы. Масса остатка не должна превышать 10 мг.

Железо. Не более 0,06 %. К 1,0 г субстанции прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 45 мл воды, перемешивают, нагревают до кипения и фильтруют. Для определения используют 5,0 мл фильтрата, прибавляют воду и доводят объем раствора водой до 20 мл.

Кальций. Не более 0,025 % (ОФС «Кальций»). К 4 г субстанции прибавляют смесь 6 мл уксусной кислоты и 34 мл воды. Взбалтывают в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 4 мл фильтрата, прибавляют воду и доводят объем раствора водой до 15 мл.

Карбонаты. Смесь 1 г субстанции и 2 мл воды при подкислении 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % не должна выделять пузырьков газа.

Сульфаты. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 1) К 4 г субстанции прибавляют смесь 6 мл уксусной кислоты с 34 мл воды.

Взбалтывают в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 1,5 мл фильтрата, прибавляют воду и доводят объем раствора водой до 15 мл.

Хлориды. Не более 0,025 % (ОФС «Хлориды»). К 4 г субстанции прибавляют смесь 6 мл уксусной кислоты и 34 мл воды. Взбалтывают в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 2 мл фильтрата, прибавляют воду и доводят объем раствора водой до 15 мл.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 15,0 %. Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в фарфоровый тигель, постепенно нагревают и прокаливают при температуре 600±50 °С до постоянной массы.

Дисперсность. Тщательно перемешивают с водой 50 г субстанции, пропускают через сито № 38 и промывают водой. Остаток не должен быть более 0,2 %.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС Мышьяк», метод 1) Для определения используют 0,5 г субстанции.

Микробиологическая чистота. Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^3 КОЕ в 1 г ; общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ в 1 г (ОФС «Микробиологическая чистота».

Адсорбционная способность. С 2 г препарата перемешивают в цилиндре с притертой пробкой 40 мл воды и 18,5 мл метиленового синего раствора. Смесь энергично взбалтывают в течение 2 мин. После отстаивания жидкость над осадком должна быть бесцветной.

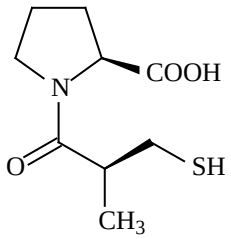
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Каптоприл **ФС.2.1.0106.18**

Каптоприл

Captoprilum **Взамен ГФ XII, ФС 42-0239-07**

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-Метил-3-сульфанилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота



$C_9H_{15}NO_3S$ М.м. 217,29

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % каптоприла $C_9H_{15}NO_3S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метиленхлориде и метаноле, растворим в воде.

Подлинность. *ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца каптоприла.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 2,0 до 2,6 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия, метод 3).

Удельное вращение. От −132 до −127 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле безводном, ОФС «Поляриметрия»).

Примесь F. Не более 0,2 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор реактива. К 17,2 мл безводного метанола при 0 °С по каплям прибавляют 2,8 мл ацетилхлорида и перемешивают. Перед использованием выдерживают 20 мин при комнатной температуре.

Испытуемый раствор. Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в пробирку и прибавляют 1,0 мл раствора реактива. Перемешивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. Упаривают досуха в потоке азота. Остаток растворяют в 0,5 мл этилацетата, прибавляют 0,5 мл пентафторпропионового ангидрида (CAS 356-42-3), перемешивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. Упаривают досуха в потоке азота. Остаток растворяют в 1,0 мл бутилацетата.

Раствор сравнения А. Содержимое флакона со стандартным образцом каптоприла для проверки пригодности системы, содержащим примесь F ((2*S*)-1-[(2*R*)-2-метил-3-сульфанилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 63250-36-2), растворяют в 1,0 мл раствора реактива. Обрабатывают как описано для испытуемого раствора.

Раствор сравнения Б. Смешивают 0,25 мл раствора сравнения А и 0,75 мл бутилацетата.

Хроматографические условия

Колонка	плавленый кварц, 25 м × 0,32 мм ;
Неподвижная фаза	поли(диметил)(дифенил)силоксан, толщина слоя 1 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Линейная скорость	1,2 мл/мин;
Деление потока	1:20;
Объем пробы	1 мкл

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка		200
	10–14	200→240
	14–34	240
Инжектор		270
Детектор		300

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Относительные времена удерживания соединений. Каптоприл – 1 (около 6 мин); примесь F – около 0,96.

Пригодность хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками примеси F и каптоприла на хроматограмме раствора сравнения А должно быть не менее 1,5;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси F на хроматограмме раствора сравнения Б должно быть не менее 10.

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

$$X = \frac{S_F \cdot 100}{S_C + S_F}$$

где S_F – площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора;

S_C – площадь пика каптоприла на хроматограмме испытуемого раствора.

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

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – вода – кислота фосфорная концентрированная 50:50:0,05.

Испытуемый раствор. Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл ПФ и доводят объем тем же растворителем до 100 мл.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл ПФ, прибавляют 0,5 мл 0,05 М раствора йода, выдерживают 10 мин в темном месте и доводят объем ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,4 см, октилсилил силикагель (С8), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должно наблюдаться 3 пика. Порядок элюирования пиков: йодид-ион, каптоприл, примесь А. *Разрешение (R)* между пиками каптоприла и примеси А должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора*:*

– площадь пика примеси А должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси А, не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

Примечание.

Примесь А: 1,1'-{дисульфандиилбис[(2*S*)-2-метил-1-оксопропан-3,1-диил]}бис[(2*S*)-пирролидин-2-карбоновая кислота], CAS 64806-05-9.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г субстанции высушивают в вакууме при температуре 60 ºС в течение 3 ч.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды и титруют 0,05 М раствором йода. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 21,73 мг каптоприла $C_9H_{15}NO_3S$.

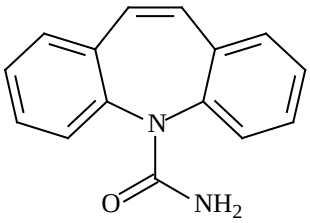
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Карбамазепин **ФС.2.1.0020.15**

Карбамазепин

Carbamazepinum

5*H*-Дибенз[*b,f*]азепин-5-карбоксамид



$C_{15}H_{12}N_2O$ М.м. 236,27

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % карбамазепина $C_{15}H_{12}N_2O$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало или практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца карбамазепина.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 237 и 285 нм и минимумы при 233 и 258 нм.

Температура плавления. От 189 до 193 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность или щёлочность. К 1,0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 1 % раствора фенолфталеина и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор окрашивается в красный цвет. Прибавляют 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор бесцветный. Прибавляют 0,15 мл 0,05 % раствора метилового красного; раствор окрашивается в красный цвет.

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

Подвижная фаза. К 1000 мл смеси вода—метанол—тетрагидрофуран 85:12:3 прибавляют 0,2 мл муравьиной кислоты 99,7 % и 0,5 мл триэтиламина.

Испытуемый раствор. Около 100 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 25,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают и по охлаждении доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D и около 10 мг (точная навеска) стандартного образца карбамазепина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью вода—метанол 1:1 до метки.

Примечание.

Примесь A: 10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид, 10,11-дигидрокарбамазепин, CAS 3564-73-6;

Примесь D: 5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин, иминостильбен, CAS 256-96-2.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель нитрильный для хроматографии, 10 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	6-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения *разрешение (R)* между пиками 10,11-дигидрокарбамазепина и карбамазепина должно быть не менее 1,7.

Относительные времена удерживания соединений. Карбамазепин – 1, 10,11-дигидрокарбамазепин – около 0,9; иминостильбен – около 5,1.

Содержание примесей 10,11-дигидрокарбамазепина и иминостильбена в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1},$$

где S_1 – площадь пика 10,11-дигидрокарбамазепина (или иминостильбена) на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика 10,11-дигидрокарбамазепина (или иминостильбена) на хроматограмме раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска 10,11-дигидрокарбамазепина (или иминостильбена), г.

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

$$X = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot 2}{S_0 \cdot a_i},$$

где S_i – площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора сравнения;

a_i – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца карбамазепина, г.

Содержание любой примеси должно быть не более 0,2 %, суммарное содержание примесей – не более 0,5 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,02 %.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 1 мл диметилсульфоксида, прибавляют 4 мл спирта 96 %, 5 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 15 мин.

Эталонный раствор. Смешивают 1 мл диметилсульфоксида, 4 мл спирта 96 %, 5 мл стандартного раствора хлорид-иона (2 мкг/мл), 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата и выдерживают в течение 15 мин.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью метанол – вода 1:1 до метки.

Раствор стандартного образца. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца карбамазепина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью метанол – вода 1:1 до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца *относительное стандартное отклонение* площади пика карбамазепина должно быть не более 2,0 %.

Содержание $C_{15}H_{12}N_2O$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика карбамазепина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора стандартного образца;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца карбамазепина, г;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце карбамазепина, %.

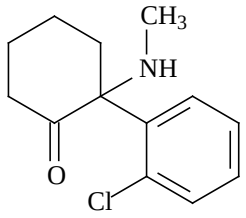
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Кетамина гидрохлорид **ФС.2.1.0021.15**

Кетамин

Ketamini hydrochloridum

(2*RS*)-2-(Метиламино)-2-(2-хлорфенил)циклогексанона гидрохлорид



HCl

$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$ М.м. 274,19

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % кетамина гидрохлорида $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кетамина.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,03 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 320 нм должен иметь максимумы при 270 нм и 276 нм, минимум при 274 нм и плечо в интервале от 260 до 266 нм.

3. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,08 % раствора субстанции в смеси 0,1 М раствор натрия гидроксида—вода—метанол 1:4:95 в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимумы при 263 нм, 269 нм, 277 нм и 302 нм и минимум при 282 нм.

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

Угол вращения. От – 0,2° до + 0,2° (2 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода, ОФС «Поляриметрия»).

Температура плавления. От 258 до 262 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 3,5 до 4,1 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). 0,95 г натрия гексансульфоната растворяют в 1000 мл смеси ацетонитрил—вода 25:75, прибавляют 4 мл уксусной кислоты ледяной и перемешивают.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же

растворителем до метки. 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Примечание.

Примесь А: 1-[(метилимино)(2-хлорфенил)метил]циклопентанол, CAS 6740-87-0.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	10-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками должно быть не менее 1,5;

– *фактор асимметрии* пика кетамина должен быть не более 1,5.

Время удерживания пика кетамина должно быть 3–4,5 мин; порядок элюирования компонентов: примесь А, кетамин.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Допустимое содержание примесей На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг кетамина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 200 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной, 5 мл раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления сине-зеленого окрашивания (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 27,42 мг кетамина гидрохлорида $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Кетамина гидрохлорид, раствор для инъекций **ФС.3.1.0041.18**

Кетамин, раствор для инъекций

Ketamini hydrochloridum solutio pro injectionibus **Взамен ФС 42-2937-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетамина гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит количество кетамина гидрохлорида эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетамина $C_{13}H_{16}ClNO$.

Описание. Бесцветная или слегка окрашенная прозрачная жидкость.

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 269±2 нм и 276±2 нм и плечо в интервале от 260 до 266 нм.

2. Спектрофотометрия. Объем препарата, содержащий 50 мг кетамина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 2 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора метанолом до метки. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 301±2 нм и плечи при 261±2 нм, 268±2 нм и 274±2 нм.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_7 или BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,0 до 5,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Подвижная фаза (ПФ). 0,95 г натрия гексансульфоната растворяют в 1 л смеси ацетонитрил – вода 25:75, прибавляют 4 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают.

Испытуемый раствор. Объем препарата, содержащий около 50 мг кетамина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 5,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения В. 5 мг стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Примечание.

Примесь А: 1-[(метилимино)(2-хлорфенил)метил]циклопентанол, CAS 6740-87-0.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	10-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор сравнения В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В:

– *разрешение* (*R*) между пиками должно быть не менее 1,5;

– *фактор асимметрии* пика кетамина должен быть не более 1,5.

Время удерживания пика кетамина 3–4,5 мин; порядок элюирования компонентов: примесь А, кетамин.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А и раствор сравнения Б.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %); площадь пика не более чем одной примеси может превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,25 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,1 %).

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг кетамина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 25 мг кетамина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Стандартный раствор. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца кетамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и после полного растворения доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 269 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание кетамина $C_{13}H_{16}ClNO$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 0{,}8671}{A_0 \cdot V \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}8671}{A_0 \cdot V \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца кетамина гидрохлорида, мг;
V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;
P – содержание кетамина гидрохлорида в стандартном образце кетамина гидрохлорида, %;
L – заявленное количество кетамина в препарате, мг/мл;
0,8671 – фактор пересчета кетамина гидрохлорида на кетамин.

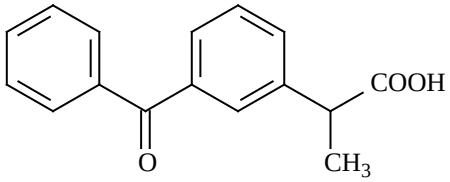
Хранение. В защищенном от света месте.

Кетопрофен **ФС.2.1.0107.18**

Кетопрофен

Ketoprofenum **Вводится впервые**

(2*RS*)-2-(3-Бензоилфенил)пропановая кислота



$C_{16}H_{14}O_3$ М.м. 254,28

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, этаноле 96% и метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кетопрофена.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции в спирте 96% в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь

максимум поглощения при длине волны 255 нм и удельный показатель поглощения от 615 до 680.

3. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная – метиленхлорид – ацетон – 1:49:50.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл ацетона.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца кетопрофена растворяют в 10 мл ацетона.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца индометацина растворяют в 10 мл ацетона. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора сравнения А.

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и анализируют в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должны быть видны 2 чётко разделённых пятна.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Температура плавления. От 94 до 97 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От –1 до +1 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 10,0 мл ацетона должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси А в ПФ и доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси С в ПФ и доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения Б.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;
примесь В: 2-(3-бензоилфенил)уксусная кислота, CAS 22071-22-3;
примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1;
примесь D: (2*RS*)-2-[3-(4-метилбензоил)фенил]пропановая кислота, CAS 107257-20-5;
примесь Е: (2*RS*)-2-(3-бензоилфенил)пропанамид, CAS 59512-16-2;

примесь F: (2*RS*)-2-(3-бензоилфенил)пропаннитрил, CAS 42872-30-0.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм, удельная площадь поверхности 350 $м^2$/г, размер пор 10 нм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания компонентов. Кетопрофен – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь Е – около 0,69; примесь В – около 0,73; примесь D – около 1,35; примесь А – около 1,5; примесь F – около 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2%);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2%);

- площадь каждого пика примесей B, D, E, F должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2%);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %)

- суммарная площадь пиков всех примесей кроме А и С не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05%).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 60 °С и давлении не более 0,67 кПа до постоянной массы.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в диметилформамиде (≥ 99,5 %) и доводят объём диметилформамидом до 10,0 мл. При использовании ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл испытуемый раствор готовят разведением исходного раствора водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 200 раз. Параллельно

проводят качественный анализ растворителя (диметилформамида) в разведении 1:200 на воде для ЛАЛ-теста.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 96%, прибавляют 25 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 25,43 мг кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Кетопрофен, аэрозоль для наружного применения **ФС.3.1.0042.18**

Кетопрофен, аэрозоль для наружного применения

Ketoprofeni aerosolum ad usum externum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофена лизиновую соль, аэрозоль для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Содержимое раздела приводится в соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»). ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Муравьиная кислота – диизопропиловый эфир – толуол 1:30:70.

Испытуемый раствор. Около 5 г препарата распыляют в химический стакан и отстаивают в защищённом от света месте до полного исчезновения

пены. Количество препарата, содержащего 50 мг кетопрофена, растворяют в 20 мл спирта 96 % и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца кетопрофена растворяют в 20 мл спирта 96 %.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл (12,5 мкг) испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 1 ч и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

pH. От 7,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Относительная плотность. От 1,04 до 1,05 (ОФС «Плотность», метод 3).

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Испытуемый раствор. Около 5 г препарата распыляют в химический стакан и отстаивают в защищённом от света месте до полного исчезновения пены. Точную навеску полученного раствора, содержащую около 12,5 мг субстанции кетопрофена, помещают в колбу Эрленмейера вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл ПФ и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора тем же растворителем до

метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 2,5 мг стандартного образца примеси А кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл ПФ, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки раствором сравнения А.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с силикагелем октадецилсилильным (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

- разрешение (R) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7,0.

Относительные времена удерживания компонентов. Кетопрофен - 1 (около 7 мин); примесь А - около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5%);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5%);

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %) и пики вспомогательных веществ.

Давление в упаковке. В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи".

Герметичность упаковки. В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи", метод 1.

Выход содержимого упаковки. В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи"

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Стандартный раствор. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 400{,}475 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot 254{,}285 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1{,}575}{S_0 \cdot a_1}$$

где S_1 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

400,475 – молярная масса кетопрофена лизиновой соли, г/моль;

254,285 – молярная масса кетопрофена, г/моль;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кетопрофен, гель для наружного применения **ФС.3.1.0043.18**

Кетопрофен, гель для наружного применения

Ketoprofeni gel ad usum externum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофен, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Прозрачный или слабо опалесцирующий однородный гель с характерным запахом.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Муравьиная кислота – диизопропиловый эфир – толуол 1:30:70.

Испытуемый раствор. Количество геля, содержащего 50 мг кетопрофена, взбалтывают с 20 мл спирта 96 % и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца кетопрофена растворяют в 20 мл спирта 96 %.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (12,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Растворитель. Вода – ацетонитрил 40:60.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 50 мг субстанции кетопрофена, помещают в колбу Эрленмейера вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл растворителя и встряхивают на орбитальном шейкере при 300 об/мин в течение 30 мин. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 2,0 мг стандартного образца примеси А кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15

мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 2,0 мг стандартного образца примеси С кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Г. 10,0 мг стандартного образца этилового эфира кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Д. К 1,0 мл раствора сравнения А прибавляют 1,0 мл раствора сравнения Б и 1,0 мл раствора сравнения В.

Раствор сравнения Е. 1,0 мл стандартного раствора («Количественное определение») помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;
примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А-Д.

Пригодность хроматографической систем. На хроматограмме раствора сравнения Д:

- разрешение (*R*) между пиками примеси С и кетопрофена должно быть не менее 7,0;

- разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7,0.

На хроматограмме раствора сравнения Е отношение сигнал/шум для основного пика должно быть не менее 10.

Относительные времена удерживания соединений: кетопрофен – 1,0 (около 8 мин), примесь С – около 0,3, примесь А – около 1,6, этиловый эфир кетопрофена – около 4,8.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика этилового эфира кетопрофена не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 2,0 %);

- площадь пика примеси А кетопрофена не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси С кетопрофена не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,4 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,8 %);

- суммарная площадь пиков всех неидентифицированных примесей не должна превышать 1,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 12,5 мг субстанции кетопрофена, помещают в колбу Эрленмейера вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл растворителя и встряхивают на орбитальном шейкере при 300 об/мин в течение 30 мин. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Стандартный раствор. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата..

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1}$$

где S_1 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кетопрофен, гранулы для приготовления раствора для приёма внутрь **ФС.3.1.0044.18**

Кетопрофен, гранулы для приготовления раствора для приёма внутрь

Ketoprofeni granulae pro solutione perorali **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофена лизиновую соль, гранулы для приготовления раствора для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Гранулы».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Размер гранул. Определение проводят в соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

Время растворения. Требования и методика приводится производителем в нормативном документе.

pH раствора. От 4,5 до 5,5 (2 % раствор, ОФС "Ионометрия", метод 3).

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

Буферный раствор. 0,05 М раствор калия дигидрофосфата доводят концентрированной фосфорной кислотой до pH 3,0±0,05.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – буферный раствор 40:60.

Испытуемый раствор. Определяют среднюю массу содержимого одного пакетика. Перемешивают содержимое 10 пакетиков. Точную навеску гранул, содержащую около 25 мг кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 10 мин и доводят объём раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Температура колонки	22 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* пика кетопрофена должен быть не более 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кетопрофена должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Однородность дозирования. Определение проводят согласно ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующим изменением.

Испытуемый раствор. Содержимое одного пакетика помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 10 мин и доводят объём раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор разбавляют растворителем до концентрации кетопрофена 0,05 мг/мл.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в одном пакетике в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 25 \cdot P}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 2}$$

где S_1 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %;

L – заявленное количество кетопрофена в одном пакетике, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующим изменением.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 50 \cdot 50 \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых гранул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце кетопрофена, %;

G – средняя масса содержимого одного пакетика, мг;

L – заявленное количество кетопрофена в одном пакетике, мг.

Хранение. Не требует особых условий.

Кетопрофен, капсулы **ФС.3.1.0045.18**

Кетопрофен, капсулы

Ketoprofeni capsulae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофен, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 (1) – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 25 мг кетопрофена, помещают в мерную колбу

вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ПФ и перемешивают в течение двух часов. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 5,0 мг стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения В. 5,0 мг стандартного образца примеси С помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят ПФ до метки. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения Б.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;
примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм, удельная поверхность 350 $м^2$/г, размер пор 10 нм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания компонентов. Кетопрофен – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь А – около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей, кроме А и С, не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05%).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 0,1 г кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ и перемешивают в течение 2 ч. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %;

G – средняя масса содержимого капсулы, мг;

L – заявленное содержание кетопрофена в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кетопрофен, **ФС.3.1.0046.18**
крем для наружного применения

Кетопрофен,
крем для наружного применения

Ketoprofeni cremor ad usum externum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофен, крем для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Белый или почти белый однородный крем.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Растворы используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Муравьиная кислота – диизопропиловый эфир – толуол 1:30:70.

Испытуемый раствор. Количество крема, содержащего 50 мг кетопрофена, взбалтывают с 20 мл спирта 96 % и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца кетопрофена растворяют в 20 мл спирта 96 %.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (12,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат при 105 °С в течение 1 часа и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

Масса содержимого упаковки. Требования и методика приводится производителем в нормативном документе.

pH. От 3,0 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). Для определения 5 г крема суспендируют со 100 мл свежепрокипячёной воды, охлаждённой до 70 °С, охлаждают до 20 °С.

Размер частиц. Частиц размером менее 60 мкм - не менее 98 % (ОФС "Мази").

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Растворитель. Вода – ацетонитрил 40:60.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 12,5 мг субстанции кетопрофена, помещают в колбу Эрленмейера вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл растворителя и встряхивают на орбитальном шейкере при 300 об/мин в течение 30 мин. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят

объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения А. 5,0 мл стандартного раствора («Количественное определение») помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки (исходный раствор примеси А). 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения В. Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки (исходный раствор примеси С). 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Г. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл исходного раствора примеси А и 1,0 мл исходного раствора примеси С и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Д. 1,0 мл стандартного раствора («Количественное определение») помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора

помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;

примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с силикагелем октадецилсилильным (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А–Г.

Пригодность хроматографической систем. На хроматограмме раствора сравнения Г:

- разрешение (*R*) между пиками примеси С и кетопрофена должно быть не менее 7,0;

- разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7,0.

На хроматограмме раствора сравнения Д отношение сигнал/шум для основного пика должно быть не менее 10.

Относительные времена удерживания соединений: кетопрофен – 1,0 (около 8 мин), примесь С – около 0,3, примесь А – около1,6.

Допустимое содержание примесей.

Содержание примесей А и С в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot 20 \cdot 100 \cdot a \cdot L} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 2{,}5}{S_0 \cdot a \cdot L}$$

где S – площадь пика примеси А или С на хроматограмме испытуемого

раствора;

S_0 – площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения Б (примесь А) или В (примесь С);

a_0 – навеска стандартного образца примеси А или С, мг;

a – навеска препарата, мг;

P – содержание примеси А или С в стандартном образце примеси А или С соответственно, %.

L – заявленное содержание кетопрофена в препарате, %.

Содержание примесей А и С должно быть не более 0,5 % каждой.

Содержание любой неидентифицированной примеси в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 25 \cdot a \cdot L} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}8}{S_0 \cdot a \cdot L}$$

где S – площадь пика любой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме раствора сравнения А;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

a – навеска препарата, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %.

L – заявленное содержание кетопрофена в препарате, %.

Содержание каждой неидентифицированной примеси должно быть не более 0,8 %.

Сумма неидентифицированных примесей должна быть не более 1,5 %.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 12,5 мг субстанции кетопрофена, помещают в колбу Эрленмейера вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл растворителя и встряхивают на орбитальном шейкере при 300 об/мин в течение 30 мин. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Стандартный раствор. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне в течение 6±1 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата..

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце кетопрофена, %;

L – заявленное содержание кетопрофена в препарате, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кетопрофен, раствор для инъекций и инфузий	**ФС.3.1.0047.18**
Кетопрофен, раствор для инъекций и инфузий	
Ketoprofeni solutio pro injectionibus et infusionibus	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофен, раствор для инъекций и инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

Подлинность.

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Муравьиная кислота – диизопропиловый эфир – толуол 1:30:70.

Испытуемый раствор. Количество препарата, содержащего 50 мг кетопрофена, растворяют в 20 мл спирта 96 % и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца кетопрофена растворяют в 20 мл спирта 96 %.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (12,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат при 105 °С в течение 1 ч и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 335 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца и иметь максимумы при 254 нм («Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения

Видимые. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 2:43:55.

Испытуемый раствор. Объём раствора, содержащий около 20 мг кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси А в ПФ и доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси С в ПФ и доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения Б.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;
примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см заполненная октадецилсилил силикагелем, размер частиц 5 мкм, удельная поверхность 350 $м^2$/г, размер пор 10 нм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания компонентов. Кетопрофен – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь А – около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2%);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2%);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %)

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 7 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05%).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,0 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Объём препарата, содержащий около 50 мг кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в

мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор стандартного образца. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание кетопрофена в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$\mathrm{X} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %.

L – заявленное содержание кетопрофена в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кетопрофен, суппозитории ректальные **ФС.3.1.0048.18**

Кетопрофен, суппозитории ректальные

Ketoprofeni suppositoria rectalia **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофен, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Суппозитории».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания кетопрофена пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Время полной деформации. Не более 15 мин (ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Испытуемый раствор. Точную навеску растёртой массы суппозиториев, содержащей 0,1 г кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в ультразвуковой бане при 40 °С в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси А в ПФ и доводят тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси С в ПФ и доводят тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения Б.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;
примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм, удельная поверхность 350 $м^2$/г, размер пор 10 нм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания компонентов. Кетопрофен – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь А – около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %)

- суммарная площадь пиков всех примесей кроме А и С не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05%).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Один суппозиторий помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С и перемешивании до полного растворения суппозитория. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл

и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до получения концентрации кетопрофена 0,08 мг/мл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в одном суппозитории в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5}{S_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %;

L – заявленное содержание кетопрофена в одном суппозитории, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота», категория 3А.

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску растёртой массы суппозиториев, содержащей 0,2 г кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают в водяной бане при 40 °С до растворения. После охлаждения при перемешивании до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в одном суппозитории в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска препарата, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %.

L – заявленное содержание кетопрофена в одном суппозитории, мг;

G – средняя масса одного суппозитория.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Кетопрофен, таблетки	**ФС.3.1.0049.18**
Кетопрофен, таблетки	
Ketoprofeni tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофен, таблетки (таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца (раздел «Количественное определение»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфатный буферный раствор pH 3,5 – ацетонитрил – вода 20:430:550.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую 50 мг кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ и перемешивают в течение двух часов. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси А в ПФ и доводят тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. Растворяют 5,0 мг стандартного образца примеси С в ПФ и доводят тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения Б.

Примечание.
Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5;
примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм, удельная поверхность 350 $м^2$/г, размер пор 10 нм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г разрешение (*R*) между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания компонентов. Кетопрофен – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь А – около 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %)

- суммарная площадь пиков всех примесей кроме А и С не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05%).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ и перемешивают в течение 2 ч. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. При необходимости

полученный раствор разводят ПФ до получения концентрации кетопрофена 0,04 мг/мл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{13}H_{18}O_2$ в одной таблетке в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5}{S_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %;

L – заявленное содержание кетопрофена в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,1 г кетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ и перемешивают в течение 2 ч. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Содержание кетопрофена $C_{16}H_{14}O_3$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кетопрофена, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце кетопрофена, %.

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное содержание кетопрофена в одной таблетке, мг.

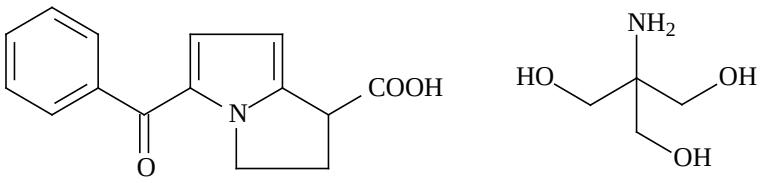
Хранение. В защищенном от света месте.

Кеторолака трометамол **ФС.2.1.0022.15**

Кеторолак

Ketorolacum trometamolum

(1*RS*)-5-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота—2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (1/1)



$C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ М.м. 376,40

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кеторолака трометамола.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимумы при 245 нм и 319 нм.

3. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Метиленхлорид—ацетон—уксусная кислота ледяная 95:5:2.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол 2:1.

Стандартный раствор. 0,01 г стандартного образца кеторолака трометамола растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид—метанол 2:1.

На линию старта пластинки наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого и стандартного растворов. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают 3 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдерживают при температуре 150 °С в течение 2 – 5 мин. После охлаждения пластинку просматривают при дневном свете.

На хроматограммах в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов должны наблюдаться розовые или фиолетовые зоны адсорбции с желтой каймой (трометамол).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,75 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Оптическая плотность раствора**. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 430 нм, должна быть не более 0,10 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 5,7 до 6,7 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ, используя хроматограмму испытуемого раствора, полученную в разделе «Количественное определение». Примеси «1-кетоаналога» (5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он, CAS 113502-52-6) и «1-гидроксианалога» ((1*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-ол, CAS 154476-25-2) идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

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

$$X = \frac{k_i \cdot S_i \cdot 100}{\sum(k_i \cdot S_i) + S},$$

где S_i – площадь пика примеси;

k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси (k_i = 0,52 для «1-кетоаналога», k_i = 0,67 для «1-гидроксианалога», k_i = 2,2 для примеси с относительным к кеторолаку временем удерживания 0,54, k_i = 0,91 для примеси с относительным временем удерживания 0,66);

S – площадь пика кеторолака.

Содержание примеси «1-кетоаналога» должно быть не более 0,1 %, примеси «1-гидроксианалога» – не более 0,1 %, любой другой единичной примеси – не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат в вакууме при температуре 60 °С до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» 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 5,8 ЕЭ на 1 мг кеторолака трометамола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 30 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 500 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. 5,75 г аммония фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды, доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой до 3,0 ± 0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода—тетрагидрофуран 7:3 и доводят объём раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран 7:3 и доводят объём раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 100 мл воды, прибавляют 100 мл метиленхлорида, 30 мг стандартного образца кеторолака трометамола и 1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, встряхивают и оставляют стоять до разделения слоев. Отделяют нижний органический слой и выдерживают на прямом солнечном свету в течение 10 – 15 мин. 1 мл полученного раствора высушивают досуха в токе воздуха или азота, сухой

остаток растворяют в 1 мл смеси вода – тетрагидрофуран 7:3. Полученный раствор содержит кеторолак и продукты его разложения: «1-кетоаналог» и «1-гидроксианалог».

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Подвижная фаза	буферный раствор—тетрагидрофуран 70:30;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Температура	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 313 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы.

- На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками «1-гидроксианалога» и «1-кетоаналога» должно быть не менее 1,5;

- на хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика кеторолака должно быть не более 1,5 %.

Относительные времена удерживания соединений. Кеторолак – 1 (8–12 мин), «1-гидроксианалог» – около 0,63, «1-кетоаналог» – около 0,89.

Содержание кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, г;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце кеторолака трометамола, %.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Оптическая плотность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Кеторолака трометамол, гель для наружного применения **ФС.3.1.0050.18**

Кеторолак, гель для наружного применения

Ketorolaci trometamoli gel ad usum externum **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кеторолака трометамол, гель для наружного применения. Кеторолака трометамол, гель для наружного применения содержит кеторолака трометамол в подходящей основе. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Мази».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

pH. От 6,0 до 7,8 (2 % водная суспензия, в соответствии с ОФС «Ионометрия», метод 3).

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ) – ледяная уксусная кислота – метанол – вода 10 : 450 : 540.

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 50 мг кеторолака трометамола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл подвижной фазы, выдерживают в ультразвуковой бане при периодическом встряхивании в течение 20 мин и затем встряхивают на роторном шейкере в течение 20 мин. Далее смесь охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. Центрифугируют часть раствора при 3000 об/мин в течение 10 мин. 5 мл прозрачного супернатанта помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора в колбе подвижной фазой до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 13 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 13 мл подвижной фазы и выдерживают в ультразвуковой бане до растворения. Затем доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора в колбе подвижной фазой до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Температура	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 313 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	30 мин.

Хроматографируют подвижную фазу, стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кеторолака должно быть не более 2,0 %;

- *фактор асимметрии* пика кеторолака должно быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику кеторолака, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 4}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг;

a_1 – навеска препарата, г;

P – содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %;

L – заявленное количество кеторолака трометамола в препарате, мг/г.

Хранение. Не замораживать.

Кеторолака трометамол, капли глазные **ФС.3.1.0051.18**

Кеторолак, капли глазные

Ketorolaci trometamoli oculoguttae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кеторолака трометамол, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в одном мл препарата.

Описание. Прозрачный бесцветный раствор.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Метиленхлорид – ацетон – уксусная кислота ледяная 95:5:2 (о/о/о).

Испытуемый раствор. Объем препарат, соответствующий 10 мг кеторолака трометамола, помещают в химический стакан вместимостью 25 мл, выпаривают препарат досуха в токе воздуха или азота. Сухой остаток растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

Стандартный раствор. 10 мг стандартного образца кеторолака трометамола растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого и стандартного растворов. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 3 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдерживают при температуре 150 °С в течение 2 – 5 мин.

На хроматограммах в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов должны наблюдаться розовые или фиолетовые пятна с желтой каймой (трометамол).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 7,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Осмоляльность. В соответствии с ОФС «Осмолярность».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ, используя хроматограмму испытуемого раствора, полученную в разделе «Количественное определение». Примеси «1-кетоаналога» (5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он, CAS 113502-52-6) и «1-гидроксианалога» ((1*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-ол, CAS 154476-25-2)

идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

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

$$X = \frac{k_i \cdot S_i \cdot 100}{\sum(k_i \cdot S_i) + S}$$

где S_i – площадь пика примеси;

k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси (k_i = 0,52 для «1-кетоаналога», k_i = 0,67 для «1-гидроксианалога», k_i = 2,2 для примеси с относительным к кеторолаку временем удерживания 0,54, k_i = 0,91 для примеси с относительным временем удерживания 0,66, k_i = 1,00 для остальных примесей);

S – площадь пика кеторолака.

Содержание примеси «1-кетоаналога» должно быть не более 0,2 %, примеси «1-гидроксианалога» – не более 0,1 %, любой другой единичной примеси – не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,0 %.

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Фосфатный буферный раствор pH 3,0. 5,75 г аммония фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды, доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой до 3,0 ± 0,1 и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 50 мг кеторолака трометамола, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран 7:3 и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран 7:3 и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 100 мл воды, прибавляют 100 мл метиленхлорида, 30 мг стандартного образца кеторолака трометамола и 1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, встряхивают и оставляют стоять до разделения слоев. Отделяют нижний органический слой и выдерживают на прямом солнечном свету в течение 10 – 15 мин. 1 мл полученного раствора высушивают досуха в токе воздуха или азота, сухой остаток растворяют в 1 мл смеси вода – тетрагидрофуран 7:3. Полученный раствор содержит кеторолак и продукты его разложения: «1-кетоаналог» и «1-гидроксианалог».

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Подвижная фаза	фосфатный буферный раствор pH 3,0 – тетрагидрофуран 70:30;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Температура	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 313 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы.

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками «1-гидроксианалога» и «1-кетоаналога» должно быть не менее 1,5;

- на хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика кеторолака должно быть не более 1,5 %.

Относительные времена удерживания соединений. Кеторолак – 1 (8–12 мин), «1-гидроксианалог» – около 0,63, «1-кетоаналог» – около 0,89.

Содержание кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot P}{S_0 \cdot V \cdot 250 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг;

V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %;

L – заявленное содержание кеторолака трометамола в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кеторолака трометамол, раствор для инъекций **ФС.3.1.0052.18**

Кеторолак, раствор для инъекций

Ketorolaci trometamoli solutio pro injectionibus **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кеторолака трометамол, раствор для инъекций (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в одном мл препарата.

Описание. Прозрачный раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Метиленхлорид – ацетон – уксусная кислота ледяная 95:5:2 (о/о/о).

Испытуемый раствор. Препарат разводят смесью метиленхлорид – метанол (2:1) до получения раствора с концентрацией кеторолака трометамола около 5 мг/мл.

Стандартный раствор. 10 мг стандартного образца кеторолака трометамола растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого и стандартного растворов. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 3 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдерживают при температуре 150 °С в течение 2 – 5 мин.

На хроматограммах в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов должны наблюдаться розовые или фиолетовые пятна с желтой каймой (трометамол).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Оптическая плотность раствора. Оптическая плотность препарата, измеренная при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, должна быть не более 0,2.

В качестве раствора сравнения используют воду.

pH. От 6,8 до 7,9 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ, используя хроматограмму испытуемого раствора, полученную в разделе «Количественное определение». Примеси «1-кетоаналога» (5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он, CAS 113502-52-6) и «1-гидроксианалога» ((1*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-ол, CAS 154476-25-2) идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

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

$$X = \frac{k_i \cdot S_i \cdot 100}{\sum(k_i \cdot S_i) + S}$$

где S_i – площадь пика примеси;

k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси (k_i = 0,52 для «1-кетоаналога», k_i = 0,67 для «1-гидроксианалога», k_i = 2,2 для примеси с относительным к кеторолаку временем удерживания 0,54, k_i = 0,91 для примеси с относительным временем удерживания 0,66, k_i = 1,00 для остальных примесей);

S – площадь пика кеторолака.

Содержание примеси «1-кетоаналога» должно быть не более 0,5 %, примеси «1-гидроксианалога» – не более 0,5 %, любой другой единичной примеси – не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 2,0 %.

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 5,8 ЕЭ на 1 мг кеторолака трометамола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Фосфатный буферный раствор pH 3,0. 5,75 г аммония фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл,

растворяют в 900 мл воды, доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой до 3,0 ± 0,1 и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 50 мг кеторолака трометамола, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран 7:3 и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран 7:3 и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 100 мл воды, прибавляют 100 мл метиленхлорида, 30 мг стандартного образца кеторолака трометамола и 1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, встряхивают и оставляют стоять до разделения слоев. Отделяют нижний органический слой и выдерживают на прямом солнечном свету в течение 10 – 15 мин. 1 мл полученного раствора высушивают досуха в токе воздуха или азота, сухой остаток растворяют в 1 мл смеси вода – тетрагидрофуран 7:3. Полученный раствор содержит кеторолак и продукты его разложения: «1-кетоаналог» и «1-гидроксианалог».

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Подвижная фаза	фосфатный буферный раствор pH 3,0 – тетрагидрофуран 70:30;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Температура	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 313 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время	3-кратное от времени удерживания основного

хроматографирования пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы.

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками «1-гидроксианалога» и «1-кетоаналога» должно быть не менее 1,5;

- на хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика кеторолака должно быть не более 1,5 %.

Относительные времена удерживания соединений. Кеторолак – 1 (8–12 мин), «1-гидроксианалог» – около 0,63, «1-кетоаналог» – около 0,89.

Содержание кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot P}{S_0 \cdot V \cdot 250 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг;

V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %;

L – заявленное содержание кеторолака трометамола в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кеторолака трометамол, таблетки **ФС.3.1.0053.18**

Кеторолак, таблетки

Ketorolaci trometamoli tabulettae **Взамен ВФС 42-3272-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кеторолака трометамол, таблетки (таблетки, таблетки, покрытые оболочкой и таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого и стандартного растворов, приготовленных для определения однородности дозирования, в области длин волн от 250 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

3. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Метиленхлорид – ацетон – уксусная кислота ледяная 95:5:2 (о/о/о).

Испытуемый раствор. К навеске препарата, содержащей около 10 мг кеторолака трометамола, прибавляют 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1), помещают в ультразвуковую баню на 5 – 10 мин, осадок отделяют центрифугированием при 5000 об/мин в течение 5 мин.

Стандартный раствор. 10 мг стандартного образца кеторолака трометамола растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого и стандартного растворов. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 3 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдерживают при температуре 150 °С в течение 2 – 5 мин.

На хроматограммах в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов должны наблюдаться розовые или фиолетовые пятна с желтой каймой (трометамол).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«лопастная мешалка»;
Среда растворения:	вода;
Объем среды растворения:	1000 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку (в случае дозировок менее 10 мг используют объединённую пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 10 мг кеторолака трометамола). Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации кеторолака трометамола 0,01 мг/мл. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 322 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество кеторолака трометамола, перешедшее в раствор из одной таблетки, в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1000 \cdot 10 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг;

P – содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %;

L – заявленное количество кеторолака трометамола в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ, используя хроматограмму испытуемого раствора, полученную в разделе «Количественное определение». Примеси «1-кетоаналога» (5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он, CAS 113502-52-6) и «1-гидроксианалога» ((1*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-ол, CAS 154476-25-2) идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Содержание любой примеси в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{k_i \cdot S_i \cdot 100}{\sum(k_i \cdot S_i) + S}$$

где S_i – площадь пика примеси;

k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси (k_i = 0,52 для «1-кетоаналога», k_i = 0,67 для «1-гидроксианалога», k_i = 2,2 для примеси с относительным к кеторолаку временем удерживания 0,54, k_i = 0,91 для примеси с относительным временем удерживания 0,66, k_i = 1,00 для остальных примесей);

S – площадь пика кеторолака.

Содержание примеси «1-кетоаналога» должно быть не более 0,5 %, примеси «1-гидроксианалога» – не более 0,5 %, любой другой единичной примеси – не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 2,0 %.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Порошок одной измельченной таблетки количественно переносят 80 мл воды в мерную колбу темного стекла вместимостью 100 мл и помещают в ультразвуковую баню на 15 мин. После охлаждения доводят объем суспензии водой до метки, перемешивают и

центрифугируют в течение 15 мин при скорости 3000 об/мин, при необходимости фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Далее полученный раствор разводят водой до получения концентрации кеторолака трометамола 0,01 мг/мл. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Содержание кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг;

P – содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %;

L – заявленное количество кеторолака трометамола в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Фосфатный буферный раствор pH 3,0. 5,75 г аммония фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды, доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой до 3,0 ± 0,1 и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг кеторолака трометамола, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют смесь вода – тетрагидрофуран 7:3 и помещают в ультразвуковую баню на 15 мин. После охлаждения доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран 7:3 и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки. Раствор защищают от действия света.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 100 мл воды, прибавляют 100 мл метиленхлорида, 30 мг стандартного образца кеторолака трометамола и 1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, встряхивают и оставляют стоять до разделения слоев. Отделяют нижний органический слой и выдерживают на прямом солнечном свету в течение 10 – 15 мин. 1 мл полученного раствора высушивают досуха в токе воздуха или азота, сухой остаток растворяют в 1 мл смеси вода – тетрагидрофуран 7:3. Полученный раствор содержит кеторолак и продукты его разложения: «1-кетоаналог» и «1-гидроксианалог».

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Подвижная фаза	фосфатный буферный раствор pH 3,0 – тетрагидрофуран 70:30;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Температура	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 313 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время	3-кратное от времени удерживания основного

хроматографирования пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы.

– на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками «1-гидроксианалога» и «1-кетоаналога» должно быть не менее 1,5;

– на хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика кеторолака должно быть не более 1,5 %.

Относительные времена удерживания соединений. Кеторолак – 1 (8–12 мин), «1-гидроксианалог» – около 0,63, «1-кетоаналог» – около 0,89.

Содержание кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 250 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг;

P – содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное содержание кеторолака трометамола в одной таблетке, мг.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

Кислород газ медицинский **ФС.2.2.0026.18**

Кислород

Oxygenium **Вводится впервые**

O_2 М.м. 32,00

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Кислород газ медицинский (газ сжатый), получаемый газификацией субстанции кислорода медицинского жидкого или низкотемпературной ректификацией из атмосферного воздуха.

Содержит не менее 99,5 % кислорода O_2.

Отбор проб. Отбор проб производят из баллона, находящегося в вертикальном положении, при давлении 14,7±0,5 МПа. Пробу кислорода из баллона отбирают в прибор для анализа при помощи редуктора или вентиля тонкой регулировки и соединительной трубки от точки отбора пробы до прибора. Соединительную трубку продувают не менее чем 10-кратным объёмом анализируемого газа.

Описание. Бесцветный газ без запаха.

Примечание. Определение запаха: осторожно открывают вентиль баллона, получая умеренный ток газа.

Подлинность.

*1. Качественная реакция***.** Определение проводят одновременно с количественным определением. Раствор в цилиндрической части поглотительной пипетки окрашивается в синий цвет.

2. Качественная реакция. Ток испытуемого кислорода пропускают в течение 15-20 мин через склянку для промывания газов (рис. 1, рис. 2),

содержащую 30-50 мл раствора пирогаллола и 0,1-0,15 мл 10 % раствора калия гидроксида; раствор должен окраситься в темно-коричневый цвет.

Раствор пирогаллола. 0,5 г пирогаллола растворяют в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода. Перед растворением через воду пропускают аргон для удаления из среды кислорода.

Объём содержимого упаковки проверяют с использованием манометра не менее чем на 3 баллонах.

Объём кислорода в баллоне (V) вычисляют по формуле:

$$V = K \times V_б,$$

где: K – коэффициент для определения объёма кислорода в баллоне (см. Таблицу 1);
$V_б$ – вместимость баллона, л.

Углерода диоксид. Не более 0,01 %.

Метод 1. Определение проводят в склянке для промывания газов (рис.1 или рис. 2).

Перед началом испытания склянку продувают в течение 1-2 мин испытуемым кислородом, который отбирают из баллона через редуктор.

В две одинаковые склянки для промывания газов наливают по 100 мл 5 % раствора бария гидроксида (поглотительный раствор).

Испытуемый раствор. Через раствор в одной из склянок пропускают 1000 $см^3$ кислорода в течение 15-20 мин.

Объём кислорода, пропущенный через поглотительный раствор, измеряют с помощью склянки с тубусом (рис.3) или прибора для отбора проб газа (рис.4), присоединенного к короткой трубке склянки (рис.1 или 2) на выходе газа.

содержащую 30-50 мл раствора пирогаллола и 0,1-0,15 мл 10 % раствора калия гидроксида; раствор должен окраситься в темно-коричневый цвет.

Раствор пирогаллола. 0,5 г пирогаллола растворяют в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода. Перед растворением через воду пропускают аргон для удаления из среды кислорода.

Объём содержимого упаковки проверяют с использованием манометра не менее чем на 3 баллонах.

Объём кислорода в баллоне (V) вычисляют по формуле:

$$V = K \times V_б,$$

где: K – коэффициент для определения объёма кислорода в баллоне (см. Таблицу 1);
$V_б$ – вместимость баллона, л.

Углерода диоксид. Не более 0,01 %.

Метод 1. Определение проводят в склянке для промывания газов (рис.1 или рис. 2).

Перед началом испытания склянку продувают в течение 1-2 мин испытуемым кислородом, который отбирают из баллона через редуктор.

В две одинаковые склянки для промывания газов наливают по 100 мл 5 % раствора бария гидроксида (поглотительный раствор).

Испытуемый раствор. Через раствор в одной из склянок пропускают 1000 $см^3$ кислорода в течение 15-20 мин.

Объём кислорода, пропущенный через поглотительный раствор, измеряют с помощью склянки с тубусом (рис.3) или прибора для отбора проб газа (рис.4), присоединенного к короткой трубке склянки (рис.1 или 2) на выходе газа.

Таблица 1.

Значение коэффициента К

Температура газа в баллоне, ^{0}С	Значение коэффициента $К_1$ при избыточном давлении, МПа (кгс/см^3)														
	13,7 (140)	14,2 (145)	14,7 (150)	15,2 (155)	15,7 (160)	16,2 (165)	16,7 (170)	17,2 (175)	17,7 (180)	18,1 (185)	18,6 (190)	19,1 (200)	19,6 (200)	20,1 (205)	20,6 (210)
– 50	0,232	0,242	0,251	0,260	0,269	0,278	0,280	0,296	0,303	0,311	0,319	0,327	0,335	0,342	0,349
– 40	0,212	0,221	0,229	0,236	0,245	0,253	0,260	0,269	0,275	0,284	0,290	0,298	0,305	0,312	0,319
– 35	0,203	0,211	0,219	0,226	0,234	0,242	0,249	0,257	0,264	0,272	0,278	0,286	0,293	0,299	0,306
– 30	0,195	0,202	0,211	0,217	0,225	0,232	0,239	0,248	0,253	0,261	0,267	0,274	0,281	0,288	0,294
– 25	0,188	0,195	0,202	0,209	0,217	0,223	0,230	0,238	0,243	0,251	0,257	0,264	0,270	0,277	0,283
– 20	0,182	0,188	0,195	0,202	0,209	0,215	0,222	0,229	0,235	0,242	0,248	0,255	0,261	0,267	0,273
– 15	0,176	0,182	0,189	0,196	0,202	0,208	0,215	0,221	0,227	0,234	0,240	0,246	0,252	0,258	0,263
– 10	0,171	0,177	0,183	0,189	0,195	0,202	0,208	0,214	0,220	0,226	0,232	0,238	0,244	0,250	0,255
– 5	0,165	0,172	0,178	0,184	0,190	0,195	0,202	0,207	0,213	0,219	0,225	0,231	0,236	0,242	0,247
0	0,161	0,167	0,172	0,179	0,184	0,190	0,196	0,201	0,207	0,213	0,219	0,224	0,229	0,235	0,240
+ 5	0,157	0,162	0,168	0,174	0,179	0,185	0,190	0,196	0,201	0,207	0,212	0,217	0,223	0,228	0,233
+ 10	0,153	0,158	0,163	0,169	0,174	0,180	0,185	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,217	0,222	0,227
+ 15	0,149	0,154	0,159	0,165	0,170	0,175	0,180	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,216	0,221
+ 20	0,145	0,250	0,156	0,160	0,166	0,171	0,176	0,181	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,215
+ 25	0,142	0,147	0,152	0,157	0,162	0,167	0,172	0,177	0,182	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,210
+ 30	0,139	0,143	0,148	0,153	0,158	0,163	0,168	0,173	0,177	0,182	0,187	0,192	0,196	0,201	0,296
+ 35	0,136	0,140	0,145	0,150	0,154	0,159	0,164	0,169	0,173	0,178	0,182	0,187	0,192	0,196	0,201
+ 40	0,133	0,137	0,142	0,147	0,151	0,156	0,160	0,165	0,170	0,174	0,178	0,183	0,188	0,192	0,196
+ 50	0,127	0,132	0,136	0,141	0,145	0,149	0,154	0,158	0,163	0,167	0,171	0,175	0,180	0,184	0,188

Таблица 1.

Значение коэффициента К

Температура газа в баллоне, ^{0}С	Значение коэффициента $К_1$ при избыточном давлении, МПа (кгс/см^3)														
	13,7 (140)	14,2 (145)	14,7 (150)	15,2 (155)	15,7 (160)	16,2 (165)	16,7 (170)	17,2 (175)	17,7 (180)	18,1 (185)	18,6 (190)	19,1 (200)	19,6 (200)	20,1 (205)	20,6 (210)
– 50	0,232	0,242	0,251	0,260	0,269	0,278	0,280	0,296	0,303	0,311	0,319	0,327	0,335	0,342	0,349
– 40	0,212	0,221	0,229	0,236	0,245	0,253	0,260	0,269	0,275	0,284	0,290	0,298	0,305	0,312	0,319
– 35	0,203	0,211	0,219	0,226	0,234	0,242	0,249	0,257	0,264	0,272	0,278	0,286	0,293	0,299	0,306
– 30	0,195	0,202	0,211	0,217	0,225	0,232	0,239	0,248	0,253	0,261	0,267	0,274	0,281	0,288	0,294
– 25	0,188	0,195	0,202	0,209	0,217	0,223	0,230	0,238	0,243	0,251	0,257	0,264	0,270	0,277	0,283
– 20	0,182	0,188	0,195	0,202	0,209	0,215	0,222	0,229	0,235	0,242	0,248	0,255	0,261	0,267	0,273
– 15	0,176	0,182	0,189	0,196	0,202	0,208	0,215	0,221	0,227	0,234	0,240	0,246	0,252	0,258	0,263
– 10	0,171	0,177	0,183	0,189	0,195	0,202	0,208	0,214	0,220	0,226	0,232	0,238	0,244	0,250	0,255
– 5	0,165	0,172	0,178	0,184	0,190	0,195	0,202	0,207	0,213	0,219	0,225	0,231	0,236	0,242	0,247
0	0,161	0,167	0,172	0,179	0,184	0,190	0,196	0,201	0,207	0,213	0,219	0,224	0,229	0,235	0,240
+ 5	0,157	0,162	0,168	0,174	0,179	0,185	0,190	0,196	0,201	0,207	0,212	0,217	0,223	0,228	0,233
+ 10	0,153	0,158	0,163	0,169	0,174	0,180	0,185	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,217	0,222	0,227
+ 15	0,149	0,154	0,159	0,165	0,170	0,175	0,180	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,216	0,221
+ 20	0,145	0,250	0,156	0,160	0,166	0,171	0,176	0,181	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,215
+ 25	0,142	0,147	0,152	0,157	0,162	0,167	0,172	0,177	0,182	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,210
+ 30	0,139	0,143	0,148	0,153	0,158	0,163	0,168	0,173	0,177	0,182	0,187	0,192	0,196	0,201	0,296
+ 35	0,136	0,140	0,145	0,150	0,154	0,159	0,164	0,169	0,173	0,178	0,182	0,187	0,192	0,196	0,201
+ 40	0,133	0,137	0,142	0,147	0,151	0,156	0,160	0,165	0,170	0,174	0,178	0,183	0,188	0,192	0,196
+ 50	0,127	0,132	0,136	0,141	0,145	0,149	0,154	0,158	0,163	0,167	0,171	0,175	0,180	0,184	0,188

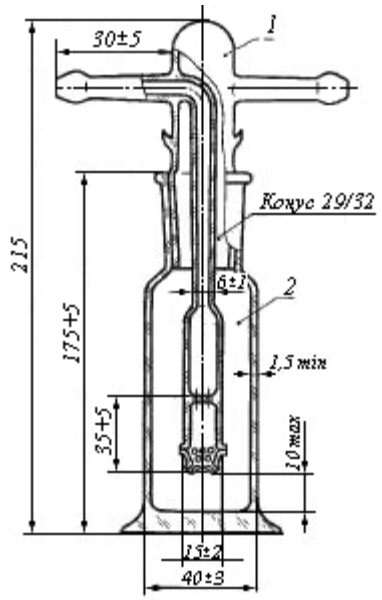


Рис.1. Склянка для промывания газов СН-1
Размеры указаны в миллиметрах
1 – насадка, 2 – сосуд

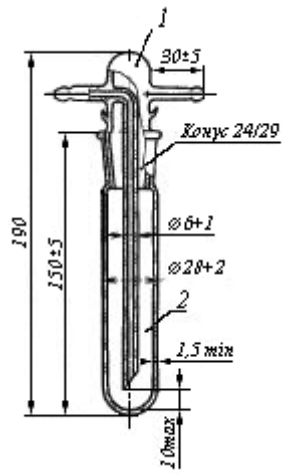


Рис.2. Склянка для промывания газов СН-2
Размеры указаны в миллиметрах
1 – насадка, 2 – сосуд

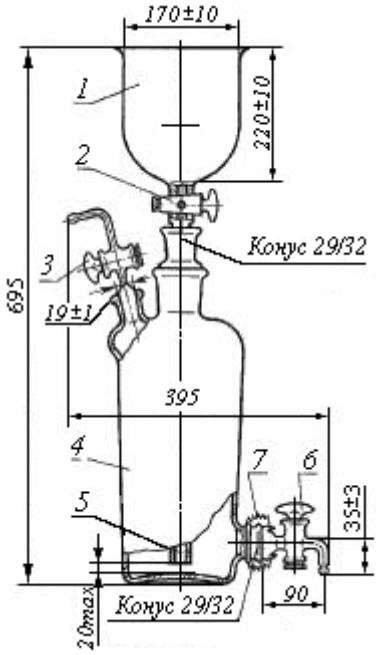


Рис.3. Склянка с тубусом
Размеры указаны в миллиметрах
1 – воронка, 2 – пробка стеклянная, 3 – газоотводная трубка с краном, 4 – склянка, 5 – переходник, 6 – кран нижнего тубуса типа К1Х-40-4,0, 7 – пружина

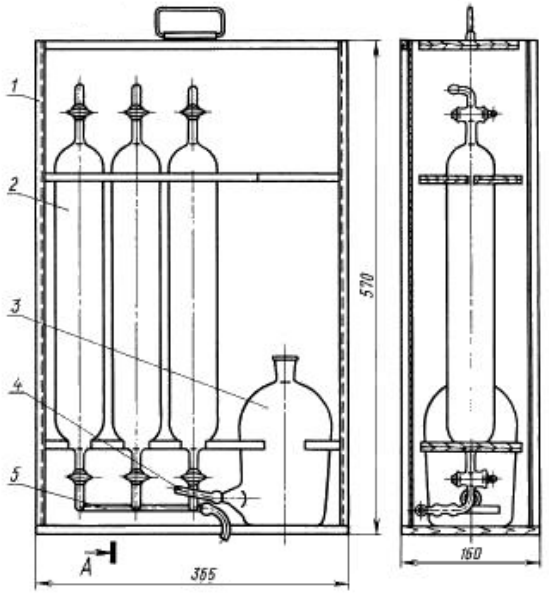


Рис.4. Прибор для отбора проб газа
Размеры указаны в миллиметрах
1 – футляр, 2 – пипетка, 3 – склянка, 4 – трубка резиновая, 5 – гребёнка распределительная.

Контрольный раствор. Во вторую склянку прибавляют 1 мл 0,04 % раствора натрия гидрокарбоната и перемешивают.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию контрольного раствора.

Метод 2. Определение проводят методом ИК-спектрометрии.

Кювету, прозрачную для инфракрасного излучения, с длиной оптического пути 100 мм заполняют газом так, как указано в разделе «Газы» ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области».

Измеряют пропускание (оптическую плотность) с помощью инфракрасного анализатора, используя избирательный для углерода диоксида оптический светофильтр.

Примечания. 1. Для калибровки нуля прибора используют азот газообразный особой чистоты (с объемной долей азота не менее 99,999 и объемной долей кислорода не более 0,0005).

2. Для линеаризации и калибровки шкалы используют поверочную газовую смесь (эталонный газ) с содержанием диоксида углерода в диапазоне 80 – 100 %.

3. Прибор в автоматическом режиме определяет долю содержания диоксида углерода.

Углерода монооксид. Не более 0,0005 %. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид».

2000 $см^3$ кислорода пропускают в течение 30-35 мин через склянку, со держащую 100 мл слабо нагретого (от 25 до 40 ºС) 5 % аммиачного раствора серебра нитрата.

Раствор должен оставаться бесцветным и прозрачным.

Газообразные кислоты и основания. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид».

В три пронумерованные склянки для промывания газов наливают по 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, и добавляют в каждую из них по 3-4 капли 0,2 % раствора метилового красного в спирте 60 %. Затем

прибавляют к раствору в склянке № 2 0,2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 0,037 %, а к раствору в склянке № 3 – 0,4 мл той же кислоты.

Через раствор в склянке № 2 пропускают 2000 $см^3$ кислорода в течение 30-35 мин.

Розовая окраска раствора в склянке № 2 должна сохраняться, в отличие от раствора в склянке № 1, окрашенного в жёлтый цвет, и должна быть не интенсивнее розовой окраски раствора в склянке № 3.

Озон и другие газы-окислители. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид».

2000 $см^3$ кислорода пропускают в течение 30-35 мин через склянку для промывания газов, содержащую 100 мл свежеприготовленного раствора крахмала с калия йодидом и одну каплю уксусной кислоты ледяной.

Полученный раствор должен оставаться бесцветным.

Водяные пары. Не более 0,009 %.

Определение проводят, используя приборы для определения влажности газов типа ИВГ-1, рассчитанные на измерение точки росы в диапазоне от минус 80 до 0 ºС. Абсолютная погрешность измерения в пределах ±2,0 ºС. Относительная погрешность измерения не выше 10 % в области измерений от 0 до 20 ppm и не выше 5 % при более высоких концентрациях.

Прибор соединяют с местом отбора пробы трубкой из нержавеющей стали. Устанавливают расход кислорода от 20 до 60 $дм^3$/ч.

Температура баллона с испытуемым кислородом должна быть не ниже 15 °С. Анализ проводят по инструкции, прилагаемой к прибору.

Содержание водяных паров в % определяют в соответствии с установившимися показаниями прибора и инструкцией к прибору.

Количественное определение. Объёмная доля кислорода должна быть не менее 99,5 %.

Анализ проводят при помощи измерительного аппарата типа АК-М1 (рис.5).

Аммиачный раствор аммония хлорида. 750 г аммония хлорида растворяют в 1000 мл воды и прибавляют 1000 мл раствора аммиака.

Цилиндрическую часть поглотительной пипетки заполняют медными спиралями и закрывают пробкой. После этого в пипетку и уравнительную склянку заливают аммиачный раствор аммония хлорида.

Кран бюретки смазывают тонким слоем технического вазелина или вакуумной смазки и соединяют отдельные части прибора резиновыми трубками. Затем проверяют прибор на герметичность по постоянству уровня жидкости в бюретке при закрытом кране и нижнем положении уравнительной склянки.

Перед проведением анализа заполняют аммиачным раствором цилиндрическую часть пипетки с капиллярной трубкой, капиллярную трубку *5*, бюретку, проходы и капиллярные отростки крана.

Отбирают в бюретку прибора через отросток 3 крана пробу кислорода, несколько превышающую 100 $см^3$.

Для приведения объема кислорода в бюретке к атмосферному давлению устанавливают уровень аммиачного раствора аммония хлорида в уравнительной склянке против нулевого деления бюретки. Пережимают резиновую трубку *10* и быстрым поворотом крана выпускают из бюретки избыток кислорода в атмосферу. Затем поворотом крана соединяют бюретку с пипеткой и, поднимая уравнительную склянку, вытесняют весь кислород из бюретки в цилиндрическую часть пипетки. После заполнения раствором капиллярной трубки пипетки кран закрывают.

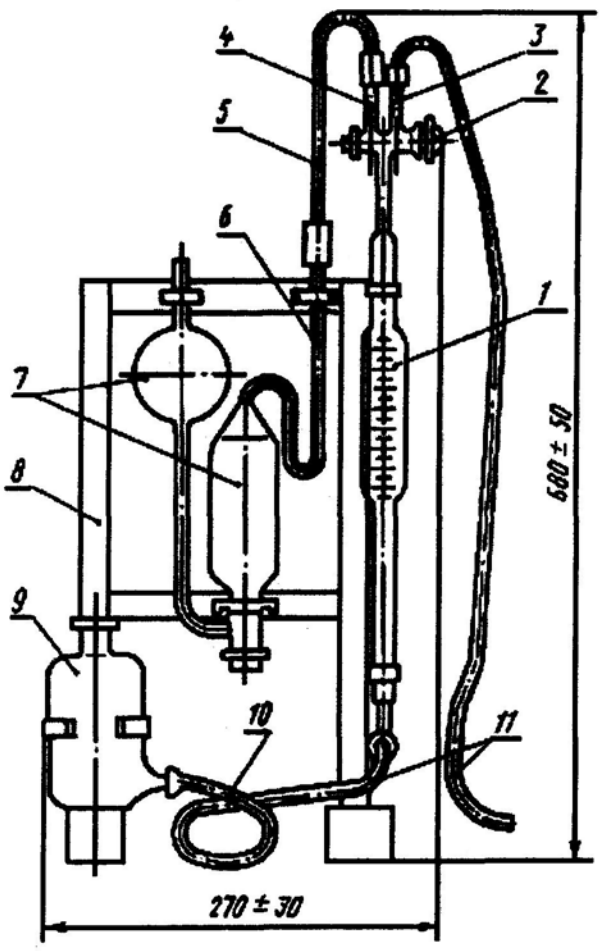


Рис.5. Измерительный аппарат для анализа кислорода типа АК-М1
Размеры указаны в миллиметрах
1 – бюретка, 2 – двухходовой кран, 3,4 – отростки крана,
5,6 – капиллярные стеклянные трубки, 7 – поглотительный пипетка
с капиллярной трубкой, 8 – штатив, 9 – уравнительная склянка,
10,11 – резиновые трубки

Для лучшего поглощения кислорода прибор осторожно встряхивают. Через 2-3 мин поглощение кислорода обычно заканчивается. Поворотом крана соединяют бюретку с пипеткой и, медленно опуская уравнительную склянку, переводят в бюретку непоглощенный остаток пробы. Как только аммиачный раствор начинает поступать в бюретку, кран закрывают. Кислород в бюретке приводят к атмосферному давлению, устанавливая на одной высоте уровни жидкости в бюретке и уравнительной склянке. Через 1-2 мин измеряют объем остаточных газов в бюретке, выжидая, пока жидкость стечет со стенок бюретки.

Снимают показания на шкале бюретки. Деление, соответствующее уровню жидкости в бюретке, показывает объемную долю кислорода в процентах в испытуемом кислороде.

Поглощение кислорода повторяют. За результат анализа принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, абсолютное расхождение между которыми не превышает 0,05 %.

Хранение. В сухом отдельном помещении или на открытых площадках под навесом, защищающем от атмосферных осадков и прямых солнечных лучей, вдали от источников отопления и источников открытого огня при температуре от минус 50 до + 50 °С.

Кислород медицинский жидкий **ФС.2.2.0027.18**

Кислород жидкий

Oxygenium liquidum **Вводится впервые**

O_2 М.м. 32,00

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Кислород медицинский жидкий (газ сжиженный), получаемый низкотемпературной ректификацией из атмосферного воздуха.

Кислород медицинский жидкий является субстанцией для получения препарата «Кислород газ медицинский».

Содержит не менее 99,5 % O_2.

Описание. Светло-голубая жидкость без запаха.

Примечание**.** Определение запаха. После испарения пробы кислорода медицинского жидкого, отобранной для определения масла, в колбе не должно быть запаха.

Отбор проб. Перед отбором пробы из криогенного сосуда сливают 1–2 л кислорода медицинского жидкого для охлаждения и промывки коммуникаций. Затем в криогенный сосуд наливают 5 л испытуемого кислорода медицинского жидкого. Из этого объёма отбирают пробы для последующих испытаний.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Определение проводят одновременно с количественным определением. Раствор в цилиндрической части поглотительной пипетки окрашивается в синий цвет.

2. Качественная реакция. 250 мл кислорода медицинского жидкого заливают в колбу установки для отбора жидкого кислорода (рис.1). Колба помещена в ящик со шлаковой ватой, охлаждённой жидким кислородом. Колбу закрывают пробкой с двумя отводными трубками. К короткой трубке с зажимом присоединяют через редуктор баллон с азотом газообразным. При открытом зажиме к длинной трубке присоединяют изготовленный из трубы МЗ-М–3×0,5 длиной 500 мм змеевиковый испаритель (рис.2), который погружён в сосуд с водой, нагретой до 50–60 ºС. Прикрывая зажим, регулируют скорость поступления кислорода медицинского жидкого в испаритель.

Ток испытуемого кислорода пропускают в течение 15-20 мин через склянку для промывания газов, содержащую 30-50 мл раствора пирогаллола и 0,1-0,15 мл 10 % раствора калия гидроксида; раствор должен окраситься в темно-коричневый цвет.

Раствор пирогаллола. 0,5 г пирогаллола растворяют в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода. Перед растворением через воду пропускают аргон для удаления из среды кислорода.

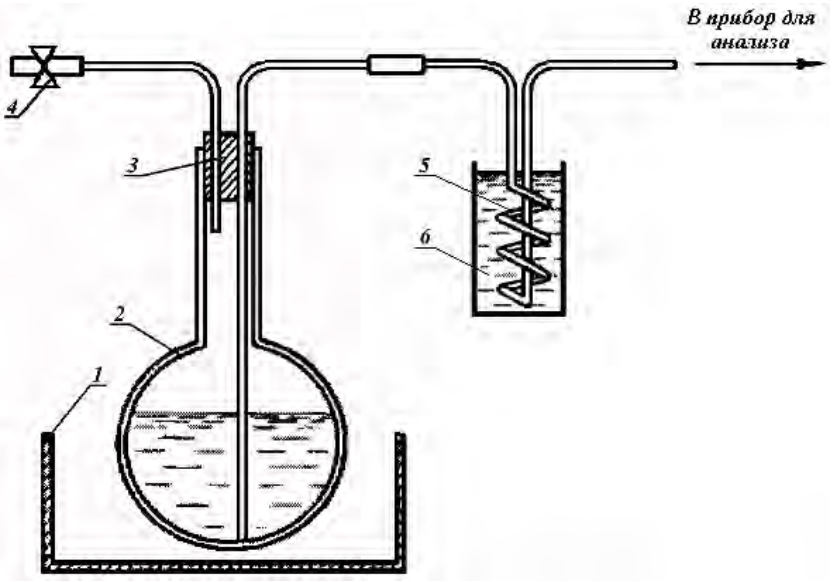


Рис.1. Установка для отбора жидкого кислорода
1 – ящик со шлаковой ватой, 2 – колба стеклянная типа К-2 500-34 ТС, 3 – пробка с двумя отводными трубками, 4 – зажим, 5 – змеевиковый испаритель, 6 – сосуд с водой

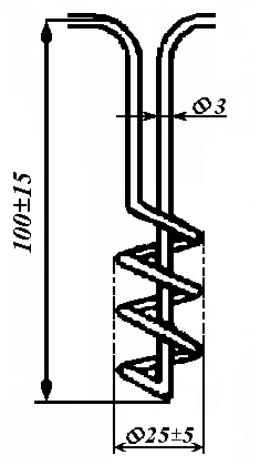


Рис.2. Змеевиковый испаритель
Все размеры указаны в миллиметрах

Ацетилен. Анализ проводят в установке для определения ацетилена (рис.3), состоящей из пробоотборника-испарителя (рис.4), змеевикового кондесатора (рис.5), двух поглотительных сосудов (рис.6), сосуда Дьюара для охлаждения конденсатора и ящика со шлаковой ватой.

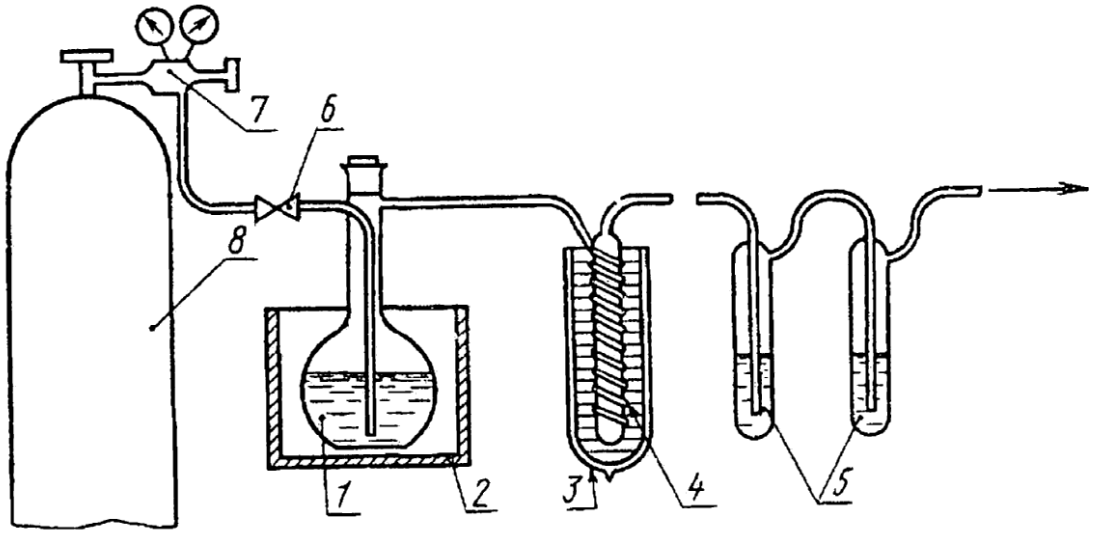


Рис.3. Установка для определения ацетилена
1 –испаритель; 2 – ящик со шлаковой ватой; 3 – сосуд Дьюара; 4 – змеевиковый конденсатор; 5 – поглотительные сосуды; 6 – зажим; 7 – редуктор; 8 – баллон с азотом

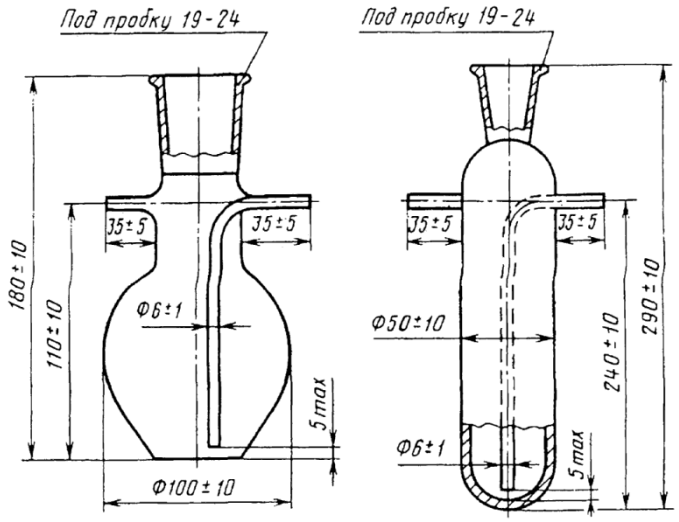


Рис.4. Пробоотборники – испарители
Все размеры указаны в миллиметрах

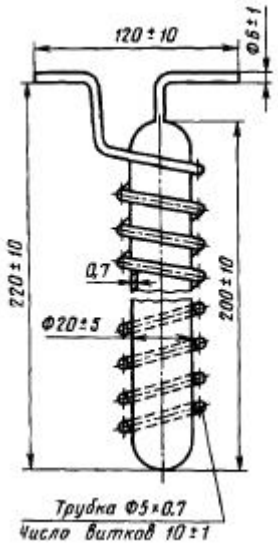


Рис.5. Змеевиковый конденсатор
Все размеры указаны в миллиметрах

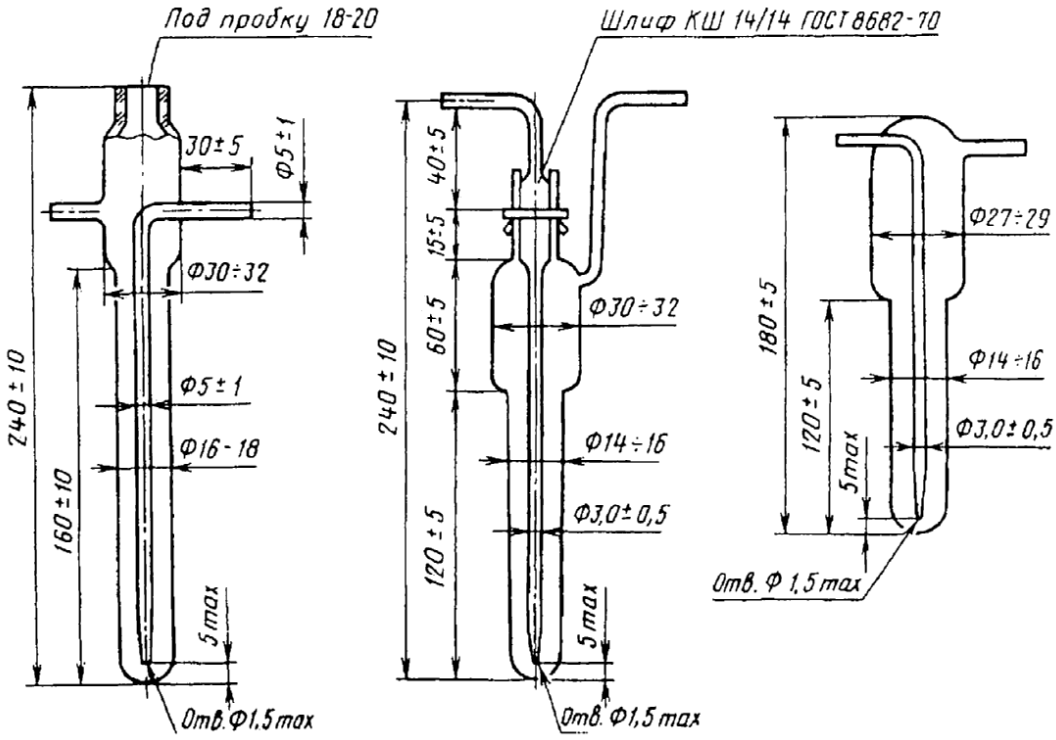


Рис.6. Поглотительные сосуды
Все размеры указаны в миллиметрах

Раствор меди (II) сульфата. 34,6 г меди (II) сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

10 % раствор гидроксиламина гидрохлорида. 28 г гидроксиламина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор желатина. 2 г желатина растворяют при нагревании в 100 мл воды.

Срок годности раствора – 7 суток.

Поглотительный раствор. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 150 мл раствора меди (II) сульфата, прибавляют 23,4 мл аммиака водного и 230 мл 10 % раствора гидроксиламина гидрохлорида. При этом раствор в колбе обесцвечивается. К полученному раствору прибавляют 45 мл раствора желатина, 330 мл спирта 96 % и доводят водой до метки.

Срок годности раствора – 24 часа.

Испаритель (плоскодонную колбу) помещают в ящик со шлаковой ватой, охлажденной жидким кислородом или жидким азотом. В случае использования цилиндрического испарителя его обертывают стеклотканью, которую охлаждают жидким кислородом или жидким азотом.

В испаритель вливают 250 мл кислорода медицинского жидкого и плотно закрывают испаритель резиновой пробкой с двумя отводными трубками. Короткую отводную трубку присоединяют к змеевиковому конденсатору, длинную трубку с присоединенной к ней резиновой трубкой закрывают зажимом. Конденсатор погружают в сосуд Дьюара с жидким кислородом. Для охлаждения конденсатора используют жидкий кислород, оставшийся после отбора пробы, так как при использовании кислорода с повышенным содержанием азота в змеевике может происходить конденсация кислорода, что недопустимо.

Пробу жидкого кислорода испаряют в течение 1,5-2 ч. Ацетилен, содержащийся в испытуемой пробе жидкого кислорода, испаряется и, поступая в конденсатор, вымораживается. При испарении жидкого кислорода необходимо следить, чтобы конденсатор был погружен полностью в жидкий кислород.

После испарения всей пробы жидкого кислорода испаритель и конденсатор продувают в течение 8-10 мин медленным током азота (1-2 пузырька в секунду) для удаления остатка кислорода. При этом азот вводят через длинную трубку испарителя при открытом зажиме.

Затем присоединяют к конденсатору в токе азота последовательно два поглотительных сосуда, в каждый из которых предварительно помещают по 10 мл поглотительного раствора. Второй сосуд является контрольным.

Не прекращая тока азота, вынимают конденсатор из сосуда Дьюара с жидким кислородом и отогревают конденсатор до комнатной температуры. Скорость поступления газа в поглотительные сосуды должна быть не более 1-2 пузырьков в секунду.

Раствор в контрольном поглотительном сосуде (второй сосуд) не должен окрашиваться; при появлении окраски необходимо уменьшить скорость поступления газа в поглотительные растворы. После отогрева конденсатора до комнатной температуры дополнительно продувают систему медленным током азота в течение 5-8 мин.

Раствор в поглотительном сосуде должен остаться бесцветным, что свидетельствует об отсутствии ацетилена.

Углерода диоксид. Не более 3 мл/л.

Метод 1. Анализ проводят в установке для определения углерода диоксида (рис.7), включающей стеклянный испаритель или колбу типа П-2-500-34 ТС (рис.4), змеевиковый конденсатор (рис.5), сосуд Дьюара стеклянный вместимостью 500 мл и абсорбер (рис.8) или склянку для промывания газов типа СН-1–100 или СН-2–100.

0,005 М раствор бария гидроксида. 1,75 г бария гидроксида и 0,35 г бария хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и растворяют в 200 – 300 мл горячей воды, свободной от углерода диоксида. Раствор охлаждают, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют в токе азота, свободного от углерода диоксида. Раствор должен быть защищен от доступа воздуха.

К короткой трубке испарителя присоединяют змеевиковый конденсатор. По длинной трубке в испаритель вводят газообразный азот и продувают установку в течение 5–10 мин. Затем, не прекращая тока азота, охлаждают испаритель кислородом медицинским жидким, а конденсатор погружают в сосуд Дьюара с кислородом медицинским жидким. Охлаждённую систему продувают в течение 5–10 мин. Затем помещают в испаритель 250 мл испытуемого кислорода медицинского жидкого. Плотно закрывают испаритель и зажим на длинной трубке.

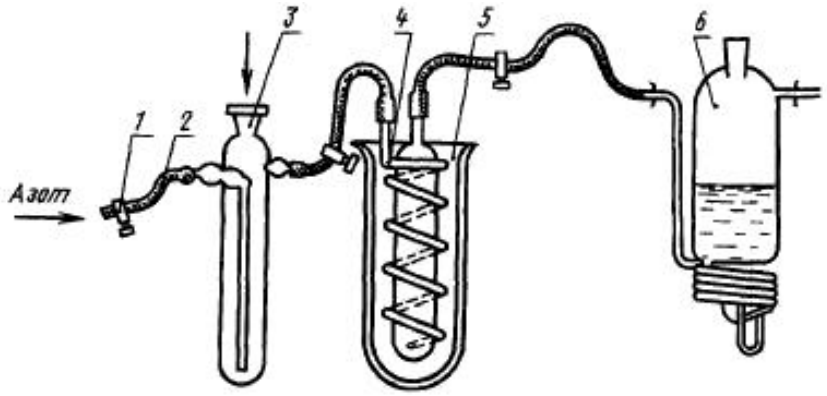


Рис.7. Установка для определения углерода диоксида
1 – зажим, 2 – резиновая трубка, 3 – испаритель,
4 – змеевиковый конденсатор, 5 – сосуд Дьюара с
жидким кислородом, 6 – абсорбер

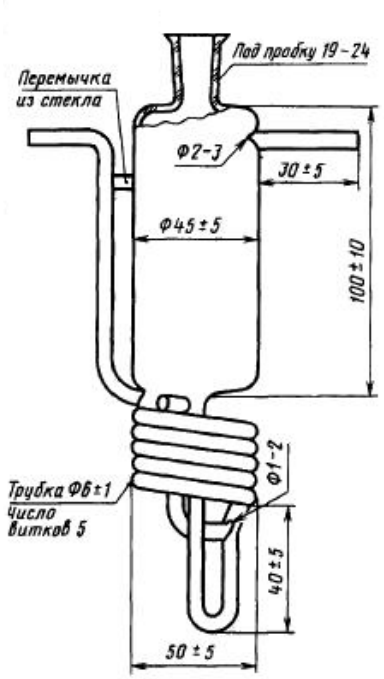


Рис.8. Абсорбер
Все размеры указаны в миллиметрах

Пробу испытуемого кислорода медицинского жидкого испаряют в течение 1,5–2 ч. При этом конденсатор должен быть полностью погружён в кислород жидкий. Углерода диоксид из пробы испытуемого кислорода медицинского жидкого испаряется и затем вымораживается в конденсаторе.

После испарения всей жидкости испаритель отогревают до комнатной температуры и, открыв зажим, продувают установку слабым током азота в течение 4–5 мин. Затем, не изменяя скорости тока азота, присоединяют к конденсатору абсорбер, в который предварительно помещают 20 мл 0,005 М раствора бария гидроксида (абсорбер можно заменить тремя склянками для промывания газов, каждая из которых содержит по 20 мл того же раствора).

Не прекращая тока азота, медленно вынимают конденсатор из сосуда Дьюара, отогревают его до комнатной температуры и дополнительно продувают установку азотом в течение 5–8 мин.

После этого раствор в абсорбере титруют в токе азота 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор - 2–3 капли 0,1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание углерода диоксида (X) в мл/л кислорода медицинского жидкого вычисляют по формуле:

$$X = 0{,}12 \times 4 \times (V - V_1),$$

где: V – объём 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

V_1 – объём 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование остатка 0,005 М раствора бария гидроксида в абсорбере, в миллилитрах;

0,12 – объём углерода диоксида, эквивалентный 1 мл 0,005 М раствора бария гидроксида, в миллилитрах;

4 – коэффициент пересчёта результатов анализа на 1 л кислорода медицинского жидкого, равный 1000:250.

За результат анализа принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, относительное расхождение между которыми не превышает 10 %.

Метод 2. Определение проводят методом ИК-спектрометрии.

Кювету, прозрачную для инфракрасного излучения, с длиной оптического пути 100 мм заполняют газом так, как указано в разделе «Газы» ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области».

Измеряют пропускание (оптическую плотность) с помощью инфракрасного анализатора, используя избирательный для углерода диоксида оптический светофильтр.

Примечания. 1. Для калибровки нуля прибора используют азот газообразный особой чистоты (с объемной долей азота не менее 99,999 и объемной долей кислорода не более 0,0005).

2. Для линеаризации и калибровки шкалы используют поверочную газовую смесь (эталонный газ) с содержанием диоксида углерода в диапазоне 80 – 100 %.

3. Прибор в автоматическом режиме определяет долю содержания диоксида углерода.

Масло. В сухую обезжиренную колбу вливают 1000 мл кислорода медицинского жидкого. Медленно испаряют кислород и отогревают колбу до комнатной температуры. Вливают в колбу последовательно 2 мл эфира и 2 мл уксусной кислоты ледяной. Смывают масло со дна и стенок колбы эфиром и выливают полученный раствор в пробирку для анализа. К раствору в пробирке прибавляют 5 мл воды. Через 5 мин сравнивают полученный раствор с водой.

Испытуемый раствор должен оставаться прозрачным по сравнению с водой.

Углерода монооксид. Не более 0,0005%. Определение проводят при помощи установки для испарения пробы жидкого кислорода (рис.9).

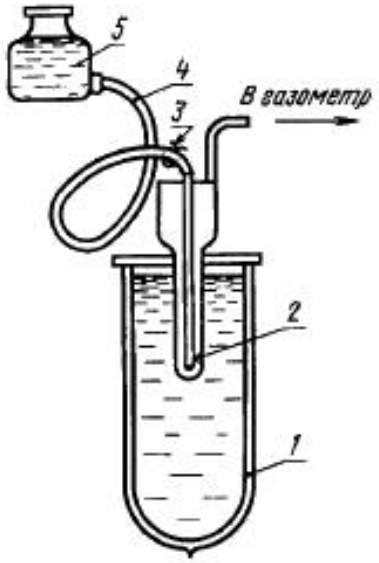


Рис.9. Установка для испарения пробы жидкого кислорода
1 – сосуд Дьюара, 2 – пробоотборник, 3 – зажим,
4 – резиновая трубка, 5 – уравнительная склянка

В охлаждённый пробоотборник (рис.4) отбирают около 7 – 8 мл кислорода медицинского жидкого. К пробоотборнику присоединяют уравнительную склянку установки для испарения пробы жидкого кислорода с насыщенным раствором натрия хлорида. Закрыв зажим, испаряют пробу кислорода медицинского жидкого в газометр, наполненный насыщенным раствором натрия хлорида. После полного испарения пробы кислорода медицинского жидкого открывают зажимы и вытесняют с помощью уравнительной склянки остаток газа из пробоотборника в газометр насыщенным раствором натрия хлорида.

Через 30 мин из газометра отбирают кислород для проведения анализа. Для вытеснения остатка газов в газометр вместо насыщенного раствора натрия хлорида можно использовать чистый газообразный азот. При этом пробоотборник продувают азотом в количестве не более 100 мл.

Анализ проводят в склянке для промывания газов. 2000 $см^3$ кислорода пропускают в течение 30–35 мин через склянку, содержащую 100 мл слабо нагретого 5 % аммиачного раствора серебра нитрата. Объём пропущенного

кислорода измеряют с помощью газометра или прибора для отбора проб газа, присоединённого к склянке на выходе газа.

Раствор должен оставаться бесцветным и прозрачным.

Газообразные кислоты и основания. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода монооксид».

В три пронумерованные склянки для промывания газов наливают по 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, и добавляют в каждую из них по 3-4 капли 0,2 % раствора метилового красного в спирте 60 %. Затем прибавляют к раствору в склянке № 2 0,2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 0,037 %, а к раствору в склянке № 3 – 0,4 мл той же кислоты.

Через раствор в склянке № 2 пропускают 2000 $см^3$ кислорода в течение 30-35 мин.

Розовая окраска раствора в склянке № 2 должна сохраняться, в отличие от раствора в склянке № 1, окрашенного в жёлтый цвет, и должна быть не интенсивнее розовой окраски раствора в склянке № 3.

Озон и другие газы-окислители. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода монооксид».

2000 $см^3$ кислорода пропускают в течение 30-35 мин через склянку для промывания газов, содержащую 100 мл свежеприготовленного раствора крахмала с калия йодидом и одну каплю уксусной кислоты ледяной.

Полученный раствор должен оставаться бесцветным.

Вода и механические примеси. Определение проводят в пробе кислорода медицинского жидкого, отобранной для определения масла. После испарения 1000 мл кислорода медицинского жидкого колбу отогревают до комнатной температуры и осматривают внутреннюю поверхность колбы. На ней не должно наблюдаться твёрдых частиц и капель воды.

Количественное определение. Объёмная доля кислорода должна быть не менее 99,5 %.Анализ проводят при помощи установки для отбора жидкого кислорода (рис.1) и измерительного аппарата типа АК-М1 (рис.10).

Аммиачный раствор аммония хлорида. 750 г аммония хлорида растворяют в 1000 мл воды и прибавляют 1000 мл раствора аммиака.

Цилиндрическую часть поглотительной пипетки заполняют медными спиралями и закрывают пробкой. После этого в пипетку и уравнительную склянку заливают аммиачный раствор аммония хлорида.

Кран бюретки смазывают тонким слоем технического вазелина или вакуумной смазкой и соединяют отдельные части прибора резиновыми трубками. Затем проверяют прибор на герметичность по постоянству уровня жидкости в бюретке при закрытом кране и нижнем положении уравнительной склянки.

Перед проведением анализа заполняют аммиачным раствором цилиндрическую часть пипетки с капиллярной трубкой, капиллярную трубку *5*, бюретку, проходы и капиллярные отростки крана.

250 мл кислорода медицинского жидкого вливают в колбу установки для отбора жидкого кислорода (рис.1). Колба помещена в ящик со шлаковой ватой, охлаждённой жидким кислородом. Колбу закрывают пробкой с двумя отводными трубками. К короткой трубке с зажимом присоединяют через редуктор баллон с азотом газообразным. К длинной трубке при открытом зажиме присоединяют изготовленный из трубы МЗ-М–3×0,5 и длиной 500 мм змеевиковый испаритель. Испаритель погружён в сосуд с водой, нагретой до 50–60 ºС. Прикрывая зажим, регулируют скорость поступления кислорода медицинского жидкого в испаритель. Через 1–2 мин присоединяют свободный конец испарителя к прибору для анализа и отбирают в бюретку прибора чуть больше 100 мл газообразного кислорода. При этом уровень жидкости в бюретке должен опуститься ниже нулевого деления. После отбора пробы кран бюретки закрывают.

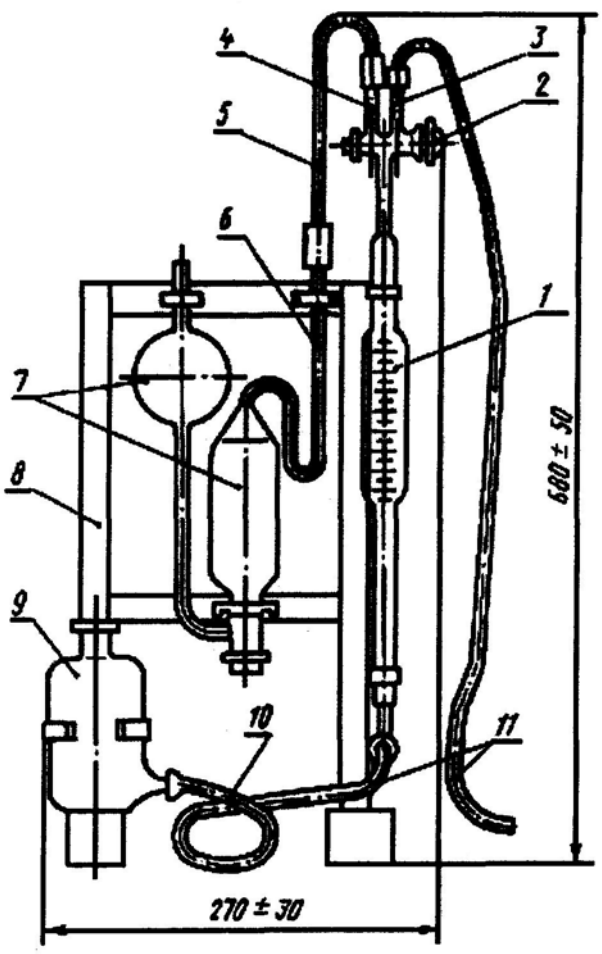


Рис.10. Измерительный аппарат для анализа кислорода типа АК-М1
Размеры указаны в миллиметрах
1 – бюретка, 2 – двухходовой кран, 3,4 – отростки крана,
5,6 – капиллярные стеклянные трубки, 7 – поглотительный пипетка
с капиллярной трубкой, 8 – штатив, 9 – уравнительная склянка,
10,11 – резиновые трубки

Для приведения объема кислорода в бюретке к атмосферному давлению устанавливают уровень аммиачного раствора аммония хлорида в уравнительной склянке против нулевого деления бюретки. Пережимают резиновую трубку 10 и быстрым поворотом крана выпускают из бюретки избыток кислорода в атмосферу. Затем поворотом крана соединяют бюретку с пипеткой и, поднимая уравнительную склянку, вытесняют весь кислород из бюретки в цилиндрическую часть пипетки. После заполнения раствором капиллярной трубки пипетки кран закрывают.

Для лучшего поглощения кислорода прибор осторожно встряхивают. Через 2-3 мин поглощение кислорода обычно заканчивается. Поворотом

крана соединяют бюретку с пипеткой и, медленно опуская уравнительную склянку, переводят в бюретку непоглощенный остаток пробы. Как только аммиачный раствор начинает поступать в бюретку, кран закрывают. Кислород в бюретке приводят к атмосферному давлению, устанавливая на одной высоте уровни жидкости в бюретке и уравнительной склянке. Через 1-2 мин измеряют объем остаточных газов в бюретке, выжидая, пока жидкость стечет со стенок бюретки.

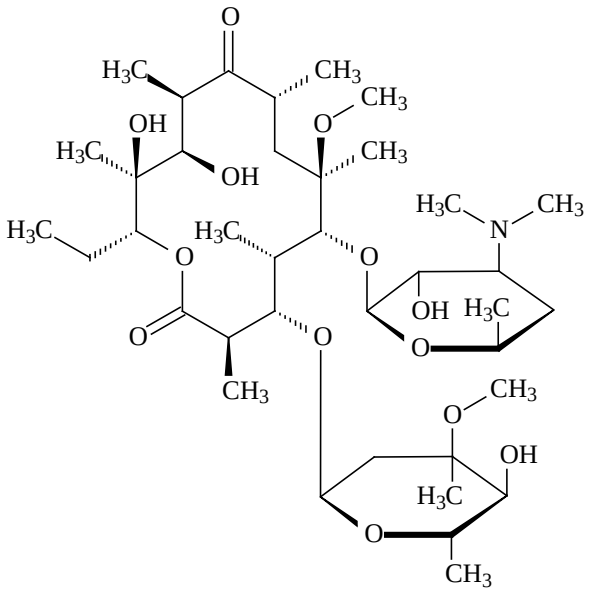
Снимают показания на шкале бюретки. Деление, соответствующее уровню жидкости в бюретке, показывает объемную долю кислорода в процентах в испытуемом кислороде.

Поглощение кислорода повторяют. За результат анализа принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, абсолютное расхождение между которыми не превышает 0,05 %.

Хранение. В защищённом от воздействия солнечных лучей месте, вдали от огня и источников нагрева при температуре от минус 50 до + 50 °С.

Кларитромицин	**ФС.2.1.0108.18**
Кларитромицин	
Clarithromycinum	**Вводится впервые**

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-Дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ М. м. 748,0

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим или растворим в метиленхлориде, растворим в ацетоне, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кларитромицина.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца кларитромицина (раздел «Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Растворяют 3 мг кларитромицина в 2 мл ацетона и прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Должно появиться оранжевое окрашивание, быстро переходящее в красное.

Удельное вращение. От –94 до –102 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 8,0 до 10,0 (0,2 % суспензия в смеси метанол – вода 1:19, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 1 сут.

Растворитель. Ацетонитрил – вода 1:1.

Подвижная фаза А (ПФА). Водный раствор калия дигидрофосфата в концентрации 4,76 г/л, доведённый до pH 4,4 фосфорной кислотой разведённой 10 % или раствором калия гидроксида 45 г/л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Растворяют 75,0 мг субстанции в 25 мл ацетонитрила, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. Растворяют 75,0 мг стандартного образца кларитромицина в 25 мл ацетонитрила, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5,0 мл раствора сравнения А доводят до 100,0 мл растворителем.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения Б доводят до 10,0 мл растворителем.

Раствор сравнения Г. Растворяют 15,0 мг стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей в 5,0 мл ацетонитрила и доводят объём водой до 10,0 мл.

Контрольный раствор. Растворитель.

Примечание:

– примесь А: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 124412-58-4;

– примесь В: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13,14-гептаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 299409-85-1;

– примесь С: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-06-9;

– примесь D: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-

3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 101666-68-6;

– примесь E: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,13-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 81103-14-2;

– примесь F: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,12-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 128940-83-0;

– примесь G: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-44-9;

– примесь H: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 127140-69-6;

– примесь I: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 118058-74-5;

– примесь J: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-тригидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 13127-18-9;

– примесь K: (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-3,15-диоксабицикло[10.2.1]пентадека-11,13-диен-4-он, CAS 127157-35-1;

– примесь L: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-05-8;

– примесь M: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(гидроксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-43-8;

– примесь N: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадец-11-ен-2,10-дион, CAS 144604-03-5;

– примесь O: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127252-80-6;

– примесь P: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3,4-ди-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,14-диэтил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 123967-58-8.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см заполненная октадецилсилилсиликагелем для хроматографии, размер частиц 3,5 мкм;
Температура колонки	40 °C;
Скорость потока	1,1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–32	75→40	25→60	Линейный градиент

32–34	40	60	Изократический
34–35	40→5	60→25	Линейный градиент
35–45	75	25	Изократический

Последовательно хроматографируют контрольный раствор, испытуемый раствор и растворы сравнения Б, В и Г.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *фактор асимметрии пика* кларитромицина должен быть не более 1,7; на хроматограмме раствора сравнения Г *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика D и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси D и кларитромицина относительно базовой линии должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Г используется для идентификации пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора.

Относительные времена удерживания компонентов. Кларитромицин – 1 (около 11 мин); примесь I – около 0,38; примесь A – около 0,42; примесь J – около 0,63; примесь L – около 0,74; примесь B – около 0,79; примесь M – около 0,81; примесь C – около 0,89; примесь D – около 0,96; примесь N – около 1,15; примесь E – около 1,27; примесь F – около 1,33; примесь P – около 1,35; примесь O – около 1,41; примесь K – около 1,59; примесь G – около 1,72; примесь H – около 1,82.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,27; примесь H – 0,15.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более двух площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 1,0 %), и не

более четырёх таких пиков должны иметь площадь больше 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,4 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 7 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 3,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (менее 0,1 %), а также пики, появляющиеся до примеси I или после примеси H.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 2,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл смеси вода – диоксан 15:85 и доводят до 20 мл этой же смесью. Стандартный раствор в конечной концентрации 5 мкг/мл получают разбавлением 5,0 мл стандартного раствора свинец-иона концентрации 100 мкг/мл смесью вода очищенная – диоксан (15:85) до 100,0 мл.

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-дозы: субстанция, предназначенная для производства лекарственных препаратов для парентерального применения – 2,0 мг активного вещества в 0,5 мл раствора на мышь, внутривенно; субстанция, предназначенная для производства лекарственных препаратов для перорального применения – 30,0 мг активного вещества в 1,0 мл 1 % водного раствора желатина на мышь, внутрижелудочно. Срок наблюдения 72 ч.

***Бактериальные эндотоксины.** Норма должна быть указана в нормативном документе производителя.

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими уточнениями:

последовательно хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения А.

Содержание кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в субстанции в пересчёте на безводное вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца кларитромицина, г;

W – суммарное содержание воды в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце кларитромицина, %.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Кларитромицин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	**ФС.3.1.0054.18**
Кларитромицин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	
Clarithromycini granulae pro suspensione ad usum peroralem	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кларитромицин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы», ОФС «Суспензии» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 %от заявленного количества кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Гранулы» и ОФС «Суспензии».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (раздел «Количественное определение»).

Размер гранул. В соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

Седиментационная устойчивость. В соответствии с ОФС «Суспензии» в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Извлекаемый объем. Для гранул в многодозовой упаковке. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 4,0 до 5,4 (1 г препарата встряхивают с 20 мл воды в течение 1 мин, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более суток.

Растворитель 1. Ацетонитрил – вода1:1.

Растворитель 2. 0,1 М раствор калия гидроксида – ацетонитрил 3:2.

0,067 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 11,7 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Подвижная фаза А (ПФА). Раствор калия дигидрофосфата 4,76 г/л, доведённый до pH 4,40±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 % или калия гидроксида раствором 5 %.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Готовят суспензию как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Объем суспензии, эквивалентный 0,4 г кларитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл 0,067 М раствора дикалия гидрофосфата и перемешивают на магнитной мешалке в течение 45 мин. Далее прибавляют 30 мл метанола и перемешивают на магнитной мешалке в течение 60 мин. К полученной смеси прибавляют 0,2 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят объем раствора растворителем 1 до метки, перемешивают и оставляют на 2 мин. Верхний слой раствора помещают в отдельный стеклянный стакан и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 15,0 мл

полученного раствора, доводят объем раствора растворителем 2 до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем 1 до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки.

Контрольный раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4 мл 0,067 М раствора дикалия гидрофосфата, прибавляют 6 мл метанола, 40 мкл фосфорной кислоты концентрированной, доводят объем раствора растворителем 1 до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 15,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора растворителем 2 до метки и перемешивают.

Примечание:

– примесь A: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 124412-58-4;

– примесь B: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13,14-гептаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 299409-85-1;

– примесь C: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-06-9;

– примесь D: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 101666-68-6;

– примесь E: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,13-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 81103-14-2;

– примесь F: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,12-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 128940-83-0;

– примесь G: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-44-9;

– примесь H: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 127140-69-6;

– примесь I: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 118058-74-5;

– примесь L: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-05-8;

– примесь P: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3,4-ди-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,14-диэтил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 123967-58-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм;
Температура колонки	40 °C;
Скорость потока	1,1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объём пробы	30 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–4	75	25	Изократический
4–39	75→45	25→55	Линейный градиент
39–43	45	55	Изократический
43–46	45→75	55→25	Линейный градиент
46–60	75	25	Изократический

Последовательно хроматографируют контрольный раствор, испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии пика* (A_S) кларитромицина должен быть не более 1,7.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси D и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси D и кларитромицина относительно базовой линии должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания компонентов. Кларитромицин – 1; примесь I – около 0,51; примесь A – около 0,56; примесь L – около 0,83; примесь B – около 0,87; примесь C – около 0,94; примесь D – около 0,98; примесь E – около 1,19; примесь F – около 1,23; примесь P – около 1,25; примесь G – около 1,49; примесь H – около 1,76.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,27; примесь H – 0,15.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси I не должна превышать двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %), и площади не более четырёх таких пиков могут превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0,4 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, за исключением примеси I, не должна более чем в 3,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

Не учитывают пики контрольного раствора, пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %), а также пики, появляющиеся до примеси I и после примеси H.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1 г (точная навеска) препарата сушат при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

0,067 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 11,7 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

0,067 М раствор калия дигидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,12 г калия дигидрофосфата, растворяют в

900 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Подвижная фаза (ПФ). В конической колбе вместимостью 1 л смешивают 550 мл метанола и 450 мл 0,067 М раствор калия дигидрофосфата, охлаждают до комнатной температуры и доводят значение pH раствора до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

Испытуемый раствор. Готовят суспензию как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и определяют ее плотность в соответствии с ОФС «Плотность», метод 1. Точную навеску суспензии, эквивалентную 1 г кларитромицина, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л с помощью 330 мл 0,067 М раствора дикалия гидрофосфата и встряхивают в течение 45 мин. Далее прибавляют 300 мл метанола, встряхивают в течение 60 мин, доводят объем суспензии метанолом до метки и перемешивают. Суспензию помещают на 30 мин в ультразвуковую баню и после охлаждения до комнатной температуры перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мл полученной суспензии, доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор стандартного образца кларитромицина. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца кларитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл ирастворяют в 20 мл метанола при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Срок годности испытуемого раствора и раствора стандартного образца кларитромицина 48 часов.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;

Объём пробы 50 мкл.

Хроматографируют раствор стандартного образца кларитромицина и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика кларитромицина должно быть не более 2 %;

– *фактор асимметрии пика* (A_S) кларитромицина должен быть от 0,8 до 2,0.

Содержание кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot \rho \cdot 1000 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot \rho \cdot P \cdot 20}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина;

a_1 – навеска суспензии, взятая для приготовления испытуемого раствора, г;

a_0 – навеска стандартного образца кларитромицина, мг;

ρ – плотность восстановленной суспензии, г/см^3;

P – содержание кларитромицина в стандартном образце кларитромицина, %;

L – заявленное количество кларитромицина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Кларитромицин, капсулы	**ФС.3.1.0055.18**
Кларитромицин, капсулы	
Clarithromycini capsulae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кларитромицин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б)(раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях количественного определения.

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	ацетатный буферный раствор pH 5,0;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;

Время растворения: 30 мин.

Ацетатный буферный раствор pH 5,0. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 13,6 г натрия ацетата и растворяют в 900 мл воды. Доводят pH полученного раствора уксусной кислотой ледяной до значения 5,00 ± 0,05 и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят ПФ до концентрации кларитромицина около 0,13 мг/мл.

Последовательно хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца кларитромицина (Б).

Количество кларитромицина, перешедшее в раствор в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 900 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 4{,}5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б);

a_0 – навеска стандартного образца кларитромицина, мг;

P – содержание кларитромицина в стандартном образце кларитромицина, %;

L – заявленное содержание кларитромицинав одной капсуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$.

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более суток.

Растворитель. Ацетонитрил – вода 1:1.

Подвижная фаза А (ПФА). Раствор калия дигидрофосфата 4,76 г/л, доведённый до значения pH 4,40±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 % или калия гидроксида раствором 5 %.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Навеску содержимого капсул, эквивалентную около 75,0 мг кларитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки.

Контрольный раствор. Растворитель.

Примечание:

– примесь А: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 124412-58-4;

– примесь В: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13,14-гептаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 299409-85-1;

– примесь С: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-

рибо-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-06-9;

– примесь D: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 101666-68-6;

– примесь E: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,13-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 81103-14-2;

– примесь F: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,12-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 128940-83-0;

– примесь G: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-44-9;

– примесь H: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 127140-69-6;

– примесь I: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 118058-74-5;

– примесь J: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-тригидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 13127-18-9;

– примесь K: (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-3,15-диоксабицикло[10.2.1]пентадека-11,13-диен-4-он, CAS 127157-35-1;

– примесь L: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-

тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-05-8;

– примесь M: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(гидроксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-43-8;

– примесь N: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадец-11-ен-2,10-дион, CAS 144604-03-5;

– примесь O: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127252-80-6;

– примесь P: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3,4-ди-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,14-диэтил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 123967-58-8.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 3,5 мкм;
Температура колонки	40 °C;
Скорость потока	1,1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–32	75→40	25→60	Линейный градиент
32–34	40	60	Изократический
34–36	40→75	60→25	Линейный градиент
36–42	75	25	Изократический

Последовательно хроматографируют контрольный раствор, испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *фактор асимметрии пика* (A_S) кларитромицина должен быть не более 1,7.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси D и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси D и кларитромицина относительно базовой линии должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания компонентов. Кларитромицин – 1 (около 11 мин); примесь I – около 0,38; примесь A – около 0,42; примесь J – около 0,63; примесь L – около 0,74; примесь B – около 0,79; примесь M – около 0,81; примесь C – около 0,89; примесь D – около 0,96; примесь N – около 1,15; примесь E – около 1,27; примесь F – около 1,33; примесь P – около 1,35; примесь O – около 1,41; примесь K – около 1,59; примесь G – около 1,72; примесь H – около 1,82.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,27; примесь H – 0,15.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %), и площади не более четырёх таких пиков могут превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,4 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 7 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 3,5 %).

Не учитывают пики контрольного раствора, пики площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %), а также пики, появляющиеся до примеси I и после примеси H.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Потеря в массе при высушивании. Не более 6,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г (точная навеска) тщательно растертого содержимого капсул сушат при температуре 105 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

0,067 М фосфатный буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,12 г калия фосфата однозамещенного, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Смешивают 650 мл метанола и 350 мл 0,067 М фосфатного буферного раствора, охлаждают до комнатной температуры и доводят значение pH раствора до 4,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, эквивалентную около 0,25 г кларитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером

пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца кларитромицина (А). Около 62,5 мг (точная навеска) стандартного образца кларитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца кларитромицина (Б). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина (А) и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 12,5 мг стандартного образца примеси Е кларитромицина, растворяют в 10 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, добавляют 5,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина (А) и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца кларитромицина (Б) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками кларитромицина и примеси Е кларитромицина должно быть не менее 2.

На хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика кларитромицина должно быть не более 2 %.

Содержание кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 10 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 4}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б);

a_1 – навеска содержимого капсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кларитромицина, мг;

P – содержание кларитромицина в стандартном образце кларитромицина, %;

G – средняя масса содержимого капсулы, мг;

L – заявленное содержание кларитромицина в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кларитромицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий **ФС.3.1.0056.18**

Кларитромицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Clarithromycini lyophilisatum pro solutione infusionali **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кларитромицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в одном флаконе.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лиофилизаты».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б) (раздел «Количественное определение»).

Время растворения. Не более 5 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют воду для инъекций из расчета 10 мл на каждые 0,5 г кларитромицина и непрерывно встряхивают до полного растворения.

Прозрачность раствора. Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,0 до 7,0 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более суток.

Растворитель. Ацетонитрил – вода 1:1.

Подвижная фаза А (ПФА). Раствор калия дигидрофосфата 4,76 г/л, доведённый до значения pH 4,40±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 % или калия гидроксида раствором 5 %.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Навеску содержимого флаконов, эквивалентную около 75,0 мг кларитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл воды и если необходимо обрабатывают ультразвуком до полного растворения. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки.

Контрольный раствор. Растворитель.

Примечание:

– примесь A: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 124412-58-4;

– примесь B: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13,14-гептаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 299409-85-1;

– примесь C: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-06-9;

– примесь D: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 101666-68-6;

– примесь E: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,13-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 81103-14-2;

– примесь F: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,12-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 128940-83-0;

– примесь G: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-

(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-44-9;

– примесь H: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 127140-69-6;

– примесь I: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 118058-74-5;

– примесь J: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-тригидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 13127-18-9;

– примесь K: (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-3,15-диоксабицикло[10.2.1]пентадека-11,13-диен-4-он, CAS 127157-35-1;

– примесь L: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-05-8;

– примесь M: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(гидроксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-43-8;

– примесь N: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадец-11-ен-2,10-дион, CAS 144604-03-5;

– примесь O: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127252-80-6;

– примесь P: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3,4-ди-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,14-диэтил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 123967-58-8.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–32	75→40	25→60	Линейный градиент
32–34	40	60	Изократический
34–36	40→75	60→25	Линейный градиент
36–42	75	25	Изократический

Последовательно хроматографируют контрольный раствор, испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *фактор асимметрии пика* (A_S) кларитромицина должен быть не более 1,7.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси D и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси D и кларитромицина относительно базовой линии должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания компонентов. Кларитромицин – 1 (около 11 мин); примесь I – около 0,38; примесь A – около 0,42; примесь J – около 0,63; примесь L – около 0,74; примесь B – около 0,79; примесь M – около 0,81; примесь C – около 0,89; примесь D – около 0,96; примесь N – около 1,15;

примесь E – около 1,27; примесь F – около 1,33; примесь P – около 1,35; примесь O – около 1,41; примесь K – около 1,59; примесь G – около 1,72; примесь H – около 1,82.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,27; примесь H – 0,15.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %), и площади не более четырёх таких пиков могут превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,4 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 7 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 3,5 %).

Не учитывают пики контрольного раствора, пики площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %), а также пики, появляющиеся до примеси I и после примеси H.

Вода. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг кларитромицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Аномальная токсичность. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 2 мг кларитромицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

0,067 М фосфатный буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,12 г калия фосфата однозамещенного, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Смешивают 600 мл метанола и 400 мл 0,067 М фосфатный буферного раствора, охлаждают до комнатной температуры и доводят значение pH раствора до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого флаконов, эквивалентную около 0,5 г кларитромицина, растворяют в 10 мл воды и количественно переносят водой в мерную колбу вместимостью 250 мл. Прибавляют 25 мл метанола, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца кларитромицина (А). Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца кларитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл метанола при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца кларитромицина (Б). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина (А), доводят объем раствора ПФдо метки и перемешивают.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси Е кларитромицина, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина (А), после растворения доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца кларитромицина (Б) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками кларитромицина и примеси Е кларитромицина должно быть не менее 2.

На хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика кларитромицина должно быть не более 2 %.

Содержание кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в одном флаконе в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot 50 \cdot 10 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б);

a_1 – навеска содержимого флаконов, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кларитромицина, мг;

P – содержание кларитромицина в стандартном образце кларитромицина, %;

G – средняя масса содержимого флакона, мг;

L – заявленное содержание кларитромицина в одном флаконе, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Кларитромицин, таблетки **ФС.3.1.0057.18**

Кларитромицин,таблетки

Clarithromycini tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кларитромицин, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой и таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$.

Описание.Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б) (раздел «Количественное определение»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более суток.

Растворитель. Ацетонитрил – вода 1:1.

Подвижная фаза А (ПФА). Раствор калия дигидрофосфата 4,76 г/л, доведённый до значения pH 4,4±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 % или калия гидроксида раствором 5 %.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 75,0 мг кларитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг стандартного образца кларитромицина для идентификации примесей, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки.

Контрольный раствор. Растворитель.

Примечание:

– примесь А: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-3-(гидроксиметил)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 124412-58-4;

– примесь В: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13,14-гептаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-

(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 299409-85-1;

– примесь C: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-06-9;

– примесь D: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 101666-68-6;

– примесь E: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,13-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 81103-14-2;

– примесь F: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7,12-диметокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 128940-83-0;

– примесь G: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-44-9;

– примесь H: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 127140-69-6;

– примесь I: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 118058-74-5;

– примесь J: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-тригидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 13127-18-9;

– примесь K: (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-

гексопиранозил]окси}-2-этил-3,15-диоксабицикло[10.2.1]пентадека-11,13-диен-4-он, CAS 127157-35-1;

– примесь L: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-10-(гидроксиимино)-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127253-05-8;

– примесь M: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*E*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(гидроксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127182-43-8;

– примесь N: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-13-гидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадец-11-ен-2,10-дион, CAS 144604-03-5;

– примесь O: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,10*Z*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-10-(метоксиимино)-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2-он, CAS 127252-80-6;

– примесь P: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-12,13-дигидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3,4-ди-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-5,7,9,11,13-пентаметил-7-метокси-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,14-диэтил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 123967-58-8.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 3,5 мкм;
Температура колонки	40 °C;
Скорость потока	1,1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–32	75→40	25→60	Линейный градиент
32–34	40	60	Изократический

34–36	40→75	60→25	Линейный градиент
36–42	75	25	Изократический

Последовательно хроматографируют контрольный раствор, испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *фактор асимметрии пика* (A_S) кларитромицина должен быть не более 1,7.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси D и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси D и кларитромицина относительно базовой линии должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания компонентов. Кларитромицин – 1 (около 11 мин); примесь I – около 0,38; примесь A – около 0,42; примесь J – около 0,63; примесь L – около 0,74; примесь B – около 0,79; примесь M – около 0,81; примесь C – около 0,89; примесь D – около 0,96; примесь N – около 1,15; примесь E – около 1,27; примесь F – около 1,33; примесь P – около 1,35; примесь O – около 1,41; примесь K – около 1,59; примесь G – около 1,72; примесь H – около 1,82.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,27; примесь H – 0,15.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более

1,0 %), и площади не более четырёх таких пиков могут превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (0,4 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 7 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 3,5 %).

Не учитывают пики контрольного раствора, пики площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %), а также пики, появляющиеся до примеси I и после примеси H.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Потеря в массе при высушивании. Не более 6,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г (точная навеска) тщательно растертых таблеток сушат при температуре 105 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

0,067 М фосфатный буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,12 г калия фосфата однозамещенного, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Смешивают 650 мл метанола и 350 мл 0,067 М фосфатный буферного раствора, охлаждают до комнатной температуры и доводят значение pH раствора до 4,0±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,25 г кларитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной

температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца кларитромицина (А). Около 62,5 мг (точная навеска) стандартного образца кларитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца кларитромицина (Б). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина (А) и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 12,5 мг стандартного образца примеси Е кларитромицина, растворяют в 10 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, добавляют 5,0 мл раствора стандартного образца кларитромицина (А) и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца кларитромицина (Б) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками кларитромицина и примеси Е кларитромицина должно быть не менее 2.

На хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика кларитромицина должно быть не более 2 %.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание кларитромицина $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 10 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 4}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика кларитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца кларитромицина (Б);

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца кларитромицина, мг;

P – содержание кларитромицина в стандартном образце кларитромицина, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное содержание кларитромицина в одной таблетке, мг.

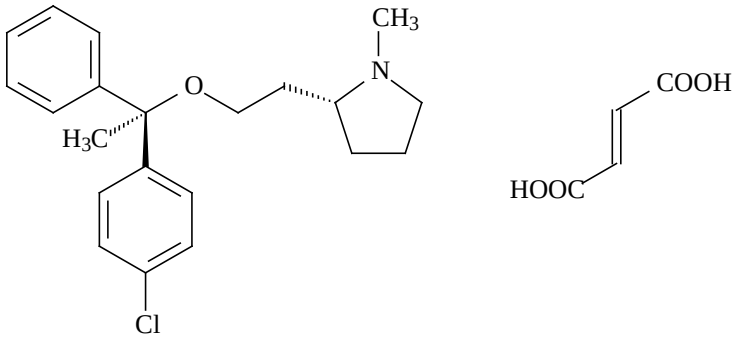
Хранение. В защищенном от света месте.

Клемастина фумарат **ФС.2.1.0109.18**

Клемастин

Clemastini fumaras **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0243-07**

(2*R*)-1-Метил-2-{2-[(1*R*)-1-фенил-1-(4-хлорфенил)этокси]этил}пирролидина (2*E*)-бут-2-ендиоат (1:1)



$C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ М.м. 460,0

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% клемастина фумарата $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в спирте 70 %, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клемастина фумарата.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Вода – муравьиная кислота – диизопропиловый эфир 4:20:56.

Испытуемый раствор. 40 мг субстанции растворяют в 2,0 мл спирта 70 %.

Раствор сравнения. 50 мг фумаровой кислоты растворяют в 10,0 мл спирта 96 %.

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и раствора сравнения (25 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100 – 105 °С в течение 30 мин и опрыскивают 1,6 % водным раствором калия перманганата, высушивают на воздухе.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,2 до 4,2 (1 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 10 мл воды, ОФС «Ионометрия»).

Удельное вращение. От +15,0 до +18,0 в пересчете на сухое вещество (1% раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфатный буферный раствор pH 7,1.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Фосфатный буферный раствор pH 7,1 – ацетонитрил 40:60.

Фосфатный буферный раствор pH 7,1. К 19 мл 13,8 % раствора натрия дигидрофосфата моногидрата прибавляют 68 мл 8,9 % раствора динатрия гидрофосфата дигидрата и 913 мл воды.

Смесь растворителей. Вода – ацетонитрил 80:20.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл смеси растворителей и доводят объем раствора смесью растворителей до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Содержимое флакона стандартного образца клемастина для проверки пригодности системы, содержащего примесь B, растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Примечание. Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, эндкепированный аморфный органокремниевый полимер с привитыми полярными октадецилсилильными группами (С18), 3,5 мкм
Температура колонки	35 °С
Скорость потока	0,8 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм
Объём пробы	90 мкл
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0 – 3	45	55	Изократический
3 – 23	45→5	55→95	Линейный градиент
23 – 26	5	95	Изократический
26 – 30	5→45	95→55	Линейный градиент

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками клемастина и примеси В должно быть не менее 2,0.

Идентификация примесей. Хроматограмма поставляемая со *стандартным образцом клемастина для проверки пригодности системы* и хроматограмма раствора сравнения Б используются для идентификации пика примеси В.

Относительные времена удерживания соединений. Клемастин – 1 (около 17 мин); фумаровая кислота – около 0,1; примесь В – около 0,9.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot 0{,}1\ \%}{S_0}$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения А.

Допустимое содержание примесей:

- любая единичная – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают примеси, составляющие менее 0,05 % и пик фумаровой кислоты.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС "Остаточные органические растворители".

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 175 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 46,00 мг клемастина фумарата $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

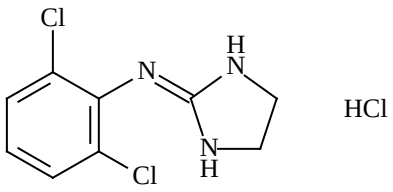
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Клонидина гидрохлорид **ФС.2.1.0110.18**

Клонидин

Clonidini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч. 1, ФС 42-0245-07**

N-(Имидазолидин-2-илиден)-2,6-дихлоранилина гидрохлорид



$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ М.м. 266,55

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клонидина гидрохлорида $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клонидина гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,03 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин

волн от 240 до 300 нм имеет максимумы поглощения при 272 нм и 280 нм и плечо в интервале от 263 нм до 267 нм.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

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

Раствор А. 1,0 мл триэтиламина доводят водой до 1000,0 мл.

Подвижная фаза. Ацетонитрил – раствор А 32 : 68. Доводят pH фосфорной кислотой до 6,9 ± 0,1.

Испытуемый раствор. Около 15 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 60,0 мл ПФ, используя при необходимости ультразвуковую ванну, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения А. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца клонидина гидрохлорида и около 30 мг (точная навеска) стандартного образца 2,6-дихлоранилина (CAS 608-31-1) растворяют в ацетонитриле и доводят объем тем же растворителем до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до 10,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 100,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Примечание. Раствор сравнения А защищают от света и используют свежеприготовленным или хранят при температуре 4 °С в течение 30 сут.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,39 см, октадецилсилил силикагель (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	6,6-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *относительное стандартное отклонение* площадей всех пиков должно быть не более 5,0 % (6 определений). Фактор удерживания (коэффициент емкости, k') для всех пиков должен быть не менее 1,7.

Относительные времена удерживания. Клонидина гидрохлорид – 1, 2,6-дихлоранилин – 3,3.

Допустимое содержание примесей.

Содержание примеси 2,6-дихлоранилина в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0}{S_0 \cdot a_1 \cdot 5}$$

где S_1 – площадь пика 2,6-дихлоранилина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика 2,6-дихлоранилина на хроматограмме раствора сравнения Б;

a_1 – навеска субстанции клонидина гидрохлорида, мг;

a_0 – навеска стандартного образца 2,6-дихлоранилина, мг.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0}{S_0 \cdot a \cdot 5}$$

где S_1 – площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – средняя площадь пика клонидина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции клонидина гидрохлорида, мг;

a_0 – навеска стандартного образца клонидина гидрохлорида, мг.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- примесь 2,6-дихлоранилина – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика клонидина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,04 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % 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 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1215 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 0,5 мл муравьиной кислоты, прибавляют 25 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

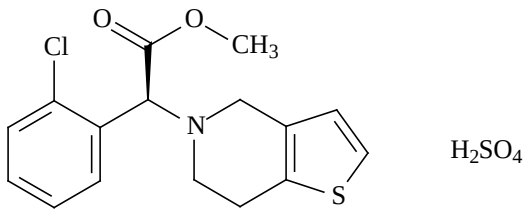
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,66 мг клонидина гидрохлорида $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Клопидогрела сульфат	**ФС.2.1.0111.18**
Клопидогрел	
Clopidogreli sulfas	**Вводится впервые**

Метил[(2*S*)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетата] сульфат (1:1)



H_2SO_4

$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ М.м. 419,9

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клопидогрела сульфата $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок. Проявляет полиморфизм.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, практически нерастворим в циклогексане.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клопидогрела.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец клопидогрела растворяют по отдельности в минимальных объемах этанола безводного, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

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

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции. Требуется замена растворителя после каждого титрования.

Удельное вращение. От +54,0 до +58,0 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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.

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

Подвижная фаза (ПФ). Безводный этанол – гептан 15:85.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25,0 мл безводного этанола и доводят объем раствора гептаном до 50,0 мл.

Раствор сравнения. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела для проверки пригодности системы, содержащий 2*S*-изомер (примесь B) и 2*R*-изомер (примесь C), растворяют в 2,5 мл безводного этанола и прибавляют к нему 2,5 мл гептана.

Примечание.

Примесь B: метил[(2*S*)-(2-хлорфенил)(4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-6-ил)ацетат], CAS 1396841-05-6;

примесь C: метил[(2*R*)-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридин-5-ил)(2-хлорфенил)ацетат], CAS 120202-71-3.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель OJ для хиральных разделений, 10 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,25 от времени удерживания клопидогрела.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения *разрешение* между пиками примесей B и C должно быть не менее 2,0.

Идентификация примесей. Хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу клопидогрела для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма раствора сравнения используются для идентификации пиков примесей B и C.

Относительные времена удерживания соединений. Клопидогрел – 1 (около 18 мин); примесь C – около 0,6; примесь B – около 0,7.

Допустимое содержание примесей. Примесь C – не более 0,5%.

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

Буферный раствор. 0,96 г натрия пентансульфоната моногидрата растворяют в 800 мл воды, доводят pH раствора до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора до 1000 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Метанол – буферный раствор 5:95.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол – ацетонитрил 5:95.

Смесь растворителей. ПФА – ацетонитрил 40:60.

Испытуемый раствор. Около 65 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А растворяют в 25,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения Б. Около 32 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси В и С, растворяют в 3,0 мл смеси растворителей и прибавляют 0,5 мл раствора сравнения А, доводят смесью растворителей до объема 5,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь А: (2*S*)-2-(2-хлорфенил)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридин-5-ил)уксусная кислота, CAS 144457-28-3.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–3	89,5	10,5	Изократический
3–48	89,5→31,5	10,5→68,5	Линейный градиент
48–68	31,5	68,5	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б отношение *максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси В и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси В и пика клопидогрела относительно базовой линии должно быть не менее 10.

Идентификация примесей. Хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу клопидогрела для проверки пригодности хроматографической системы, и хроматограмма раствора сравнения Б используются для идентификации пиков примесей А и В.

Относительные времена удерживания компонентов. Клопидогрел – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,4; примесь В – около 1,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В должна быть не более трехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси А должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей, не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,5 %).

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

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

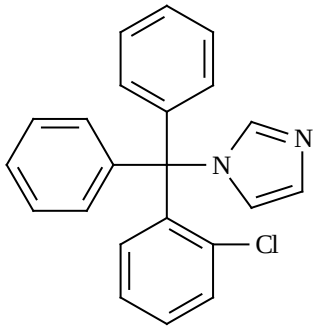
Около 0,16 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл ацетона, 10 мл метанола и 30 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Во время титрования может наблюдаться образование осадка. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,99 мг клопидогрела сульфата $C_{16}H_{18}ClNO_6S_2$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Клотримазол	**ФС.2.1.0112.18**
Клотримазол	
Clotrimazolum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0244-07**

1-[Дифенил(2-хлорфенил)метил]-1*H*-имидазол



$C_{22}H_{17}ClN_2$ М.м. 344,84

Содержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % клотримазола $C_{22}H_{17}ClN_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клотримазола.

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 3 мл серной кислоты концентрированной; раствор имеет светло-желтый цвет. Прибавляют 10 мг ртути(II) оксида и 20 мг натрия нитрита. Смесь выдерживают при периодическом встряхивании; должно появиться оранжевое окрашивание, переходящее в оранжево-коричневое.

Температура плавления. От 141 до 145 ºС (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Подвижная фаза А (ПФА). 1,0 г калия дигидрофосфата и 0,5 г тетрабутиламмония гидросульфата растворяют в воде и доводят тем же растворителем до 1000 мл.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 20,0 мл ацетонитрила и доводят тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. Содержимое флакона стандартного образца клотримазола для идентификации пиков (содержащего примеси A, B и F) растворяют в 1,0 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения В. Около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца субстанции имидазола (примесь D) и около 5,0 мг (точная навеска)

субстанции примеси Е растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и доводят тем де растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до 25,0 мл.

Примечание.

Примесь А: дифенил(2-хлорфенил)метанол, CAS 66774-02-5;

примесь B: 1-[дифенил(4-хлорфенил)метил]-1*H*-имидазол; CAS 23593-71-7;

примесь D: 1*H*-имидазол, CAS 288-32-4;

примесь E: фенил(2-хлорфенил)метанон; CAS 5162-03-8;

примесь F: 1-(трифенилметил)-1*H*-имидазол, CAS 15469-97-3.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, сферический эндкепированный октилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–3	75	25	Изократический
3–25	75 → 20	25 → 80	Линейный градиент
25–30	20	80	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

– *разрешение (R)* между пиками примеси F и клотримазола должно быть не менее 1,5;

– полученная хроматограмма должна быть аналогична предоставленной хроматограмме раствора стандартного образца клотримазола для идентификации пиков.

Относительные времена удерживания компонентов. Клотримазол – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,1; примесь F – около 0,9; примесь B – около 1,1; примесь E – около 1,5; примесь A – около 1,8.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения A (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси B должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения A (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси D должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения B (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси E должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения B (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси F должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения A (не более 0,1 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения A (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения A (не более 0,5 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в 80 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл нафтолбензеина раствора 0,2 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,48 мг клотримазола $C_{22}H_{17}ClN_2$.

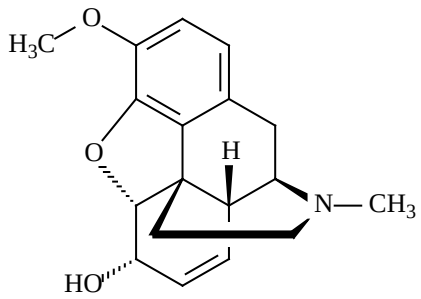
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Кодеин **ФС.2.1.0113.18**

Кодеин

Codeinum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0246-07**

7,8-Дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ол, моногидрат



$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ М. м. 317,38

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кодеина $C_{18}H_{21}NO_3$ в пересчете на сухое вещество**.**

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

Растворимость. Растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кодеина.

2. Спектрофотометрия. 0,01 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, прибавляют 10 мл 1 М раствора

натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора субстанции в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь только один максимум поглощения при 284 нм.

3. Качественная реакция. К 0,01 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и 0,05 мл 1,3 % раствора железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане; должно появиться синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл азотной кислоты концентрированной; раствор должен стать красным.

***Прозрачность раствора**. Раствор 50 мг субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Температура плавления. От 155 до 159 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Удельное вращение. От –142 до –146 в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза (ПФ). К 1,08 г натрия октансульфоната прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной и 250 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции и около 0,1 г (точная навеска) натрия октансульфоната растворяют в 5,0 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А кодеина растворяют в 3,0 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 5,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Г. Доводят 0,5 мл испытуемого раствора до 5,0 мл раствором сравнения А.

Примечание.

Примесь А: 7,8-дидегидро-17-метил-3,6α-диметокси-4,5α-эпоксиморфинан, CAS 2859-16-7;

примесь В: 7,8-дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-3,6α-диол, CAS 57-27-2;

примесь С: 7,7',8,8'-тетрадегидро-17,17'-диметил-3,3'-диметокси-4,5α:4',5'α-диэпокси-2,2'-биморфинан-6α,6'α-диол, CAS 121395-47-9;

примесь D: 2-[(6α-гидрокси-7,8-дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-3-ил)окси]-7,8-дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ол, ChemSpider ID 58781023;

примесь Е: 7,8-дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α,10-диол, CAS 1777-89-5.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октилсилил силикагель эндкепированный (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 245 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	10-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б, В и Г.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г *разрешение (R)* между пиками кодеина и примеси А должно быть не менее 3,0. На хроматограмме раствора сравнения В *относительное стандартное отклонение* площади пика кодеина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Относительные времена удерживания соединений. Кодеин – 1 (около 6 мин); примесь B – около 0,6; E – около 0,7; примесь A – около 2,0; примесь C – около 2,3; примесь D – около 3,6.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания примеси C площадь пика умножают на соответствующий поправочный коэффициент – 0,25.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси A) не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

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

Потеря в массе при высушивании. От 4,0 до 6,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,8 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). 72 мг субстанции переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 0,5 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. Доводят объем водой для инъекций до метки и перемешивают. Используют ЛАЛ-реактив с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор – 50 мкл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,94 мг кодеина $C_{18}H_{21}NO_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºС.

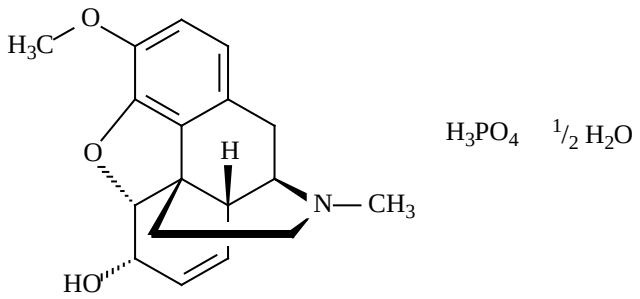
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Кодеина фосфат **ФС.2.1.0114.18**

Кодеин

Codeini phosphas **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0247-07**

7,8-Дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ола фосфат (1:1) гемигидрат



$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot {}^1/_2\ H_2O$ М.м. 406,5

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,5 % кодеина фосфата $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$ в пересчете на сухое вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. 0,2 г субстанции растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл 20 % раствора натрия гидроксида и вызывают кристаллизацию потиранием стеклянной палочкой о стенки пробирки при

охлаждении в ледяной бане. Фильтруют, промывают осадок водой и сушат при температуре от 100 до 105 ºС. Инфракрасный спектр остатка, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кодеина фосфата.

2. Спектрофотометрия. 0,04 г субстанции растворяют в воде и доводят объём водой до 100,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 25 мл воды, 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в интервале длин волн от 250 до 350 нм должен иметь только один максимум поглощения при 284 нм.

3. Качественная реакция. К 0,01 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной, 0,05 мл 1,3 % раствора железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане; должно появиться синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл азотной кислоты концентрированно; раствор должен стать красным.

4. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию В на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От –98 до –102 в пересчете на сухое вещество (2 % раствор, ОФС «Поляриметрия»).

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

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

Подвижная фаза (ПФ). К 1,08 г натрия октансульфоната прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной и 250 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции и около 0,1 г (точная навеска) натрия октансульфоната растворяют в 5,0 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А кодеина растворяют в 3,0 мл ПФ и доводят тем же растворителем до 5,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Г. Доводят 0,5 мл испытуемого раствора до 5,0 мл раствором сравнения А.

Примечание.

Примесь А: 7,8-дидегидро-17-метил-3,6α-диметокси-4,5α-эпоксиморфинан, CAS 2859-16-7;

примесь В: 7,8-дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-3,6α-диол, CAS 57-27-2;

примесь С: 7,7',8,8'-тетрадегидро-17,17'-диметил-3,3'-диметокси-4,5α:4',5'α-диэпокси-2,2'-биморфинан-6α,6'α-диол, CAS 121395-47-9;

примесь D: 2-[(6α-гидрокси-7,8-дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-3-ил)окси]-7,8-дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ол, ChemSpider ID 58781023;

примесь Е: 7,8-дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α,10-диол, CAS 1777-89-5.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октилсилил силикагель эндкепированный (С8) 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 245 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	10-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б, В и Г.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г *разрешение (R)* между пиками кодеина и примеси А должно быть не менее 3,0. На хроматограмме раствора сравнения В

относительное стандартное отклонение площади пика кодеина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Относительные времена удерживания соединений. Кодеин – 1 (около 6 мин); примесь B – около 0,6; E – около 0,7; примесь A – около 2,0; примесь C – около 2,3; примесь D – около 3,6.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания примеси C площадь пика умножают на соответствующий поправочный коэффициент – 0,25.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %).

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси A) не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

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

Потеря в массе при высушивании. От 1,5 до 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,1 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Сульфаты», метод 1. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл уксусной кислоты безводной и 20 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор – 50 мкл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 39,74 мг кодеина фосфата $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$.

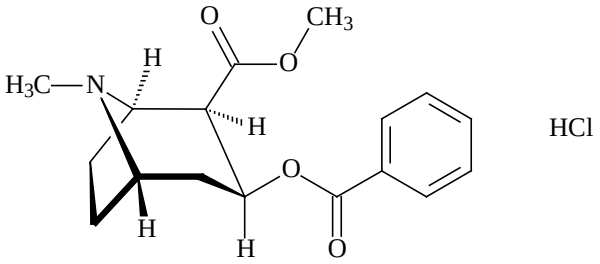
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25°С.

Кокаина гидрохлорид **ФС.2.1.0115.18**

Кокаин

Cocaini hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 167**

Метил[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(бензоилокси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат]



$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ М. м. 339,81

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кокаина гидрохлорида $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе и глицерине, мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. ИК-спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кокаина гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,01 М хлористоводородной кислоте в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 233 и 273 нм с удельным показателем поглощения при 233 нм от 378 до 402.

3. Качественная реакция. На часовое стекло помещают 10 мг субстанции, растворяют в 1 капле воды, прибавляют 0,1 мл 1 % раствора перманганата калия; образуется кристаллический фиолетовый осадок.

4. Качественная реакция. С 0,1 г субстанции нагревают 1 мл концентрированной серной кислоты в пробирке на кипящей водяной бане в продолжение 5 мин, после чего осторожно прибавляют 2 мл воды; ощущается ароматный запах метилового эфира бензойной кислоты. После охлаждения при длительном стоянии выпадают кристаллы бензойной кислоты, растворяющиеся в спирте.

5. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. Не ниже 195 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», субстанцию предварительно сушат при 100–105 °С).

Удельное вращение от -71 до -73 (ОФС «Поляриметрия», 2,5 % водный раствор).

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

Подвижная фаза (ПФ). Триэтиламин — тетрагидрофуран— ацетонитрил—вода 0,5:100:430:479,5.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В

мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки мл. Выдерживают 15 мин.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель для хроматографии (С18), 5 мкм, удельная площадь поверхности 335 $м^2$/г, размер пор 10 нм, содержание углерода 19,1 %;
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 216 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. С использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. *Разрешение (R)* между пиками кокаина и продукта деградации должно быть не менее 5.

Относительные времена удерживания соединений. Кокаин – 1 (около 7,4 мин); продукт деградации – около 0,7.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси с временем удерживания больше кокаина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

Кислотность. В 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды растворяют 0,25 г субстанции, прибавляют 50 мкл раствора метилового красного. Появившееся розовое или оранжевое окрашивание должно переходить в жёлтое при прибавлении не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Циннамилкокаин и другие восстанавливающие вещества. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,15 мл разведенной серной кислоты и 0,5 мл 0,02 М раствора перманганата калия; раствор не должен полностью обесцвечиваться в течение 30 минут.

Другие алкалоиды. 0,1 г субстанции растворяют в 80 мл воды, прибавляют 2 мл 1 % раствора аммиака. Через 15 минут жидкость должна быть прозрачной. При потирании стеклянной палочкой стенок сосуда выделяются кристаллы, жидкость над осадком должна быть прозрачной.

Органические примеси. Раствор 0,1 г субстанции в 1 мл концентрированной серной кислоты должен быть бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 10 мл раствора ртути(II) ацетата (2) и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до зелёного окрашивания**.**

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,98 мг кокаина гидрохлорида $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

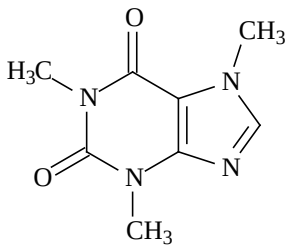
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

Кофеин **ФС.2.1.0116.18**

Кофеин

Coffeinum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0249-07**

1,3,7-Триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион



$C_8H_{10}N_4O_2$ М.м. 194,19

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % кофеина $C_8H_{10}N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно (медленно) растворим в воде, мало растворим в этаноле 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Перед снятием спектра субстанцию сушат до постоянной массы при 105 ºС. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кофеина безводного.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 273 нм.

3. Качественная реакция. 10 мг субстанции помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; должно появиться красно-фиолетовое окрашивание, переходящее через 10 мин в пурпурно-красное.

4. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % должен образоваться бурый осадок, растворимый в 2 М растворе натрия гидроксида.

Температура плавления. От 235 до 238 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, в запаянном капилляре). Субстанцию предварительно высушивают при 105 °С до постоянной массы.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл горячей воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкости).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкости»).

Кислотность или щёлочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл горячей воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,1 мл 0,05% раствора бромтимолового синего; появившееся жёлтое или зелёное окрашивание должно переходить в синее от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. При появлении синего окрашивания оно должно переходить в жёлтое от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

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

Буферный раствор pH 4,5. Около 0,82 г (точная навеска) натрия ацетата безводного растворяют в 900 мл воды, доводят pH полученного раствора до 4,5±0,1 уксусной кислотой ледяной и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Подвижная фаза. Смесь тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор pH 4,5 20:25:955.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 2,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца кофеина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, C, D и F) растворяют в 3,0 мл ПФ и доводят объем тем же растворителем до 5 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Примечание.
Примесь A: 1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион; CAS 58-55-9;
примесь C: 1,3,9-триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,9*H*)-дион, CAS 519-32-4;
примесь D: 3,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион, CAS 83-67-0;
примесь F: 1,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион, CAS 611-59-6.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель, деактивированный по отношению к основаниям (C18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 275 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания пика кофеина.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примесей С и D, а также между пиками примесей А и F должно быть не менее 2,5.

Идентификация примесей: Хроматограмма раствора сравнения Б.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более в 0,5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Посторонние алкалоиды. К 10 мл 2 % раствора субстанции прибавляют 0,2 мл реактива Майера; не должно наблюдаться помутнения раствора.

Органические примеси. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл азотной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 1,0 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 5 мл горячей воды, доводят объём водой до 50 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 2 мл хлороформа, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в метаноле. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,42 мг кофеина безводного $C_8H_{10}N_4O_2$.

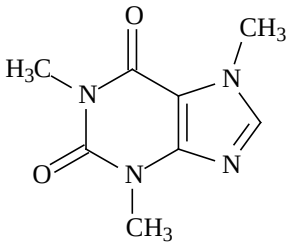
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25ºС.

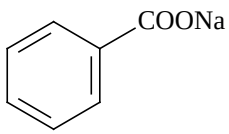
Кофеин-бензоат натрия **ФС.2.1.0117.18**

Кофеин

Coffeinum-natrii benzoas **Взамен ГФ X, ст. 173**

1,3,7-Триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион — бензоат натрия (1/2)





$C_8H_{10}N_4O_2$ М.м. 194,19 $C_7H_5NaO_2$ 144,10

Содержит не менее не менее 38,0% и не более 42,0% кофеина и не менее 58,0% и не более 62,0% натрия бензоата в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в ледяной уксусной кислоте, умеренно растворим в спирте 95 %.

Подлинность.

1. ИК-спектр. Инфракрасный спектр остатка субстанции, полученного в испытании «Подлинность. *2. Качественная реакция*», снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кофеина.

2. Качественная реакция. 0,5 г субстанции растворяют в 3 мл воды, добавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 2 минут. Хлороформный раствор фильтруют через

фильтр с безводным сульфатом натрия и выпаривают хлороформ на водяной бане. Остаток после высушивания при 80 °С до постоянной массы имеет температуру плавления 234–237 °С.

3. Качественная реакция. Раствор субстанции 1:100 дает характерную реакцию на бензоаты.

4. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий.

****Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным и не должен мутнеть или выделять осадка при нагревании в закрытой пробирке в кипящей водяной бане в течение 30 минут. (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щелочность. 0,25 г препарата растворяют в 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет. Розовая окраска должна появляться от прибавления не более 0,15 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 80 ºС.

Легко обугливающиеся вещества. 0,3 г субстанции растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона B_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2). Для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, этот раствор должен быть бесцветным.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 0,5 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 95 %.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 95 %.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 1,0 г препарата растворяют в 10 мл воды.

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

****Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 10 мг субстанции в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на 1 кг массы кролика.

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

Количественное определение. *1. Натрия бензоат.* Около 0,2 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют при нагревании в 50 мл смеси уксусный ангидрид – уксусная кислота безводная 6:1, охлаждают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в метаноле до первой точки эквивалентности, определяемой потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты в метаноле соответствует 14,41 мг натрия бензоата $C_7H_5NaO_2$.

2. Кофеин. Продолжают титрование от первой до второй точки эквивалентности, определяемой потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты в метаноле соответствует 19,42 мг кофеина $C_8H_{10}N_4O_2$.

Хранение. В герметично закрытой упаковке.

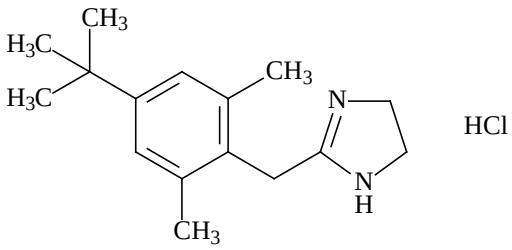
* Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Пирогенность» проводят в субстанции,

предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ксилометазолина гидрохлорид	**ФС.2.1.0118.18**
Ксилометазолин	
Xylometazolini hydrochloridum	**Вводится впервые**

2-[(4-*трет*-Бутил-2,6-диметилфенил)метил]-4,5-дигидро-1*H*-имидазола гидрохлорид



$C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ М.м. 280,84

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ксилометазолина гидрохлорида $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в воде, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ксилометазолина гидрохлорида.

2. Качественная реакция. 1 мг субстанции растворяют в 2 мл метанола. Прибавляют 1 мл свежеприготовленного 5 % раствора натрия нитропруссида и 1 мл 2 % раствора натрия гидроксида. Через 10 мин прибавляют 2 мл 8 % раствора натрия гидрокарбоната. Должно появиться фиолетовое окрашивание.

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

pH. От 5,0 до 7,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Раствор калия дигидрофосфата 1,36 г/л, доведённый до pH 3,0 фосфорной кислотой концентрированной.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл. Оставляют на 1 час.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора доводят водой до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца примеси А (*N*-(2-аминоэтил)-2-(4-*трет*-бутил-2,6-диметилфенил)ацетамид, CAS 94266-17-8) и

5 мг субстанции растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 50,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. 5,0 мл раствора сравнения Б доводят водой до 50,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 5	70	30
5 – 20	70 → 15	30 → 85
20 – 35	15	85
35 – 40	15→ 70	85 → 30

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора Б *разрешение (R)* между пиками примеси А и ксилометазолина должно быть не менее 2,5.

Относительные времена удерживания соединений. Ксилометазолин – 1 (около 7,2 мин); примесь А – около 0,79.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

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

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

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 10 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 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,08 мг ксилометазолина гидрохлорида $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

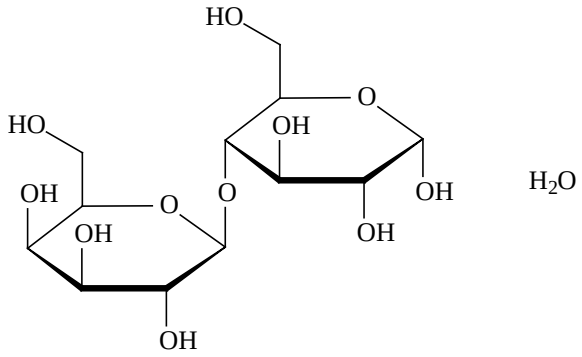
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 ºС.

Лактозы моногидрат **ФС.2.1.0119.18**

Лактоза

Lactosum monohydricum **Взамен ГФ X, ст. 589**

β-D-Галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза моногидрат



$C_{12}H_{22}O_{11}\cdot H_2O$ М.м. 360,31

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или белые кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лактозы.

2. Качественная реакция. 5 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 100,0 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл медно-

тартратного реактива и смесь нагревают до кипения; должен выпасть желтый осадок, переходящий затем в коричневато-красный.

Удельное вращение. От +54,4 до +55,9 в пересчёте на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»). 10 г субстанции растворяют в 80 мл воды при нагревании до 50 °С. Охлаждают и прибавляют 0,2 мл 6 М раствора аммиака. Выдерживают 30 минут и доводят объём раствора водой до 100 мл.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют в 10 мл кипящей воды. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Оптическая плотность

Испытуемый раствор А. 2,0 г субстанции растворяют в кипящей воде и доводят объем раствора водой до 20,0 мл.

Испытуемый раствор Б. 2,0 мл испытуемого раствора А доводят водой до 20,0 мл.

Оптическая плотность раствора А, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 400 нм не должна превышать 0,04 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Оптическая плотность раствора Б, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в области от 210 до 220 нм не должна превышать 0,25 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Оптическая плотность раствора Б, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в области от 270 до 300 нм не должна превышать 0,07 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Кислотность. 2,5 г субстанции растворяют в 50 мл воды и прибавляют несколько капель раствора фенолфталеина; красное окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.

Вода. Не менее 4,5 % и не более 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси формамид – метанол 1:2.

Декстрин. К 2 г измельчённой субстанции прибавляют 20 мл спирта 70 %, имеющего температуру 15°, и часто встряхивают в течение 30 минут при 15°, а затем фильтруют. 10 мл этого фильтрата при смешении с равным объемом этанола должны давать прозрачный раствор.

Глюкоза или сахароза. Не более 0,5 %. 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Декстрин», выпаривают в предварительно взвешенном тигле досуха на водяной бане. Масса остатка не должна превышать 5 мг.

Крахмал. 1,5 г субстанции растворяют в 10 мл кипящей воды. При прибавлении к охлажденному раствору 0,05 мл йода раствора 0,05 М не должно появляться синее окрашивание.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 2 г субстанции растворяют в 40 мл воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Кальций. Не более 0,06 % (ОФС «Кальций», метод 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). 4 г субстанции растворяют в 20 мл кипящей воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Ланолин безводный	**ФС.2.1.0120.18**
Ланолин безводный	
Lanolinum anhydricum	**Взамен ГФ X, ст. 373**

Описание. Густая вязкая масса от светло-жёлтого до коричневато-жёлтого цвета, со слабым специфическим запахом. По химической природе представляет собой очищенное жироподобное вещество, получаемое из шерсти домашней овцы (*Ovis aries*), состоящее из сложных эфиров высокомолекулярных спиртов и кислот, а также свободных высокомолекулярных спиртов (смеси алифатических, стероидных и тритерпеновых спиртов).

Растворимость. Очень легко растворим в циклогексане, легко растворим в хлороформе, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде. *При растирании с водой субстанция поглощает до 150 % воды без потери мазеобразной консистенции.

Подлинность. *Качественная реакция.* В 5 мл хлороформа растворяют 0,1 г субстанции и осторожно наслаивают в пробирке на 5 мл серной кислоты концентрированной; на месте соприкосновения жидкостей постепенно образуется яркое красно-коричневое кольцо (холестерин), а слой серной кислоты проявляет зелёную флуоресценцию при просмотре в УФ-свете при 365 нм.

Температура плавления. От 36 до 42 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод каплепадения). Субстанцию предварительно охлаждают до 8–10 °С.

Хлориды. Не более 0,035 %.

Испытуемый раствор. К 1 г субстанции прибавляют 20 мл спирта 96 % и кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 1 мл азотной кислоты 2 М раствора, фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл серебра нитрата спиртового раствора 2 %.

Контрольный раствор. В течение 5 минут 20 мл спирта 96 % кипятят с обратным холодильником, охлаждают, прибавляют 1 мл азотной кислоты 2 М раствора, фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл серебра нитрата спиртового раствора 2 %. Прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,02 М.

Опалесценция испытуемого раствора не должна быть интенсивнее таковой контрольного раствора.

Растворимые в воде кислоты и щелочи. К 10 г субстанции прибавляют 50 мл воды, погружают стакан в воду с температурой 70–80 °С и смесь нагревают при постоянном помешивании палочкой до расплавления субстанции. После этого стакан вынимают из водяной бани и оставляют медленно охлаждаться при комнатной температуре до образования на поверхности жидкости желтой пленки, водный слой фильтруют. Полученный фильтрат должен быть прозрачным и иметь нейтральную реакцию по лакмусу.

Число омыления. От 90 до 105 (ОФС «Число омыления»). К 2 г субстанции прибавляют 25 мл калия гидроксида спиртового раствора 0,5 М и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч.

Кислотное число. Не более 1 (ОФС «Кислотное число»).

Йодное число. От 18 до 36 (ОФС «Йодное число»).

Водорастворимые окисляемые вещества. К 5 мл фильтрата, полученного в испытании «Растворимые в воде кислоты и щелочи», прибавляют 0,25 мл 0,002 М раствора калия перманганата и выдерживают 5 мин. Красное окрашивание раствора не должно исчезнуть.

Аммиак. К 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Растворимые

в воде кислоты и щелочи», прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 1 М и нагревают до кипения. Образующийся пар не должен вызвать посинение окрашенной в красный цвет влажной лакмусовой бумаги.

Вода. Не более 0,25 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения около 10 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл смеси хлороформ—метанол 3:2.

Общая зола. Не более 0,1 % (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хранение. В плотно закрытых упаковках, заполненных доверху, в прохладном, защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

Ланолин водный	**ФС.2.1.0121.18**
Ланолин водный	
Lanolinum hydricum	**Взамен ГФ X, ст. 374**

Содержит от 70 % до 75 % ланолина безводного и от 25 % до 30 % воды.

Описание. Густая вязкая масса желтовато-белого цвета со слабым характерным запахом. При нагревании на водяной бане плавится, разделяясь на 2 слоя: верхний – жироподобный и нижний – водный.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, растворим в циклогексане с отделением водного слоя, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. *Качественная реакция.* В 5 мл хлороформа растворяют 0,1 г субстанции и осторожно наслаивают в пробирке на 5 мл серной кислоты концентрированной; на месте соприкосновения жидкостей постепенно образуется яркое красно-коричневое окрашивание, а слой серной кислоты проявляет зелёную флуоресценцию.

Температура плавления. От 36 до 42 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод каплепадения). Субстанцию предварительно охлаждают до 8–10 °С.

Хлориды. Не более 0,035 %.

Испытуемый раствор. С 1 г субстанции кипятят 20 мл спирта 96 % с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 1 мл азотной кислоты 2 М раствора, фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл серебра нитрата спиртового раствора 2 %.

Контрольный раствор. В течение 5 мин 20 мл спирта 96 % кипятят с

обратным холодильником, охлаждают, прибавляют 1 мл азотной кислоты 2 М раствора, фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл серебра нитрата спиртового раствора 2 %. Прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты 0,02 М раствора.

Опалесценция испытуемого раствора не должна быть интенсивнее таковой контрольного раствора.

Растворимые в воде кислоты и щелочи. К 10 г субстанции приливают 50 мл воды, погружают стакан в воду с температурой 70–80 °С и смесь нагревают при постоянном помешивании палочкой до расплавления субстанции. После этого стакан вынимают из водяной бани и оставляют медленно охлаждаться при комнатной температуре до образования на поверхности жидкости желтой пленки, водный слой фильтруют. Полученный фильтрат должен быть прозрачным и иметь нейтральную реакцию по лакмусу.

Число омыления. От 90 до 105 (ОФС «Число омыления»). С 2 г субстанции кипятят 25 мл калия гидроксида раствора 0,5 М спиртового с обратным холодильником в течение 4 ч.

Кислотное число. Не более 1 (ОФС «Кислотное число»).

Йодное число. От 18 до 36 (ОФС «Йодное число»).

Водорастворимые окисляемые вещества. К 5 мл водного раствора, полученного в испытании «Растворимые в воде кислоты и щелочи», прибавляют 0,25 мл 0,002 М раствора калия перманганата и выдерживают 5 минут. Красное окрашивание раствора не должно исчезнуть.

Аммиак. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Растворимые в воде кислоты и щелочи», прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 1 М и нагревают до кипения. Образующийся пар не должен вызывать посинение красной влажной лакмусовой бумаги.

Вода. От 25 % до 30 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси хлороформ—метанол 3:2, и титруют реактивом Фишера.

Общая зола. Не более 0,1 % (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

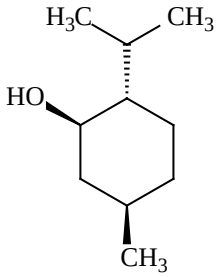
Хранение. В плотно закрытых упаковках, заполненных доверху, в прохладном, защищённом от света месте.

Левоментол **ФС.2.1.0023.15**

Левоментол

Levomentholum

(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексанол



$C_{10}H_{20}O$ М.м. 156,27

Содержит не менее 99,0 % левоментола $C_{10}H_{20}O$.

Описание. Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с сильным запахом мяты перечной.

Растворимость. Очень легко растворим в спирте 96 %, эфире, уксусной кислоте, легко растворим в жидком парафине и жирных маслах, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр образца субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра левоментола (Приложение).

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 1 мл серной кислоты концентрированной и прибавляют 1 мл раствора ванилина в серной

кислоте; должно появиться желтое окрашивание, которое при прибавлении 1 мл воды переходит в малиново-красное.

Температура плавления. От 41 до 44 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От –48 до –51 (10 % раствор в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

Кислотность или щёлочность. 1 г субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 %. К полученному раствору прибавляют 0,05 мл 0,1 % спиртового раствора метилового красного; розовая окраска должна перейти в желтую от прибавления не более 0,05 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,02 г субстанции и 0,02 г изоментола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка		стеклянная 2,0 м × 2 мм, 15 % полиэтиленгликоль 1500 на кальцинированном кизельгуре, промытом хлористоводородной кислотой, 0,125–0,180 мм (80–120 меш);
Детектор		пламенно-ионизационный;
Температура:	колонки детектора испарителя	120 °С; 200 °С; 150 °С;
Скорость газа-носителя (азот)		30 мл/мин;
Время хроматографирования		двукратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками изоментола и ментола должно быть не менее 1,4.

Хроматографируют по 1 мкл растворителя (метиленхлорида) и испытуемого раствора.

Содержание любой родственной примеси в процентах (X_i) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S}$$

где S_i – площадь пика *i*-ой примеси;

ΣS – сумма площадей всех пиков, за исключением пика растворителя (метиленхлорида).

Суммарное содержание родственных примесей в субстанции не должно превышать 3,0 %.

Нелетучий остаток. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в фарфоровую чашку и нагревают на водяной бане; образуется бесцветная прозрачная жидкость, которая при дальнейшем нагревании улетучивается. Остаток, высушенный до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С, не должен превышать 0,05 %.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с обратным холодильником, прибавляют 10 мл 12 % (о/о) раствора уксусного ангидрида

в безводном пиридине. Нагревают с обратным холодильником на песчаной бане при слабом кипении в течение 2 ч, затем прибавляют через холодильник 25 мл воды и, по охлаждении, титруют образовавшуюся уксусную кислоту 0,5 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 1 капля 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 78,14 мг левоментола $C_{10}H_{20}O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

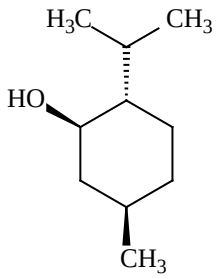
Левоментола раствор в ментилизовалерате **ФС.2.1.0011.18**

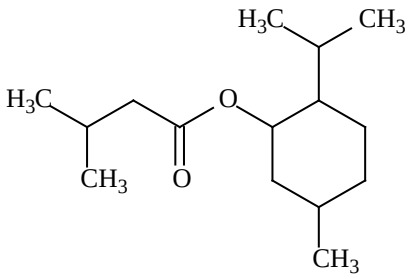
Левоментола раствор в ментилизовалерате

Solutio Levomentholi in menthylii isovalerate **Взамен ФС.2.1.0011.15**

(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексанол (левоментол)

[5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил](3-метилбутаноат) (ментилизовалерат)





$C_{10}H_{20}O$ М.м. 156,27 $C_{15}H_{28}O_2$ М.м. 240,38

Содержит не менее 21,0 % и не более 31,0 % левоментола $C_{10}H_{20}O$ и не менее 68,5 % и не более 75,0 % ментилизовалерата $C_{15}H_{28}O_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная маслянистая жидкость с запахом ментола.

Растворимость. Смешивается со спиртом 96 % и хлороформом, не смешивается с водой.

Подлинность

1. ГХ. На хроматограмме испытуемого образца время удерживания первого из 2 основных пиков должно соответствовать времени удерживания пика левоментола, второго пика – времени удерживания пика

ментилизовалерата на хроматограмме стандартного раствора (см. раздел «Родственные примеси»).

2. Качественная реакция. 1 г субстанции растворяют в 1 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют 1 мл раствора ванилина в серной кислоте, перемешивают и прибавляют 1 мл воды; должно появиться малиново-красное окрашивание и характерный запах изовалериановой кислоты.

Показатель преломления. От 1,4490 до 1,4515 (ОФС «Рефрактометрия»).

Кислотность. 5 г субстанции смешивают с 10 мл спирта 96 %, нейтрализованного по фенолфталеину, и прибавляют 0,05 мл 1 % раствора фенолфталеина; розовое окрашивание должно появляться от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Нелетучий остаток. Не более 0,1 %. Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в выпарительную чашку, предварительно доведенную до постоянной массы при температуре 105 – 110 °С и взвешенную, затем выпаривают досуха на водяной бане. Чашку с нелетучим остатком высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 – 110 °С до постоянной массы (не менее 1 – 2 ч), охлаждают и выдерживают в эксикаторе в течение 30 – 40 мин.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ одновременно с количественным определением левоментола и ментилизовалерата.

Испытуемый раствор. Субстанция без разведения.

Стандартный раствор. Около 2,5 г (точная навеска) стандартного образца левоментола растворяют в 7,0 г (точная навеска) стандартного образца ментилизовалерата.

Хроматографические условия

Колонка		из нержавеющей стали, 300 × 0,3 см, 5 % пропиленгликоль-1,2-адипинат на кальцинированном кизельгуре, промытом хлористоводородной кислотой, 0,15 – 0,20 мм (70–100 меш);
Температура:	колонки	130 °С;
	испарителя	165 °С;
	детектора	190 °С;
Расход:	газа-носителя (азот)	25 мл/мин;
	воздуха	500 мл/мин;
	водорода	30 мл/мин;
Детектор		пламенно-ионизационный;
Объем пробы		0,2 мкл.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

При указанных условиях порядок выхода следующий: левоментол, ментилизовалерат.

Пригодность хроматографической системы с использованием стандартного раствора определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением:

– *разрешение* (*R*) между пиками левоментола и ментилизовалерата должно быть не менее 2;

– *относительные стандартные отклонения* площадей пиков левоментола и ментилизовалерата должны быть не более 2 % и 3 %, соответственно (6 определений).

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

$$X = \frac{\sum S_i \cdot 100}{\sum S_i + S_1 + S_2}$$

где $\sum S_i$ – сумма площадей пиков всех примесей;

S_1 – площадь пика левоментола;

S_2 – площадь пика ментилизовалерата.

Содержание примесей должно быть не более 4,0 %.

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

Количественное определение

1. Определение проводят методом ГХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание ментилизовалерата $C_{15}H_{28}O_2$ в субстанции в процентах (X_1) вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{S_{\text{ми}} \cdot 100}{\sum S_i}$$

где $S_{\text{ми}}$ – площадь пика ментилизовалерата;

$\sum S_i$ – сумма площадей всех пиков.

Содержание левоментола $C_{10}H_{20}O$ в субстанции в процентах (X_2) вычисляют по формуле:

$$X_2 = \frac{S_{\text{м}} \cdot 100}{\sum S_i}$$

где $S_{\text{м}}$ – площадь пика левоментола;

$\sum S_i$ – сумма площадей всех пиков.

2. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с обратным холодильником, прибавляют 10 мл 12 % (о/о) раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине. Нагревают с обратным холодильником на песчаной бане при слабом кипении в течение 2 ч, затем прибавляют через

холодильник 25 мл воды и, по охлаждении, титруют образовавшуюся уксусную кислоту 0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 1 капля 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

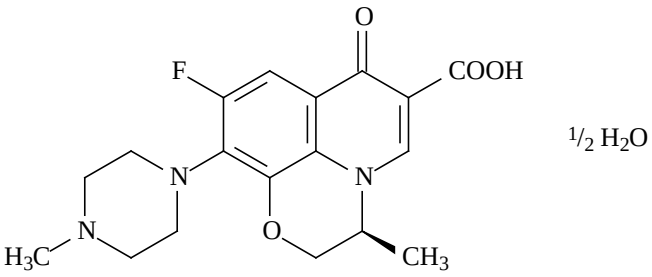
1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 78,14 мг левоментола $C_{10}H_{20}O$.

Расхождение между двумя методами не должно превышать 2 %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте при температуре не выше 15 °С.

Левофлоксацин	**ФС.2.1.0122.18**
Левофлоксацин	
Levofloxacinum	**Вводится впервые**

(3*S*)-3-Метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота гемигидрат



$^1/_2$ H_2O

$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot {}^1/_2H_2O$ М.м. 370,38

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % левофлоксацина в пересчете на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Светло-жёлтый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в уксусной кислоте, мало растворим в спирте 96%.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца левофлоксацина.

2. ВЭЖХ. Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора должен соответствовать по времени удерживания основному пику на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина (см. «Количественное определение»).

Удельное вращение. От –92 до –106 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5 или GY_5. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы левофлоксацина используют свежеприготовленными и защищают от света.

Метод 1.

Буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 8,5 г аммония ацетата, 1,25 г меди(II) сульфата и 1,3 г L-изолейцина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—буферный раствор (30:70).

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 50,0 мл. 1,5 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца офлоксацина растворяют в растворе сравнения А и доводят объем раствора тем

же растворителем до 20,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечание:

Примесь A: (3*S*)-3-метил-7-оксо-10-(пиперазин-1-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 117707-40-1;

примесь B: (3*S*)-3-метил-10-{[2-(метиламино)этил]амино}-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 151250-76-9;

примесь C: 4-{(3*S*)-6-марбокси-3-метил-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-10-ил}-1-метилпиперазин-1-оксид, CAS 117678-38-3;

примесь D: (3*S*)-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 117620-85-6;

примесь E: (3*R*)-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 100986-86-5.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 25 см октадецилсилил силикагель, 5,0 мкм;
Температура колонки	45 °C;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 360 нм;
Объём пробы	25 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *относительное стандартное отклонение* площади пика левофлоксацина не должно превышать 1,0 % (6 определений). На хроматограмме раствора сравнения Б *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика левофлоксацина должно быть не менее 10. На хроматограмме раствора сравнения В разрешение между пиками левофлоксацина и офлоксацина должно быть не менее 2,0.

Относительные времена удерживания соединений. Левофлоксацин – 1; примесь A – 0,47; примесь B – 0,52; примесь C – 0,63; примесь D – 0,73; примесь E – 1,23.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

Допустимое содержание примесей:

– примесь A – не более 0,2%;

– примесь B – не более 0,3%;

– примесь C – не более 0,3%;

– примесь D – не более 0,3%;

– примесь E – не более 0,8%;

– любая другая примесь – не более 0,1%;

– суммарное содержание примесей – не более 0,5%, не считая примесь E.

Метод 2.

Буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,08 г аммония ацетата и 8,43 г натрия перхлората, растворяют в воде, доводят pH раствора до 2,2 ± 0,1 фосфорной кислотой и разбавляют водой до 1000 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил – буферный раствор 16:84 о/о.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил – метанол – буферный раствор 30:20:50.

Испытуемый раствор. Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 8,0 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. При необходимости используют ультразвуковую баню.

Стандартный раствор левофлоксацина 1. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина растворяют в 8,0 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. При необходимости используют ультразвуковую баню.

Стандартный раствор левофлоксацина 2. 1,0 мл стандартного раствора левофлоксацина доводят смесью ацетонитрил-вода (1:10) до 20,0 мл.

Стандартный раствор примеси A. Около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А левофлоксацина растворяют в 0,2% растворе аммония гидроксида в метаноле и доводят объём этим же растворителем до 100,0 мл.

Стандартный раствор примеси F. Около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F левофлоксацина ((3*S*)-3-метил-7-оксо-9,10-дифтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 100986-89-8) растворяют в метаноле, используя при необходимости ультразвуковую баню; доводят метанолом до 50,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят метанолом до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. К 1,0 мл стандартного раствора левофлоксацина 2 прибавляют 1,0 мл стандартного раствора примеси F и доводят объём раствора смесью ацетонитрил–вода (1:10) до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. К 5,0 мл стандартного раствора левофлоксацина 1 прибавляют 2,0 мл стандартного раствора примеси А и доводят объём раствора водой до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения А доводят смесью ацетонитрил-вода (1:10) до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	0,4 × 15 см, октадецилсилил силикагель, 5,0 мкм;
Температура колонки	38 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Градиентное элюирование

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0	100	0
5	100	0
10	82	18
15	40	60

30	40	60
30,1	100	0
38	100	0

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А, хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пика примеси F.

Относительные времена удерживания соединений. Левофлоксацин – 1; примесь А – около 0,9; примесь F – около 2,9.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками левофлоксацина и примеси А должно быть не менее 2,0. На хроматограмме раствора сравнения А *относительное стандартное отклонение* площади пика левофлоксацина не должно превышать 5,0% (6 определений).

Чувствительность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В отношение сигнал/шум должно быть не менее 10.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0}{S_0 \cdot a_1 \cdot 1{,}25}$$

где S_1 – площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси F на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции левофлоксацина, мг;

a_0 – навеска стандартного образца примеси F, мг.

Содержание других примесей в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0}{S_0 \cdot a_1 \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – прощадь пика левофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции левофлоксацина, мг;

a_0 – навеска стандартного образца левофлоксацина, мг.

Допустимое содержание примесей:

– примесь А – не более 0,2 %;

– примесь F – не более 0,13 %;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– суммарное содержание примесей – не более 0,5 % .

Вода. От 2,0 % до 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг левофлоксацина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. В мерную колбу объемом 1 л вносят 8,5 г аммония ацетата, 1,25 г меди(II) сульфата и 1,3 г L-изолейцина, растворяют в воде и доводят водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—буферный раствор 3:7.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 50,0 мл.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 50,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 25 см октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 360 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограммах стандартного раствора

– фактор ассиметрии должен быть от 0,5 до 1,5;

– относительное стандартное отклонение площади пика левофлоксацина не должно превышать 1,0 % (6 определений).

Содержание левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции левофлоксацина, мг;

a_0 – навеска стандартного образца левофлоксацина, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце левофлоксацина, %.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины», и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Левофлоксацин, капли глазные	**ФС.3.1.0058.18**
Левофлоксацин, капли глазные	
Levofloxacini oculoguttae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат левофлоксацин, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Прозрачный светло-жёлтый или желтовато-зелёный раствор.

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика левофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина (раздел «Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Интенсивность окраски не должна превышать интенсивность окраски эталона GY_3 или Y_3 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмоляльность. От 250 до 350 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность»).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

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

Подвижная фаза (ПФ). В химическом стакане вместимостью 1 л растворяют 2,6 г аммония ацетата и 4,5 г натрия перхлората в 700 мл воды и доводят значение pH полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 150 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Срок годности раствора 14 суток при комнатной температуре в хорошо укупоренной таре.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 1:6.

Испытуемый раствор. Объём препарата, эквивалентный около 20 мг левофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25×0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 294 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

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 (R)* между пиками левофлоксацина и ципрофлоксацина должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание *примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в три раза (не более 1,5%).

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Объём содержимого упаковки. Не менее номинального (ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Раствор стандартного образца левофлоксацина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца левофлоксацина.

На хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина:

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику левофлоксацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика левофлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика (A_S) левофлоксацина должен быть не более 2,0.

Содержание левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл.

a_0 – навеска стандартного образца левофлоксацина, мг;

P – содержание левофлоксацина в стандартном образце левофлоксацина, %;

L – заявленное количество левофлоксацина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

Левофлоксацин, раствор для инфузий **ФС.3.1.0059.18**

Левофлоксацин, раствор для инфузий

Levofloxacini solutio pro infusionibus **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат левофлоксацин, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Прозрачный раствор зеленовато-жёлтого цвета.

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика левофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина (раздел «Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Интенсивность окраски не должна превышать интенсивность окраски эталона GY_1 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 3,8 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмоляльность. От 220 до 350 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность»).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Подвижная фаза (ПФ). В химическом стакане вместимостью 1 л растворяют 2,6 г аммония ацетата и 4,5 г натрия перхлората в 700 мл воды и доводят значение pH полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 150 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Срок годности раствора 14 суток при комнатной температуре в хорошо укупоренной таре.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 1:6.

Испытуемый раствор. Объём препарата, эквивалентный около 20 мг левофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного

раствора, прибавляют 3,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 293 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

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 (R) между пиками левофлоксацина и ципрофлоксацина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения В *разрешение (R)* между пиками левофлоксацина и ципрофлоксацина должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание *примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в три раза (не более 1,5%).

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Раствор стандартного образца левофлоксацина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца левофлоксацина.

На хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина:

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику левофлоксацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика левофлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика (A_S) левофлоксацина должен быть не более 2,0.

Содержание левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 100 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл.

a_0 – навеска стандартного образца левофлоксацина, мг;

P – содержание левофлоксацина в стандартном образце левофлоксацина, %;

L – заявленное количество левофлоксацина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

Левофлоксацин, таблетки **ФС.3.1.0060.18**

Левофлоксацин, таблетки

Levofloxacini tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат левофлоксацин, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика левофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора и раствор стандартного образца левофлоксацина в области от 250 до 350 нм должны иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

Удельное вращение. От –85 до –115 (ОФС «Поляриметрия»). Взвешивают и растирают до мелкого порошка 5 таблеток. Навеску порошка, эквивалентную 0,25 г левофлоксацина, помещают в мерную колбу

вместимостью 100 мл. Прибавляют 70 мл метанола и взбалтывают в течение 10 мин. Доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. В каждую корзинку для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят до концентрации 0,005 мг/мл.

Раствор стандартного образца левофлоксацина. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца левофлоксацина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 294 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество левофлоксацина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 900 \cdot 1 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 4{,}5 \cdot F}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца левофлоксацина;

a_0 – навеска стандартного образца левофлоксацина, мг;

L – заявленное количество левофлоксацина в одной таблетке, мг;

P – содержание левофлоксацина в стандартном образце левофлоксацина, %.

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

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

Подвижная фаза (ПФ). В химическом стакане вместимостью 1 л растворяют 2,6 г аммония ацетата и 4,5 г натрия перхлората в 700 мл воды и доводят значение pH полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,20±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 150 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Срок годности раствора 14 суток при комнатной температуре в хорошо укупоренной таре.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 1:6.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 0,1 г левофлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 3,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия.

Колонка	25×0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 294 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

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 (R)* между пиками левофлоксацина и ципрофлоксацина должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в три раза (не более 1,5 %).

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Раствор стандартного образца левофлоксацина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца левофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца левофлоксацина.

На хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина:

– *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику левофлоксацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика левофлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика (A_S) левофлоксацина должен быть не более 2,0.

Содержание левофлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика левофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца левофлоксацина;

a_1 – навеска порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца левофлоксацина, мг;

P – содержание левофлоксацина в стандартном образце левофлоксацина, %.

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество левофлоксацина в одной таблетке, мг.

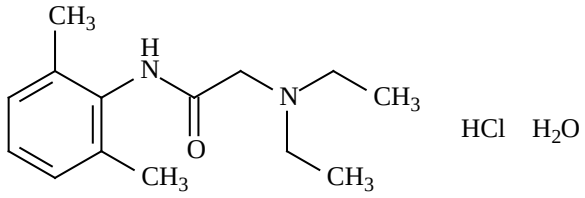
Хранение. В защищённом от света месте.

Лидокаина гидрохлорид **ФС.2.1.0123.18**

Лидокаин

Lidocaini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0251-07**

N-(2,6-Диметилфенил)-2-(диэтиламино)ацетамида гидрохлорид моногидрат



$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ М.м. 288,81

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ в пересчете на безводное, свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лидокаина гидрохлорида.

2. Качественная реакция. 0,25 г субстанции растворяют в 10 мл воды, подщелачивают по красной лакмусовой бумаге 8,5 % раствором натрия

гидроксида. Выпавший осадок фильтруют и промывают на фильтре водой. Половину осадка растворяют в 1 мл спирта 96 % и прибавляют 0,5 мл 5 % раствора кобальта нитрата; должен образоваться голубовато-зеленый осадок.

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

Температура плавления. От 74 до 79 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного высушивания).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 30:70.

Буферный раствор. 4,85 г калия дигидрофосфата растворяют в воде, доводят pH раствора до 8,0 ± 0,1 с помощью 30% раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора до 1,0 л водой.

Испытуемый раствор. Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 50 мг (точная навеска) примеси А растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг примеси Н растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения В. 2,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Г. К 1,0 мл раствора сравнения А прибавляют по 1,0 мл растворов сравнения Б и В и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Примечание.
Примесь А: 2,6-диметиланилин, CAS 87-62-7;
примесь Н: *N*-(2,6-диметилфенил)-2-хлорацетамид, CAS 1131-01-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, эндкепированный аморфный органокремниевый полимер с привитыми полярными октадецилсилильными группами (С18), 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения Г.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г *разрешение (R)* между пиками примесей Н и А должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений. Лидокаин – 1 (около 17 мин); примесь Н – около 0,37; примесь А – около 0,40.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,01 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади пика лидокаина на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика лидокаина на хроматограмме раствора Г (не более 0,5 %).

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

Вода. Не менее 5,0% и не более 7,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 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 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,58 ЕЭ на 1 мг субстанции.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты 99,7 % на магнитной мешалке, прибавляют 50 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 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 27,08 мг лидокаина гидрохлорида $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 ºС.

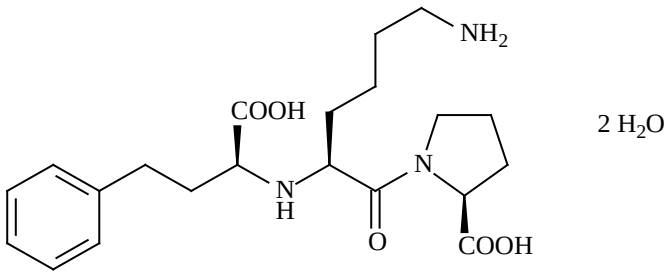
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Лизиноприла дигидрат **ФС.2.1.0124.18**

Лизиноприл

Lisinoprilum dihydricum **Взамен ГФ XII, ч. 1, ФС 42-0252-07**

(2S)-1-[(2S)-6-Амино-2-{[(1S)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, дигидрат



$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ М.м. 441,5

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % лизиноприла $C_{21}H_{31}N_3O_5$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лизиноприла.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Родственные примеси»).

Удельное вращение. От –43 до –47 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в растворе цинка ацетата).

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

Фосфатный буферный раствор pH 3,8. 3,12 г натрия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,8 фосфорной кислотой разведенной 10 % и доводят водой до 1000 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 3,5. 3,12 г натрия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,5 фосфорной кислотой разведенной 10 % и доводят водой до 1000 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор pH 3,8 3:97.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор pH 3,5 20,5:79,5.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят объем ПФА до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 7,5 мг (точная навеска) стандартного образца лизиноприла, около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси E растворяют в ПФА и доводят объем ПФА до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F растворяют в ПФА и доводят объем ПФА до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Раствор сравнения Г. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси G растворяют в ПФА и доводят объем ПФА до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь A: (2*RS*)-2-амино-4-фенилбутановая кислота, CAS 7636-28-4;

примесь E: (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-{[(1*R*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 85955-59-5;

примесь F: (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-{[(1*S*)-1-карбокси-3-циклогексилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 1132650-67-9;

примесь G: (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-{[(1*S*)-1-{[(5*S*)-5-{[(1*S*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино}-6-[(2*S*)-2-карбоксипирролидин-1-ил]-6-оксогексил]карбамоил}-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота, CAS 1356839-89-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	1,6 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 2	100	0
2 – 37	100 → 0	0 → 100
37 – 62	0	100
62 – 80	0 → 100	100 → 0

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В и Г.

Пригодность хроматографической системы с использованием растворов сравнения А и Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнением и дополнением:

– на хроматограмме раствора сравнения А *разрешение* (*R*) между пиками лизиноприла и примеси Е должно быть не менее 1,5;

– на хроматограмме раствора сравнения Б *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для основного пика должно быть не менее 45.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пиков примесей А и Е; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси F; хроматограмма раствора сравнения Г используется для идентификации пика примеси G.

Относительные времена удерживания соединений. Лизиноприл – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,7; примесь Е – около 1,2; примесь F – около 1,9; примесь G – около 2,9.

Поправочные коэффициенты. Площадь пика примеси F умножается на 2,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой из примесей А, Е и F должна быть не более 3-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси G должна быть не более 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %) а также пики с временами удерживания менее 3 мин.

Вода. Не менее 8,0 % и не более 9,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,55 мг лизиноприла $C_{21}H_{31}N_3O_5$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Лизиноприл, таблетки	**ФС.3.1.0061.18**
Лизиноприл, таблетки	
Lisinoprili tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лизиноприл, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лизиноприла $C_{21}H_{31}N_3O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—бутанол—этилацетат—вода 1:1:1:1.

Раствор для детектирования. 0,2 г нингидрина растворяют в 100 мл этанола.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 10 мг лизиноприла безводного, смешивают с 2 мл воды и 8 мл метанола.

Раствор сравнения. 11 мг стандартного образца лизиноприла дигидрата смешивают с 2 мл воды и 8 мл метанола.

Пластинку предварительно промывают метанолом и высушивают на воздухе. На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для детектирования, нагревают при 105 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

Зону адсорбции на линии старта не учитывают.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат дополнительно

разводят средой растворения до концентрации лизиноприла около 0,002 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лизиноприла дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Количество лизиноприла, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 900 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}9185}{S_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}08266}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца лизиноприла дигидрата, мг;

P – содержание лизиноприла в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %;

L – заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

0,9185 – фактор пересчёта лизиноприла дигидрата в лизиноприл.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 85 % (Q) лизиноприла $C_{21}H_{31}N_3O_5$.

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

Буферный раствор pH 2,0. 4,08 г калия дигидрофосфата и 1,25 г натрия гексансульфоната растворяют в 900 мл воды и доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой до значения 2,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор pH 2,0 20:80.

Растворитель. Метанол—вода 1:4.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг лизиноприла безводного, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Доводят объем раствора растворителем до метки и выдерживают на ультразвуковой бане в течение еще 10 мин при температуре, не превышающей 25 °С. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения А. 7,5 мг стандартного образца лизиноприла дикетопиперазина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 5 мг стандартного образца лизиноприла дикетопиперазина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 11 мг стандартного образца лизиноприла дигидрата, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Лизиноприла дикетопиперазин – смесь двух оптических изомеров:

Примесь С: (2*S*)-2-[(3*S*,8a*S*)-3-(4-аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота, CAS 328385-86-0;

примесь D: (2*S*)-2-[(3*S*,8a*R*)-3-(4-аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота, CAS 219677-82-4.

Хроматографические условия

Колонка	20 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 10 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Перед началом хроматографирования колонку промывают ПФ в течение не менее 30 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А–В.

Относительные времена удерживания соединений. Лизиноприл – 1 (около 7 мин), лизиноприла дикетопиперазин – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения В) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением: *разрешение* (*R*) между пиками лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина должно быть не менее 5,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика лизиноприла дикетопиперазина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более 0,3-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- суммарная площадь пиков неидентифицированных примесей должна быть не более 0,6-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,6 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 2,0 %.

Не учитывают пики менее 0,1-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси», используя стандартный раствор, описанный в разделе «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу подходящей вместимости, прибавляют растворитель в объеме 2/3 от объема колбы, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, доводят объем раствора растворителем до метки, выдерживают на ультразвуковой бане в течение еще 10 мин при температуре, не превышающей 25 °С. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации лизиноприла около 0,2 мг/мл.

Содержание лизиноприла $C_{21}H_{31}N_3O_5$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot F \cdot 0{,}9185}{S_0 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot F \cdot 0{,}01837}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца лизиноприла дигидрата, мг;

P – содержание лизиноприла в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %;

V – объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл;

L – заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

0,9185 – фактор пересчёта лизиноприла дигидрата в лизиноприл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Стандартный раствор. Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца лизиноприла дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими дополнениями и уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику лизиноприла, должна быть не менее 700 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика лизиноприла должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лизиноприла должно быть не более 2,0 %.

Содержание лизиноприла $C_{21}H_{31}N_3O_5$ в таблетке в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot G \cdot 0{,}9185}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 1{,}837}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца лизиноприла дигидрата, мг;

P – содержание лизиноприла в стандартном образце лизиноприла дигидрата, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество лизиноприла в одной таблетке, мг;

0,9185 – фактор пересчёта лизиноприла дигидрата в лизиноприл.

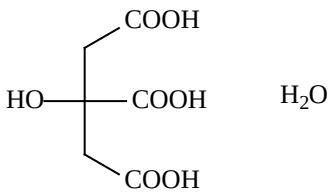
Хранение. В защищённом от света месте.

Лимонная кислота **ФС.2.1.0024.15**

Лимонная кислота

Acidum citricum

2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота, моногидрат



$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ М.м. 210,14

Содержит не менее 99,5 % лимонной кислоты $C_6H_8O_7$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Прозрачные бесцветные кристаллы или белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные гранулы. Выветривается в сухом воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко или очень легко растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Субстанцию предварительно высушивают при температуре 100–105 °С в течение 2 ч.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр поглощения субстанции, полученный в дисках с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лимонной кислоты.

2. Качественная реакция. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды; полученный раствор должен окрашивать конго красного бумагу в синий или зелёный цвет.

3. *Качественная реакция.* 50 мг субстанции растворяют в 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают; через 20 – 40 с должно появиться розово-фиолетовое окрашивание, переходящее в карминово-красное при прибавлении 0,1 мл пиридина.

4. Качественная реакция. 0,5 г субстанции растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют 1 М раствором натрия гидроксида (около 7 мл), прибавляют 10 мл кальция хлорида раствора 7,35 % и нагревают до кипения; появляется осадок белого цвета.

***Прозрачность раствора**. Растворяют 20 г субстанции в свежепрокипяченной и охлажденной воде и доводят водой до 100 мл; полученный раствор (раствор 1) должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

50 г субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, растворяют в свежепрокипяченной и охлажденной воде и доводят водой до 100 мл; полученный раствор (раствор 2) должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора 1, полученного в испытании на «Прозрачность раствора», не должна превышать эталоны сравнения Y_7, BY_7 или GY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, раствор 2, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Легко обугливающиеся вещества. 1,0 г субстанции помещают в пробирку, прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной, тотчас нагревают на водяной бане при температуре (90 ± 1) °С точно в течение 60 мин и

быстро охлаждают; окраска полученного раствора не должна превышать окраску раствора, состоящего из 1 мл красного раствора и 9 мл желтого раствора (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

Щавелевая кислота. Не более 0,036 %. 0,80 г субстанции растворяют в 4 мл воды, прибавляют 3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1 г цинка гранулированного, кипятят в течение 1 мин и выдерживают в течение 2 мин. Надосадочную жидкость переносят в пробирку, содержащую 0,25 мл фенилгидразина гидрохлорида раствора 1 %, и нагревают до кипения. Раствор переносят в градуированный цилиндр вместимостью 25 мл, быстро охлаждают, прибавляют равный объем хлористоводородной кислоты концентрированной и 0,25 мл калия феррицианида раствора 5 %, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин. Интенсивность розовой окраски полученного раствора не должна превышать интенсивность окраски эталонного раствора, приготовленного параллельно таким же образом с использованием 4 мл щавелевой кислоты раствора 0,01 %.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 2,0 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 30 мл.

***Алюминий**. Не более 0,00002 % (ОФС «Алюминий»).

Испытуемый раствор. 20,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды и перемешивают.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды и перемешивают.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»).0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Вода. От 7,5 % до 9,0 % (ОФС «Определение воды»). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл метанола безводного.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до появления слабо-розовой окраски (индикатор – 0,5 мл фенолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 64,05 мг лимонной кислоты $C_6H_8O_7$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке.

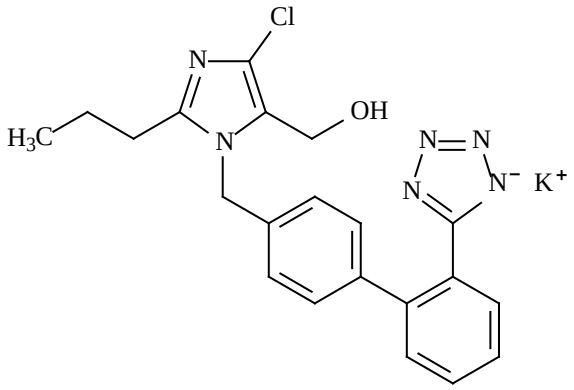
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Алюминий» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Лозартан калия **ФС.2.1.0125.18**

Лозартан

Losartanum kalicum **Вводится впервые**

5-(4'-{[2-Бутил-5-(гидроксиметил)-4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил]метил}[1,1'-бифенил]-2-ил)-1*H*-тетразол-1-ид калия



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ М.м. 461,0

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % лозартана калия $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

*Гигроскопичен. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в 2-пропаноле, мало растворим в ацетонитриле.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лозартана калия.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец лозартана калия растворяют в минимальном объёме метанола, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. Качественная реакция. 25 мг растворяют в 3 мл воды. Раствор должен давать реакцию А на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %.

Исходный раствор субстанции. 1,0 г испытуемой субстанции растворяют в 20 мл смеси равных объёмов спирта 96 % и воды.

Испытуемый раствор. 12,0 мл исходного раствора субстанции.

Раствор сравнения. Смешивают 1,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона, 2,0 мл исходного раствора субстанции и 9,0 мл воды.

Контрольный раствор. Смешивают 2,0 мл исходного раствора субстанции и 10 мл воды.

К каждому раствору прибавляют 2 мл буферного раствора pH 3,5. Перемешивают. В растворах, содержащих субстанцию, должен образоваться осадок. Каждый раствор разводят спиртом 96 % до 40 мл. Субстанция должна полностью раствориться. Перемешивают и каждый раствор приливают к 1,2 мл реактива тиоацетамида. Немедленно перемешивают.

Фильтруют каждый раствор через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от различных растворов.

Пригодность системы. На фильтре, через который пропускался раствор сравнения, должно образоваться бледное коричнево-чёрное окрашивание по сравнению с фильтром, через который пропускался контрольный раствор.

Допустимое содержание примесей. Интенсивность окраски фильтра, через который пропускался испытуемый раствор, не должна превышать таковой фильтра, через который пропускался раствор сравнения.

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Подвижная фаза А (ПФА). 0,1 % раствор фосфорной кислоты в воде.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 15 мг (точная навеска) субстанции растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до 50 мл.

Раствор трифенилметанола. 10 мг трифенилметанола растворяют в метаноле и доводят метанолом до 50,0 мл.

Стандартный раствор. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца лозартана калия растворяют в метаноле. Прибавляют 0,5 мл раствора трифенилметанола и доводят объем раствора метанолом до 50 мл.

Условия хроматографирования

Колонка	0,4 × 25 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–25	75→10	25→10
25–35	10	90
35–45	10→75	90→25
45–50	75	25

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *фактор ассиметрии* пика лозартана должен быть не более 1,6.

Относительные времена удерживания соединений. Лозартан – 1 (около 11 мин); трифенилметанол – 1,9±0,1;

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

$$X = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S}$$

где S_i – площадь пика *i*-ой примеси;

ΣS – сумма площадей всех пиков.

Допустимое содержание примесей:

- любая единичная примесь – не более 0,1 %;

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

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

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). 0,1 % раствор фосфорной кислоты в воде—ацетонитрил 3:2.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в метаноле и доводят объём до 100,0 мл.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца лозартана калия растворяют в метаноле и доводят объём до 100,0 мл.

Условия хроматографирования

Колонка	0,4 × 25 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику лозартана, должна быть не менее 5600 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика лозартана должен быть не более 1,4;

- *относительное стандартное отклонение* площади основного пика должно быть не более 0,5 %.

Содержание лозартана калия $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика лозартана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лозартана на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца лозартана калия, мг;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце лозартана калия, %.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

Лозартан калия, таблетки **ФС.3.1.0062.18**

Лозартан, таблетки

Losartani kalici tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лозартан калия, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лозартана калия $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лозартана на хроматограмме раствора стандартного образца лозартана калия (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 0,2 г лозартана калия, смешивают с 5 мл воды и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. 1 мл полученного фильтрата должен давать реакцию Б на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом

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

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации лозартана калия около 10 мкг/мл.

Раствор стандартного образца лозартана калия. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца лозартана калия помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца лозартана калия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество лозартана калия, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 250 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}36}{A_0 \cdot L \cdot F}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца лозартана калия;

a_0 – навеска стандартного образца лозартана калия, мг;

P – содержание лозартана калия в стандартном образце лозартана калия, %;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

L – заявленное количество лозартана калия в одной таблетке, мг.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) лозартана калия $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

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

Буферный раствор. В 900 мл воды растворяют 1,5 г динатрия гидрофосфата безводного и 1,25 г калия дигидрофосфата и доводят pH фосфорной кислотой или 0,1 М раствором натрия гидроксида до 7,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объём раствора водой до метки, фильтруют через политетрафторэтиленовый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—буферный раствор 15:85.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 62,5 мг лозартана калия, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 125 мл ПФА и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, периодически перемешивая. Выдерживают на ультразвуковой бане в течение еще 10 мин, охлаждают, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют через политетрафторэтиленовый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы (образуются примеси L и M). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12 мг стандартного образца лозартана калия, прибавляют 5 мл воды, 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и выдерживают при 105 °С в течение 1–2 ч. Охлаждают, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до метки. При необходимости, доводят pH раствора 0,1 М раствором натрия гидроксида или 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до значения 6,0. К 7 мл полученного раствора прибавляют 3 мл ацетонитрила и перемешивают до получения прозрачного раствора.

Примечание.

Примесь L: {2-бутил-1-[(2'-{1-[(2-бутил-1-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил[-4-ил]метил}-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-тетразол-5-ил}-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил}метанол, CAS 230971-71-8;

примесь M: {2-бутил-1-[(2'-{2-[(2-бутил-1-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-2*H*-тетразол-5-ил}-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил}метанол, CAS 230971-72-9.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 250 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–10	80→40	20→60
10–11	40→80	60→20
11–15	80	20

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания соединений. Лозартан – 1 (около 3 мин); примесь L – около 2,4; примесь M – около 2,9.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками примеси L и примеси M должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси M должна быть не более 5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси L должна быть не более 5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 2-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 10-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или способ 2). При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. В 900 мл воды растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата и доводят pH раствора фосфорной кислотой до значения 2,5± 0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Растворитель. В 900 мл воды растворяют 17,42 г дикалия гидрофосфата и доводят pH раствора фосфорной кислотой до значения

8,0±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 100 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза. Буферный раствор pH 2,5—ацетонитрил 40:60.

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 65 мл растворителя, перемешивают в течение 30 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через политетрафторэтиленовый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации лозартана калия около 50 мкг/мл.

Раствор стандартного образца лозартана калия. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца лозартана калия помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,4 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику лозартана, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лозартана должно быть не более 2,0 %.

Содержание лозартана калия $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 25 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 0{,}4}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лозартана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лозартана на хроматограмме раствора стандартного образца лозартана калия;

a_0 – навеска стандартного образца лозартана калия, мг;

P – содержание лозартана калия в стандартном образце лозартана калия, %;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

L – заявленное количество лозартана калия в одной таблетке, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Раствор стандартного образца лозартана калия. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца лозартана калия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через политетрафторэтиленовый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца лозартана калия.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лозартана калия:

- *эффективность хроматографической колонки* (N), рассчитанная по пику лозартана, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика (A_S) лозартана должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лозартана должно быть не более 2,0 %.

Содержание лозартана калия $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лозартана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лозартана на хроматограмме раствора стандартного образца лозартана калия;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца лозартана калия, мг;

P – содержание лозартана калия в стандартном образце лозартана калия, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество лозартана калия в одной таблетке, мг.

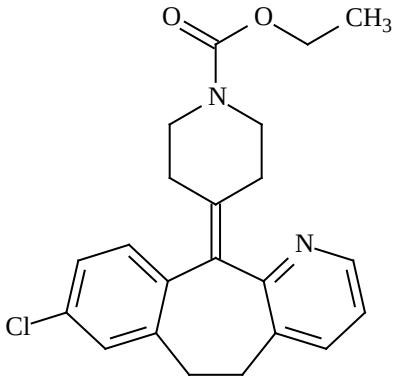
Хранение. В защищённом от света месте.

Лоратадин **ФС.2.1.0126.18**

Лоратадин

Loratadinum **Вводится впервые**

Этил[4-(8-хлор-5,6-дигидро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилат]



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ М.м. 382,88

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне и метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, снятый в диске с калия бромидом, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лоратадина.

Если на полученных спектрах наблюдаются различия, испытуемую субстанцию и стандартный образец лоратадина растворяют в ацетоне, высушивают и снимают спектры повторно.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0025 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум только при длине волны 246 нм.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 1,33 г субстанции озоляют при 800 ± 25 °С и остаток растворяют в 20 мл воды. При необходимости фильтруют до получения прозрачного раствора.

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор. 6,8 г калия дигидрофосфата растворяют в 500 мл воды, доводят pH раствора до 2,80±0,05 фосфорной кислотой и разбавляют водой до 1000 мл.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—буферный раствор—ацетонитрил 30:35:40.

Испытуемый раствор. Около 25,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 25,0 мл.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца примеси F лоратадина растворяют в ПФ и доводят ПФ до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащей примеси A и E) растворяют в ПФ, прибавляют 0,5 мл раствора сравнения А и доводят ПФ до 5,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь A: этил{4-[(11*RS*)-11-гидрокси-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-ил]пиперидин-1-карбоксилат}, CAS 133284-74-9;

примесь B: 8-хлор-5,6-дигидро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-он, CAS 31251-41-9;

примесь C: этил[4-(4,8-дихлор-5,6-дигидро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилат], CAS 165739-83-3;

примесь D: 11-(пиперидин-4-илиден)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин, CAS 100643-71-8;

примесь E: этил{4-[(11*RS*)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-ил]-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилат}, CAS 170727-59-0;

примесь F: этил{4-[(11*RS*)-11-фтор-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-ил]пиперидин-1-карбоксилат}, CAS 125743-80-8.

Условия хроматографирования

Колонка	25 × 0,46 см заполненная силикагелем с блокированными октадецилсилильными группами, 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём вводимой пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания пика лоратадина.

Хроматографируют раствор сравнения Б, раствор сравнения В и испытуемый раствор.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пиков примесей A, E, F.

Относительные времена удерживания компонентов. Лоратадин – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,2; примесь B – около 0,4; примесь F – около 0,9; примесь E – около 1,1; примесь A – около 2,4; примесь C – около 2,7.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиком примеси E и линией, соединяющей его с пиком лоратадина должно быть не менее 2,5.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,7; примесь E – 1,9; примесь F – 1,6.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2%);

– площадь пика каждой из примесей A, B, C, D, и F должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,5 %).

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

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 38,29 мг лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Лоратадин, сироп	**ФС.3.1.0063.18**
Лоратадин, сироп	
Loratadini sirupus	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лоратадин, сироп. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Сиропы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Сиропы».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А) (раздел «Количественное определение»).

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

0,01 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,74 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

0,6 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 105 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—0,01 М раствор дикалия гидрофосфата 60:60:70. Доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % до 7,2 ± 0,05.

Растворитель. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 400 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,05 М, прибавляют 80 мл 0,6 М раствора дикалия гидрофосфата. Объем раствора доводят до метки смесью метанол—ацетонитрил (1:1) и перемешивают.

Испытуемый раствор. Объем препарата, эквивалентный 10 мг лоратадина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца лоратадина (А). Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца лоратадина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца лоратадина (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лоратадина (А) и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мг стандартного образца лоратадина, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл водорода пероксида раствора разведённого и нагревают при 60 °С в течении 18 - 24 ч.

Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём вводимой пробы	25 мкл;

Время хроматографирования 3-кратное от времени удерживания пика лоратадина.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоратадина (Б), раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика лоратадина должно быть не более 4 %.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *коэффициент ёмкости (k′)* для пика с относительным временем удерживания в области от 0,45-0,55 должен составлять не менее 1,5.

Содержание каждой примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (Б);

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца лоратадина, мг;

P – содержание лоратадина в стандартном образце лоратадина, %;

L – заявленное содержание лоратадина в препарате, мг/мл.

Допустимое содержание примесей:

– содержание любой примеси не должно превышать 1,0 %;

– суммарное содержание примесей не должно превышать 2,0 %.

Плотность. В соответствии с ОФС «Плотность».

Извлекаемый объём. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

pH. От 2,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования

Объём вводимой пробы 25 мкл;

Время хроматографирования 25 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоратадина (А) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А):

– *фактор асимметрии пика* (A_S) лоратадина должен быть не более 1,7;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика лоратадина должно быть не более 2 %.

Содержание лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лоратадина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А);

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца лоратадина, мг;

P – содержание лоратадина в стандартном образце лоратадина, %;

L – заявленное содержание лоратадина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Лоратадин, суспензия для приема внутрь	**ФС.3.1.0064.18**
Лоратадин, суспензия для приема внутрь	
Loratadini suspensio ad usum peroralem	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лоратадин, суспензия для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суспензии».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А) (раздел «Количественное определение»).

Седиментационная устойчивость. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии». Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение не менее 15 мин.

Извлекаемый объем. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 3,5 до 5,4 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Плотность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Плотность».

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

0,01 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,74 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

0,6 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 105 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—0,01 М раствор дикалия гидрофосфата 60:60:70. Доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % до 7,2 ± 0,05.

Растворитель. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 400 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,05 М, прибавляют 80 мл 0,6 М раствора дикалия гидрофосфата. Объем раствора доводят до метки смесью метанол—ацетонитрил (1:1) и перемешивают.

Испытуемый раствор. Объем препарата, эквивалентный 10 мг лоратадина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца лоратадина (А). Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца лоратадина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца лоратадина (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лоратадина (А) и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. . В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мг стандартного образца лоратадина, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора

растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл водорода пероксида раствора разведённого и нагревают при 60 °С в течении 18 - 24 ч.

Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём вводимой пробы	25 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания пика лоратадина.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоратадина (Б), раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика лоратадина должно быть не более 4 %.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *коэффициент ёмкости (k′)* для пика с относительным временем удерживания в области от 0,45-0,55 должен составлять не менее 1,5.

Содержание каждой примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (Б);

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца лоратадина, мг;

P – содержание лоратадина в стандартном образце лоратадина, %;

L – заявленное содержание лоратадина в препарате, мг/мл.

Допустимое содержание примесей:

– содержание любой примеси не должно превышать 0,4 %;

– суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования

Время хроматографирования 25 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоратадина (А) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А):

– *фактор асимметрии пика* (A_S) лоратадина должен быть не более 1,7;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика лоратадина должно быть не более 2 %.

Содержание лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лоратадина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А);

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца лоратадина, мг;

P – содержание лоратадина в стандартном образце лоратадина, %;

L – заявленное содержание лоратадина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Лоратадин, таблетки **ФС.3.1.0065.18**

Лоратадин, таблетки

Loratadini tabulettae **Взамен ВФС 42-3196-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лоратадин, таблетки (таблетки; таблетки шипучие и таблетки, диспергируемые в полости рта). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А) (раздел «Количественное определение»).

***Распадаемость**. В соответствии с ОФС «Таблетки».

****Растворение**. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

0,01 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,74 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

0,6 М раствор дикалия гидрофосфата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 105 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—0,01 М раствор дикалия гидрофосфата 60:60:70. Доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % до 7,2 ± 0,05.

Растворитель. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 400 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,05 М, прибавляют 80 мл 0,6 М раствора дикалия гидрофосфата. Объем раствора доводят до метки смесью метанол—ацетонитрил (1:1) и перемешивают.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,1 г лоратадина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 120 мл растворителя и взбалтывают в течение 40 мин. Объем раствора доводят растворителем до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца лоратадина (А). Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца лоратадина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца лоратадина (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца лоратадина (А) и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мг стандартного образца лоратадина, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл водорода пероксида раствора разведённого и нагревают при 60 °С в течении 18 - 24 ч.

Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём вводимой пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания пика лоратадина.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоратадина (Б), раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика лоратадина должно быть не более 4 %.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *коэффициент ёмкости (k′)* для пика с относительным временем удерживания в области от 0,45-0,55 должен составлять не менее 1,5.

Содержание каждой примеси (X), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot 5 \cdot 1 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20}$$

где S_1 – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (Б);

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца лоратадина, мг;

P – содержание лоратадина в стандартном образце лоратадина, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное содержание лоратадина в одной таблетке, мг.

Допустимое содержание примесей:

– содержание любой примеси не должно превышать 0,5 %;

– суммарное содержание примесей не должно превышать 2,0 %.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования

Объём вводимой пробы 15 мкл;

Время хроматографирования 20 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца лоратадина (А) и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А):

– *фактор асимметрии пика* (A_S) лоратадина должен быть не более 1,7;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика лоратадина должно быть не более 2 %.

Содержание лоратадина $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 10}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика лоратадина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лоратадина на хроматограмме раствора стандартного образца лоратадина (А);

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца лоратадина, мг;

P – содержание лоратадина в стандартном образце лоратадина, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное содержание лоратадина в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателю качества «Распадаемость» является обязательным для лекарственных препаратов лоратадин, таблетки шипучие и лоратадин, таблетки, диспергируемые в полости рта.

**Контроль по показателю качества «Растворение» проводится для лекарственного препарата лоратадин, таблетки.

Магния карбонат гидрат	**ФС.2.2.0028.18**
Магния карбонат	
Magnesii subcarbonas hydricus	**Взамен ГФ X, ст. 382**

Основный или средний гидратированный карбонат магния, содержит от 40,0 до 45,0 % MgO (М.м. 40,30).

Описание. Белый или почти белый рыхлый порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % с выделением пузырьков газа, умеренно растворим в уксусной кислоте разведенной 12 % с выделением пузырьков газа, практически нерастворим в воде и спирте.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А на карбонаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Растворяют 15 мг субстанции в 2 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и нейтрализуют натрия гидроксида раствором 8,5 % по бромтимоловому синему. Полученный раствор даёт характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворимые соли. Не более 1,0 %. Смешивают 2,0 г субстанции со 100 мл воды и кипятят в течение 5 мин. Горячую суспензию фильтруют через стеклянный фильтр (40), охлаждают и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 50,0 мл полученного раствора упаривают досуха и высушивают при 100–105 °С. Масса остатка не должна превышать 10 мг.

Вещества, нерастворимые в кислоте. Не более 0,05 %. Смешивают 5,0 г субстанции с 75 мл воды, постепенно при перемешивании прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, кипятят в течение 5 мин, охлаждают. Раствор фильтруют через беззольную фильтровальную бумагу, фильтр промывают водой до исчезновения реакции на хлориды и прокаливают при температуре 600±50 °С до постоянной массы. Масса золы не должна превышать 2,5 мг.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют при нагревании 5,0 г субстанции в 50 мл уксусной кислоты разведенной 12 %. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Барий. Растворяют при длительном взбалтывании 0,1 г субстанции в 10 мл уксусной кислоты разведенной 12 %, затем прибавляют 1 мл насыщенного раствора кальция сульфата. Раствор должен быть прозрачным.

Железо. Не более 0,005 % (ОФС «Железо»). Растворяют 0,60 г субстанции в 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, избыток последней нейтрализуют аммиаком водным (проба на лакмусовую бумагу) и доводят объём раствора водой до 10,0 мл.

Кальций. Не более 0,75 % (ОФС «Кальций» метод 1). Растворяют 5,0 г субстанции при нагревании в 100 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, охлаждают и доводят объём раствора до 100,0 мл (раствор 1). Разбавляют 4,0 мл раствора 1 водой до объёма 50,0 мл (раствор 2). Для определения используют 10,0 мл раствора 2.

Карбонаты щелочных металлов. Нагревают до кипения 3,0 г субстанции в 75 мл свежепрокипяченной воды и тотчас же фильтруют. На нейтрализацию 25 мл фильтрата должно расходоваться не более 0,2 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,6 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Разбавляют 0,5 мл раствора 1, полученного в испытании «Кальций», водой до объёма 15,0 мл. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды). Разбавляют 4,0 мл раствора 1, полученного в испытании «Кальций», водой до объёма 50,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,6 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём тем же растворителем до 250,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферный раствор pH 10,0 и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – эриохром черный Т).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 2,016 мг субстанции в пересчете на магния оксид MgO.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Магния оксид	**ФС.2.2.0029.18**
Магния оксид	
Magnesii oxidum	**Взамен ГФ X, ст. 380**

Оксид магния

MgO

MgO М. м. 40,30

Содержит не менее 96,0 % и не более 100,5 % магния оксида MgO в пересчете на прокалённое вещество.

Описание. Белый или почти белый мелкий легкий порошок.

Растворимость. Растворим в хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 % и уксусной кислоте разведённой 30 %, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. *Качественная реакция.* 10 мг субстанции растворяют в смеси из 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и 0,5 мл воды; раствор даёт характерную реакцию на магний.

Растворимые соли. Не более 2,0 %. 1,2 г смешивают с 75 мл воды и кипятят в течение 5 минут. Горячую суспензию фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 16–40 мкм. 25 мл фильтрата упаривают досуха и высушивают при 100–105 °С. Масса остатка не должна превышать 8 мг.

Вещества, нерастворимые в хлористоводородной кислоте. Не более 0,1 %. 5,0 г субстанции смешивают с 75 мл воды, постепенно прибавляют при перемешивании 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, кипятят 5 мин, охлаждают. Раствор фильтруют через беззольный фильтр,

фильтр промывают водой до исчезновения реакции на хлориды, сушат при комнатной температуре и прокаливают при температуре 600±50 °С. Масса остатка не должна превышать 5 мг.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 10,0 %. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в платиновый тигель и прокаливают при температуре 850 ± 50 °С до постоянной массы.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). К 4 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Железо. Не более 0,1 % (ОФС «Железо», метод 1). 0,3 г субстанции растворяют в 4 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, избыток последней нейтрализуют аммиаком водным (проба на лакмусовую бумагу) и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Кальций. Не более 1,5 % (ОФС «Кальций», метод 1). К 2,0 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 50,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Карбонаты щелочных металлов. На нейтрализацию 25 мл фильтрата, полученного в испытании «Растворимые соли» должно расходоваться не более 1,3 мл 0,05 М раствора хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

Мышьяк. Не более 0,0004 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,125 г субстанции.

Сульфаты. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). К 2,0 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора

водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,15 % (ОФС «Хлориды»). К 0,67 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 20 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 250,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10 и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором эдетата натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – эриохром чёрный Т).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 2,015 мг магния оксида MgO.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Магния сульфат **ФС.2.2.0010.15**

Магния сульфат

Magnesii sulfas

Сульфат магния, гептагидрат

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ М.м. 246,47

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

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

Растворимость. Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность. Препарат дает характерные реакции на магний и сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. 2 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 20 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щёлочность. К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 50 мкл 1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое

окрашивание должно появляться от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

Железо. Не более 0,002 % (ОФС «Железо»). 1,5 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 10 мл.

Марганец. 1,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, 0,2 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают до кипения. Прибавляют 2 мл 20 % раствора аммония персульфата и снова нагревают до кипения.

Проводят контрольный опыт с 5 мл воды и теми же реактивами.

Оба раствора охлаждают и переносят в одинаковые пробирки. В пробирку с контрольным опытом прибавляют из микробюретки 0,01 М раствор калия перманганата до тех пор, пока окраска не сравняется с окраской испытуемого раствора. Сравнение окрасок проводят на белом фоне по оси пробирок.

1 мл 0,01 М раствора калия перманганата соответствует 0,11 мг марганца, которого в субстанции должно быть не более 0,004 %.

Если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, используют раствор сравнения без прибавления 0,01 М раствора калия перманганата; в такой субстанции марганца не должно быть.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Потеря в массе при прокаливании. От 48,0 до 52,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в

течение 2,5 ч при температуре от 100 до 105 °С, а затем прокаливают при температуре 600±50 °С до постоянной массы.

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг магния сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 250 мг/мл, затем разводят его не менее чем в 100 раз.

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

Количественное определение. Около 0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания (индикатор – кислотный хром чёрный специальный).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь **ФС.3.2.0007.18**

Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь

Magnesii sulfatis pulvis pro solutione perorali **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

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

Подлинность

1. Качественные реакции. Препарат даёт характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественные реакции. Препарат даёт характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность или щёлочность. 2 г препарата растворяют в воде и доводят водой до 20 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл воды и 2 капли 1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным.

Розовое окрашивание должно появляться от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Время растворения. 25 г препарата, растертого в тонкий порошок, помещают в мерный стакан, прибавляют 200 мл воды при комнатной температуре и непрерывно встряхивают. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого пакетика.

Время растворения не должно превышать 10 мин.

Масса содержимого упаковки. Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Потеря в массе при прокаливании. От 48,0 до 52,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г (точная навеска) препарата сушат в течение 2,5 ч при температуре от 100 до 105 °С, а затем прокаливают при температуре 600±50 °С до постоянной массы.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г препарата (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания (индикатор – 7 капель раствора эриохрома черного Т).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Магния сульфат, раствор для инъекций **ФС.3.2.0008.18**

Магния сульфат, раствор для инъекций

Magnesii sulfatis solutio pro injectionibus **Взамен ФС 42-3334-96**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат магния сульфат, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность

1. Качественные реакции. Препарат дает характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественные реакции. Препарат дает характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,5 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Марганец. К объему препарата, эквивалентному 0,25 г магния сульфата, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, 0,25 мл 0,1 М серебра нитрата раствора и нагревают до кипения. Прибавляют 5 мл аммония сульфата раствора 20 % и снова доводят до кипения. Полученный раствор охлаждают и переносят в пробирку; не должно быть розового окрашивания.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг магния сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). К 1 мл препарата прибавляют 59 мл 0,9 % натрия хлорида раствора для инъекций. Тест-доза – 0,5 мл полученного раствора на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Объём препарата, эквивалентный 1,0–1,25 г магния сульфата, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 50,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0 и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 7 капель раствора эриохрома черного Т).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,23 мг магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение. В защищённом от света месте.

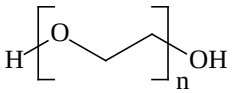
*Контроль по показателю качества «Аномальная токсичность» проводят для препарата в полимерной упаковке.

Макрогол 3350 **ФС.2.1.0127.18**

Макрогол

Macrogolum 3350 **Вводится впервые**

α-Гидро-ω-гидроксиполи(оксиэтан-1,2-диил)



n = 70–90

М.м. 3350 ± 350

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % макрогола в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белые или почти белые мягкие на ощупь частицы.

Растворимость. Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте 95 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 $см^{-1}$ до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца макрогола 3350.

2. Качественная реакция. К 0,1 г субстанции прибавляют 0,1 г калия тиоцианата и 0,1 г кобальта нитрата, тщательно перемешивают стеклянной палочкой. Прибавляют 5 мл метиленхлорида и взбалтывают. Жидкая фаза должна окраситься в синий цвет.

3. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

Температура затвердевания. От 53 до 57 °С (ОФС «Температура затвердевания»). Перед определением субстанцию сушат в течение 4 ч при температуре от 100 до 105 °С.

Кинематическая вязкость. От 76 до 110 $мм^2 \cdot с^{-1}$ для 50 % (м/м) водного раствора (ОФС «Вязкость»). Измерение проводят на вискозиметре Уббелоде.

***Прозрачность раствора.** Раствор 25 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

pH. От 4,5 до 7,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Гидроксильное число. От 30 до 38 (ОФС «Гидроксильное число», метод 2). Для определения используют около 12 г (точная навеска) субстанции.

Среднее значение молекулярной массы и полидисперсность. Масса от 3015 до 3685 г/моль, полидисперсность от 90 до 110 % от указанного на упаковке значения или в области значений, приведенных на упаковке. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Вода.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г испытуемой субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. Фильтруют через гидрофильный

тефлоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

Растворы сравнения А, Б, В, Г, Д. В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают по 0,1 г стандартных образцов макрогола 1000, 2000, 3000, 4000 и 6000, растворяют в ПФ и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. Фильтруют через гидрофильный тефлоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,78 см, полиметакрилатный гель, 6 мкм;
Температура колонки	35 °С;
Температура детектора	35 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	рефрактометрический;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	18 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В, Г, Д, определяя времена выхода максимумов пиков.

Строят график зависимости времени выхода пиков (по оси абсцисс) от логарифма молекулярной массы (по оси ординат) стандартных образцов. Из полученной кривой рассчитывают среднюю арифметическую и средневзвешенную молекулярные массы испытуемой субстанции. Вычисляют полидисперсность как отношение средневзвешенной молекулярной массы к средней арифметической молекулярной массе.

Свободная уксусная кислота. Не более 0,025 %.

Около 5,0 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании до 30 °С в 20 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски в розовую (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора фенолфталеина).

Содержание уксусной кислоты в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0{,}006 \cdot 100}{a},$$

где V – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, мл;

a – навеска субстанции, г.

Формальдегид. Не более 0,003 %. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Раствор натриевой соли хромотроповой кислоты. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,60 г натриевой соли хромотроповой кислоты, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. К 1,00 г испытуемой субстанции прибавляют 0,25 мл раствора натриевой соли хромотроповой кислоты, охлаждают на ледяной бане и прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной. Выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят объем раствора водой до 10,0 мл.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,860 г 35 % раствора формальдегида и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,25 мл раствора натриевой соли хромотроповой кислоты, охлаждают на ледяной бане и прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной. Выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят объем раствора водой до метки.

Контрольный раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл воды, прибавляют 0,25 мл раствора натриевой соли хромотроповой кислоты, охлаждают на ледяной бане и прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной. Выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят объем раствора водой до 10,0 мл.

Измеряют оптическую плотность раствора сравнения и испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 567 нм, используя в качестве раствора сравнения контрольный раствор. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Этиленгликоль и диэтиленгликоль. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Натрия азид в воде 50 мкг/мл.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца диэтиленгликоля и около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца этиленгликоля, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	0,78 × 30 см, полиметакрилатная смола, поперечносшитая полигидроксилированным эфиром для хроматографии, 7 мкм
Температура колонки	35 °С
Температура детектора	35 °С
Скорость потока	0,5 мл/мин
Детектор	Рефрактометрический
Объем пробы	100 мкл
Время хроматографирования	30 мин

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения используется для идентификации пиков диэтилегликоля и этиленгликоля.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора сравнения *разрешение (R)* между пиками диэтиленгликоля и этиленгликоля должно быть не менее 0,9.

Относительное время удерживания соединений. Диэтиленгликоль – 1; этиленгликоль – около 1,1.

Содержание диэтиленгликоля и этиленгликоля в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 0{,}1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot 20 \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

где S – площадь пика диэтиленгликоля или этиленгликоля на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения;

a_0 – навеска стандартного образца диэтиленгликоля или этиленгликоля, г;

a – навеска субстанции, г;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание диэтиленгликоля или этиленгликоля в стандартном образце, %.

Допустимое содержание примесей:

– диэтиленгликоль не более 0,12 %;

– этиленгликоль не более 0,28 %.

Этиленоксид и диоксан. Определение проводят методом ГХ (анализ равновесного пара, ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. Около 1,0 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают в флакон для парофазного анализа и прибавляют 1,0 мл воды. Флакон закрывают, и смесь перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 минут при 70 °С.

Раствор сравнения А. Около 1,0 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают в флакон для парофазного анализа, прибавляют 0,5 мл 0,002 % раствора диоксана и 0,5 мл 0,0002 % раствора этиленоксида. Флакон закрывают, и смесь перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 минут при 70 °С.

Раствор сравнения Б. 0,5 мл 0,0002 % раствора этиленоксида помещают в флакон для парофазного анализа, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного водного раствора ацетальдегида 10 мг/л и 0,1 мл 0,01 % раствора диоксана. Флакон закрывают, и смесь перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 минут при 70 °С.

Хроматографические условия

Колонка	Стеклянная или кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана, 1,0 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ-носитель	гелий для хроматографии или азот для хроматографии;
Линейная скорость	20 см/с;
Деление потока	1:20;
Объем пробы	1 мл газовой фазы;
Температура уравновешивания	70 °С;
Время уравновешивания	45 мин;
Температура линии переноса / шприца	75 °С;
Время подачи газа-носителя в виалу с пробой	1 мин;
Время ввода газовой пробы	12 с.

Температурная программа

	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0–5	50
	5–31	50→180

	31–32,5	180→230
	32,5–37,5	230
Инжектор		150
Детектор		250

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *разрешение (R)* между пиками ацетальдегида и этиленоксида должно быть не менее 2,0;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков этиленоксида и диоксана должно быть не менее 5.

Верификация точности. Для каждой пары инъекций испытуемого раствора и раствора сравнения А рассчитывают разницу в площадях пиков как для этиленоксида, так и для диоксана. *Относительное стандартное отклонение* полученных из 3 определений значений должно быть не более 15 % для этиленоксида и не более 15 % для диоксана. Если навески для испытуемого раствора и раствора сравнения отличаются от 1,00 г более, чем на 0,5 %, должны быть внесены соответствующие поправки.

Содержание этиленоксида в субстанции в процентах ($X_{эо}$) вычисляют по формуле:

$$X_{эо} = \frac{S \cdot m_{эо} \cdot 100}{(S_0 \cdot a) - (S \cdot a_0)},$$

где S – площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика этиленоксида на хроматограмме раствора сравнения А;

a – навеска субстанции в испытуемом растворе, г;

a_0 – навеска субстанции в растворе сравнения А, г;

$m_{эо}$ – количество этиленоксида, прибавленного в растворе сравнения А, г.

Содержание диоксана в субстанции в процентах ($X_д$) вычисляют по формуле:

$$X_д = \frac{S \cdot m_д \cdot 100}{(S_0 \cdot a) - (S \cdot a_0)},$$

где S – площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика диоксана на хроматограмме раствора сравнения А;

a – навеска субстанции в испытуемом растворе, г;

a_0 – навеска субстанции в растворе сравнения А, г.

$m_д$ – количество диоксана, прибавленного в растворе сравнения А, г.

Допустимое содержание примесей:

– этиленоксид не более 0,0001 %;

– диоксан не более 0,001 %.

Восстанавливающие вещества. 1,0 г субстанции растворяют при осторожном нагревании в 1,0 мл резорцина раствора 1 %. Прибавляют 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Через 5 мин полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном R_3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** В соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). 50 мг натрия азида растворяют в 1 л воды.

Испытуемый раствор. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ.

Стандартный раствор. Около 0,4 г (точная навеска) стандартного образца макрогола 3350 помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,78 см, полиметакрилат поперечно сшитый полигидроксилированным эфиром, 6 мкм;
Предколонка	4 × 0,6 см, полиметакрилат поперечно сшитый полигидроксилированным эфиром, 6 мкм;
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	рефрактометрический;
Объем пробы	20 мкл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы. Время удерживания макрогола 3350 составляет около 8,5 минут.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика макрогола 3350 должно быть не более 1,5 % (6 определений).

Содержание макрогола 3350 в субстанции в процентах (X) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика макрогола 3350 на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика макрогола 3350 на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца макрогола 3350, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце макрогола 3350, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

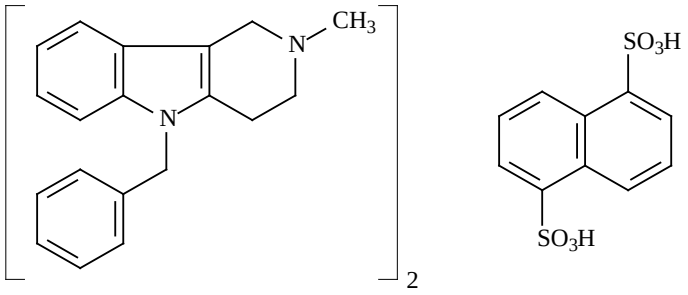
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Мебгидролина нападизилат **ФС.2.1.0014.15**

Мебгидролин

Mebhydrolini napadisilas

5-Бензил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-*1H*-пиридо [4,3-*b*]индола 1,5-нафталиндисульфонат (2:1)



$(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ М.м. 841,0

Содержит не менее 99,0 % мебгидролина нападизилата $(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра мебгидролина (Приложение).

2. Спектрофотометрия. 0,1 г субстанции помещают в делительную

воронку, прибавляют 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 20 мл эфира и встряхивают в течение 1 мин. Эфирное извлечение доводят спиртом 96 % до 100 мл и перемешивают. 2 мл полученного раствора доводят водой до 100 мл и перемешивают.

Спектр поглощения полученного раствора субстанции в области длин волн от 240 до 350 нм должен иметь максимум при 280 нм.

3. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 2 мл серной кислоты концентрированной и прибавляют 10 мг натрия нитрита; через 2 мин должно появиться фиолетовое окрашивание.

4. Качественная реакция. 0,1 г субстанции сплавляют в тигле с 0,1 г натрия гидроксида в течение 15 мин. После охлаждения содержимое тигля растворяют при осторожном нагревании в 5 мл воды, прибавляют 5 мл 50 % раствора серной кислоты. Тигель накрывают фильтровальной бумагой, смоченной смесью 10 мл раствора калия дихромата и 0,1 мл серной кислоты концентрированной; в течение 5 мин должно появиться зеленое пятно.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза. Этилацетат—диэтиламин 50:1.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции помещают в делительную воронку, прибавляют 2 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 1 мин. Хлороформный слой отделяют и фильтруют.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят хлороформом до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 15 мкл (1,5 мкг), 10 мкл (1,0 мкг), 5 мкл (0,5 мкг) и 3 мкл (0,3 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру со свежеприготовленной ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около

80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (0,3 мкг) четко видна зона адсорбции основного вещества.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,5 %.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,4 г субстанции встряхивают со смесью 18 мл воды и 2 мл азотной кислоты разведенной 16 % в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты»). 0,5 г субстанции встряхивают со смесью 18 мл воды и 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции встряхивают в делительной воронке с 10 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида в течение 1 мин. Прибавляют 10 мл хлороформа, встряхивают до полного растворения образовавшегося мебгидролина основания и выдерживают в течение 40 мин. Хлороформный слой помещают в коническую колбу, не допуская попадания водного слоя. Водный слой экстрагируют еще 2 раза порциями по 5 мл хлороформа, сливая хлороформный слой в ту же колбу. К объединенному хлороформному извлечению прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной, 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,05 мг мебгидролина нападизилата $(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$.

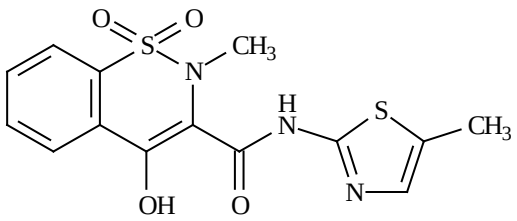
Хранение. В защищённом от света месте.

Мелоксикам **ФС.2.1.0025.15**

Мелоксикам

Meloxicamum

4-Гидрокси-2-метил-*N*-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксамид



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ М.м. 351,40

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Светло-жёлтый порошок.

Растворимость. Растворим в диметилформамиде, мало растворим в ацетоне, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см$^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца мелоксикама.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0015 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 240 до 450 нм должен иметь максимум при 354 нм.

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

Подвижная фаза А (ПФ А). 1 г калия дигидрофосфата растворяют в 1000 мл воды и доводят pH раствора 10 % раствором натрия гидроксида до 6,0.

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Метанол.

Испытуемый раствор. 40 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в смеси 5 мл метанола и 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения А. 2,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения Б. 2 мг субстанции, 2 мг стандартного образца (СО) примеси A, 2 мг СО примеси B, 2 мг СО примеси C и 2 мг СО примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в смеси 5 мл метанола и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора метанолом до метки.

Примечание.

Примесь A: этил(4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксилат), CAS 24683-26-9;

примесь B: 5-метил-1,3-тиазол-2-амин, CAS 7305-71-7;

примесь C: 4-гидрокси-2-метил-*N*-[(2*Z*)-3,5-диметил-1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден]-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксамид, CAS 1262333-25-4;

примесь D: 4-гидрокси-2-метил-*N*-[(2*Z*)-5-метил-3-этил-1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден]-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксамид, CAS 1331636-17-9.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Температура колонки	45 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм и 350 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 2	60	40
2 – 10	60 → 30	40 → 70
10 – 15	30	70

Хроматографируют раствор сравнения Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *разрешение* (*R*) между пиками мелоксикама и примеси А должно быть не менее 3,0 при 350 нм;

- *разрешение* (*R*) между пиками мелоксикама и примеси В должно быть не менее 3,0 при 260 нм.

Относительные времена удерживания соединений. Мелоксикам – 1 (около 7 мин), примесь В – около 0,5, примесь А – около 1,4, примесь С – около 1,7, примесь D – около 1,9.

Хроматографируют раствор сравнения А при 350 нм и испытуемый раствор при 260 нм и 350 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А, примеси С и примеси D при 350 нм должна быть не более 0,5 площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при 350 нм (не более 0,1 % примеси А с учетом относительного фактора отклика, равного 0,5, и не более 0,05 % примеси С и примеси D);

- площадь пика примеси В при 260 нм должна быть не более площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при 350 нм (не более 0,1 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси при длине волны наибольшего отклика (260 нм или 350 нм) должна быть не более площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при 350 нм (не более 0,1 %).

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,3 площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при соответствующей длине волны.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 23,3 ЕЭ на 1 мг мелоксикама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл диметилформамида. К 0,1 мл исходного раствора прибавляют 0,9 мл диметилформамида. Для определения полученный раствор разводят водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 64 раза.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 50 мл уксусной кислоты ледяной и 5 мл муравьиной 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 35,14 мг мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

*****Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Мелоксикам, раствор для инъекций **ФС.3.1.0067.18**

Мелоксикам, раствор для инъекций

Meloxicami solutio pro injectionibus **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мелоксикам, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Описание. Прозрачная жидкость от жёлтого до жёлтого с зеленоватым оттенком цвета.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Дихлорметан—метанол—аммиака раствор 13,5 М 80:20:1.

Испытуемый раствор. К объёму препарата, содержащему 10 мг мелоксикама, прибавляют 20 мл ацетона, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 10 мг стандартного образца мелоксикама растворяют в 10 мл ацетона, прибавляют 2 мл воды и доводят объём раствора ацетоном до 20 мл.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора сравнения (10 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения в УФ-свете и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY_1 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 8,0 до 9,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Калия дигидрофосфата раствор 0,1 %, доведенный натрия гидроксида раствором 2 М до значения pH 6,0.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол.

0,4 М раствора натрия гидроксида. 16 г натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Метанол 40 %. Метанол—вода 40:60.

Растворитель. Метанол 40 %—0,4 М раствор натрия гидроксида 50:3.

Испытуемый раствор. Объём раствора, содержащий 40 мг мелоксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 0,3 мл натрия гидроксида раствора 0,4 М и доводят объём раствора метанолом 40 % до метки.

Раствор сравнения А. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом 40 % до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом 40 % до метки.

Раствор сравнения Б. 0,4 мг стандартного образца мелоксикама, 0,4 мг стандартного образца примеси А мелоксикама, 0,4 мг стандартного образца примеси В мелоксикама и 0,4 мг стандартного образца примеси С мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 5 мл растворителя и доводят объём раствора метанолом 40 % до метки (или 40 мг стандартного образца примесей мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 0,3 мл натрия гидроксида раствора 0,4 М и доводят объём раствора метанолом 40 % до метки.).

Примечание.

Примесь А: этил(4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксилат), CAS 24683-26-9;

Примесь В: 5-метил-1,3-тиазол-2-амин, CAS 7305-71-7;

Примесь С: 4-гидрокси-2-метил-*N*-[(2*Z*)-3,5-диметил-1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден]-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксамид, CAS 1262333-25-4.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;

Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм и 350 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика мелоксикама.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–2,5	60	40
2,5–12	60→30	40→70
12–25	30	70
25–26	30→60	70→40
26–30	60	40

Хроматографируют раствор сравнения Б.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения Б) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими изменениями:

- *разрешение* между пиками мелоксикама и примеси А мелоксикама при длине волны 350 нм должно быть не менее 3,0;

- *разрешение* между пиками мелоксикама и примеси В мелоксикама при длине волны 260 нм должно быть не менее 3,0

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения А. Поправочный коэффициент для пика примеси А мелоксикама – 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А мелоксикама при длине волны 350 нм должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси С мелоксикама при длине волны 350 нм должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси B мелоксикама при длине волны 260 нм должна быть не более 2,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси при длинах волн 260 нм и 350 нм должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- суммарное содержание всех примесей должно быть не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 23,3 ЕЭ на 1 мг мелоксикама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точный объём раствора, содержащий около 40 мг мелоксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 0,3 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Стандартный раствор. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы при длине волны 350 нм.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора при длине волны 350 нм) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими изменениями:

- *фактор асимметрии* пика мелоксикама должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика мелоксикама должно быть не более 2,0 %.

Содержание мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 10 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot V \cdot 1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца мелоксикама, мг;

V – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %;

L – заявленное количество мелоксикама в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Мелоксикам, суппозитории ректальные	**ФС.3.1.0068.18**
Мелоксикам, суппозитории ректальные	
Meloxicami suppositoria rectalia	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мелоксикам, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суппозитории».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» или «Растворение для суппозиториев на липофильной основе».

***Температура плавления**. Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

***Время полной деформации**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза А (ПФА). Метанол – 2-пропанол 65:10.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 2 г аммония фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до значения 7,0±0,05 фосфорной кислотой разведенной 10 % и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). ПФА – ПФБ 37:63.

Растворитель. 25 мл 2 М раствора натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора метанолом до метки.

Испытуемый раствор. Точную навеску суппозиториев, содержащую около 37,5 мг мелоксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл растворителя и нагревают на водяной бане при 45–50 °С, перемешивая до расплавления суппозиториев. Полученную смесь помещают на орбитальный шейкер и охлаждают до комнатной температуры при постоянном перемешивании при 250 об/мин. Доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор мелоксикама. Около 37,5 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор защищают от света и используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор примеси В мелоксикама. Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1,0 мл стандартного раствора примеси В мелоксикама и доводят объем раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание.
Примесь В: 5-метил-1,3-тиазол-2-амин, CAS 7305-71-7.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика мелоксикама.

Хроматографируют стандартный раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В мелоксикама должно быть не более 5,0 %.

Относительные времена удерживания соединений. Мелоксикам – 1 (около 12 мин), примесь В мелоксикама – около 0,44.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Допустимое содержание примесей:

- примесь В мелоксикама – не более 0,15 %.

Содержание примеси В мелоксикама в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 1 \cdot P \cdot 250 \cdot G}{S_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 25 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 250}$$

где S_1 – площадь пика примеси В мелоксикама на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси В мелоксикама на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца примеси В мелоксикама, мг;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
P – содержание мелоксикама в стандартном образце примеси В мелоксикама, %;
G – средняя масса одного суппозитория, мг;
L – заявленное количество мелоксикама в одном суппозитории, мг.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографические условия

Детектор спектрофотометрический, 350 нм.

Испытуемый раствор. Один суппозиторий помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя и нагревают на водяной бане при температуре 45–50 °С при перемешивании до расплавления суппозитория. Полученную смесь помещают на орбитальный шейкер и охлаждают до комнатной температуры при постоянном перемешивании при 250 об/мин. Доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. При необходимости полученный раствора дополнительно разводят растворителем до концентрации мелоксикама около 0,15 мг/мл.

Содержание мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в процентах (X) от заявленного количества в одном суппозитории вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot L \cdot F} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot F \cdot 5}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца мелоксикама, мг;
P – содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %;
L – заявленное количество мелоксикама в одном суппозитории, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографические условия

Детектор спектрофотометрический, 350 нм.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику мелоксикама, должна быть не менее 3000 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика мелоксикама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика мелоксикама должно быть не более 1,5 %.

Содержание мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 250 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика мелоксикама на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика мелоксикама на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска суппозиториев, мг;

a_0 – навеска стандартного образца мелоксикама, мг;

P – содержание мелоксикам в стандартном образце мелоксикама, %;

G – средняя масса одного суппозитория, мг;

L – заявленное количество мелоксикама в одном суппозитории, мг.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

*Контроль по показателю качества «Время полной деформации» проводят, если определение показателя качества «Температура плавления» затруднительно.

Мелоксикам, таблетки	**ФС.3.1.0069.18**
Мелоксикам, таблетки	
Meloxicami tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мелоксикам, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. Тонкослойная хроматография

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Дихлорметан—метанол—13,5 М раствор аммиака 80:20:1.

0,1 М метанольный раствор натрия гидроксида. 100 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят метанолом до 1 л.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей 50 мг мелоксикама, прибавляют 5 мл 0,1 М метанольного раствора натрия гидроксида, 20 мл метанола, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 5 мл 0,1 М

метанольного раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (20 мкг) и раствора сравнения (20 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения в УФ-свете и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

3. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры испытуемого и стандартного растворов в области от 230 до 400 нм должны иметь максимумы поглощения при одних и тех же длинах волн («Растворение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	буферный раствор pH 7,5;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	75 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Буферный раствор pH 7,5. 6,81 г калия дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH полученного раствора 0,5 М раствором натрия гидроксида до значения 7,5 ± 0,05 и доводят объем раствора водой до 1 л.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации мелоксикама около 0,0083 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 33,3 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора средой растворения до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 362 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество мелоксикама, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot F \cdot 100 \cdot 200} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}225}{A_0 \cdot L \cdot F}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца мелоксикама, мг;
P – содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %;
L – заявленное содержание мелоксикама в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

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

Подвижная фаза А (ПФА). Метанол—2-пропанол 65:10.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 0,2 % раствор аммония фосфата, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до значения pH 7,0.

Подвижная фаза (ПФ). ПФА—ПФБ 37:63.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 30 мг мелоксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, 40 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 40 мл метанола, перемешивают на магнитной мешалке в течение 3 ч и затем выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. После охлаждения доводят объем раствора метанолом до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения Б. 4,5 мг стандартного образца примеси B мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл метанола, охлаждают и доводят объем раствора метанолом до метки. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения В. Смешивают 5 мл испытуемого раствора и 5 мл раствора сравнения Б.

Примечание.

Примесь B: 5-метил-1,3-тиазол-2-амин, CAS 7305-71-7.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика мелоксикама.

Хроматографируют раствор сравнения В.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения В) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* между пиками мелоксикама и примеси В мелоксикама должно быть не менее 3,0.

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В мелоксикама должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 2,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида, 10 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Прибавляют 10 мл метанола, перемешивают на магнитной мешалке в течение

3 ч и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. После охлаждения доводят объем раствора метанолом до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят метанолом до концентрации мелоксикама около 0,3 мг/мл.

Содержание мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot L \cdot F} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot F \cdot 4}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца мелоксикама, мг;

P – содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %;

L – заявленное содержание мелоксикама в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Стандартный раствор. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 40 мл метанола и доводят объем раствора метанолом до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *фактор асимметрии* пика мелоксикама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика мелоксикама должно быть не более 2,0 %.

Содержание мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика мелоксикама на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика мелоксикама на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца мелоксикама, мг;

P – содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество мелоксикама в одной таблетке, мг.

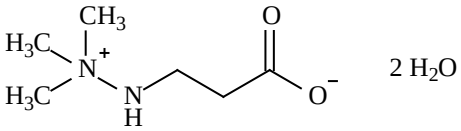
Хранение. В защищённом от света месте.

Мельдоний **ФС.2.1.0128.18**

Мельдоний

Meldonium **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0255-07**

3-(2,2,2-Триметилгидразин-2-ий-1-ил)пропаноат дигидрат



$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2H_2O$ М.м. 182,22

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % мельдония $C_6H_{14}N_2O_2$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Бесцветные или белые кристаллы, белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом; очень гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, метаноле, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца мельдония дигидрата или рисунку (Приложение).

2. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 3 мл воды, прибавляют 1 мл реактива Драгендорфа и перемешивают; должен образоваться оранжевый осадок.

Температура плавления. От 85 до 90 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 7,5 до 8,3 для субстанции, предназначенной для приготовления лекарственных препаратов для парентерального применения; от 7,5 до 9,0 для субстанции, предназначенной для приготовления препаратов для перорального применения (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Вода для хроматографии—гептафтормасляная кислота 999:1.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол—гептафтормасляная кислота 999:1.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца каждой из примесей A, B, C, D, E и F растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 100,0 мл.

Примечание.

Примесь А: триметиламмония бромид, CAS 2840-24-6;

примесь В: 1,1,1-триметилгидразин-1-ия бромид, CAS 34810-18-9;

примесь С: 1,1,1-триметил-2-(3-метокси-3-оксопропил)гидразин-1-ия бромид, CAS 106966-25-0;

примесь D: 1,1,1-триметил-2-(3-оксо-3-этоксипропил)гидразин-1-ия бромид, CAS 76144-84-8;

примесь E: 1,1,1-триметил-2-[3-оксо-3-(пропан-2-илокси)пропил]гидразин-1-ия бромид, CAS 1093122-25-8;

примесь F: 1,1-диметил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ий-3-олат, PubChem CID: 12276904.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	3,0 × 150 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,2 мл/мин;
Детектор	квадрупольный тандемный масс-спектрометрический (МС/МС);
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–7	90→65	10→35
7–12	65→40	35→60
12–18	40→25	60→75
18–19	25→90	75→10
19–25	90	10

Условия МС/МС

Тип ионизации	электроспрей (ESI);
Режим электрораспыления	положительный (ESI+);
Рабочий режим	мониторинг реакций заданных ионов (MRM);
Режим сканирования	50–300 m/z
Температура источников ионов	110 °С;
Температура испарения	220 °С;
Напряжение: на конусе	15 В;
на капилляре	3,00 кВ;
Газ столкновения (CID)	аргон;
Давление газа столкновений (CID)	$3{,}0 \cdot 10^{-3}$ мбар.

Переходы сканирования масс и энергии столкновений

Компонент	Относительное время удерживания	Переходы сканирования масс, Да	Энергия столкновений, эВ
примесь F	около 0,7	115,19 → 71,92	19
примесь B	около 0,8	74,99 → 59,04	15
примесь A	около 0,9	59,97 → 44,98	18
Мельдоний	1	147,0 → 59,0	18
примесь C	около 1,5	161,19 → 59,00	23
примесь D	около 1,8	175,19 → 58,07	23
примесь E	около 2,0	189,26 → 58,01	22

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения А определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10, для пика примесей B и F – не менее 50, для пика примеси C – не менее 200, для пика примеси D и E – не менее 1000;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков A, B, C, D и E должно быть не более 10,0 % (6 определений).

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100}$$

где S_1 - площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 - навеска субстанции, мг;

a_0 - навеска стандартного образца соответствующей примеси, мг.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 20}$$

где S_1 - площадь пика каждой из неидентифицированных примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б.

Допустимое содержание примесей:

– примеси A, B, C, D, E, F – не более 0,15 % каждой;

– любая другая единичная примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

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

Вода. Не менее 19,7 % и не более 21,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции растворяют в 25 мл воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции («ОФС Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят

исходный раствор субстанции 100 мг/мл, а затем разводят его в 100 раз водой для ЛАЛ-теста.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,5 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски в голубовато-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

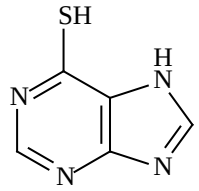
1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 14,62 мг мельдония $C_6H_{14}N_2O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Меркаптопурин	**ФС.2.1.0129.18**
Меркаптопурин	
Mercaptopurinum	**Взамен ГФ X, ст. 390**

7*H*-Пурин-6-тиол моногидрат



H_2O

$C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ М.м. 170,19

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % меркаптопурина $C_5H_4N_4S$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Жёлтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха.

Растворимость. Растворим в горячей воде и серной кислоте разведенной 16 %, мало растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 260 до 350 нм должен иметь один максимум около 325 нм. Для приготовления 0,0005 % раствора субстанции применяют предварительно нагретый 0,1 М раствор соляной кислоты.

2. Качественная реакция. В 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 % растворяют 50 мг субстанции, доводят водой до объёма 2 мл и прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного натрия нитропруссида раствора 1 %. Полученный раствор встряхивают; должно появиться желтовато-зелёное окрашивание, переходящее при подкислении разведенной хлористоводородной кислотой в тёмно-зелёное.

3. Качественная реакция. В 5 мл аммиака раствора 10 % растворяют 50 мг субстанции и прибавляют по каплям свежеприготовленную смесь равных объемов меди(II) хлорида раствора и гидроксиламина гидрохлорида раствора 20 %; должен выпасть оранжево-жёлтый осадок.

Гипоксантин. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 25,0 мг субстанции, растворяют в горячей воде, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл раствора А, прибавляют 40 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см при 325 нм.

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мл раствора А, прибавляют 10,0 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность этого раствора при 255 нм. Отношение оптической плотности при 255 нм к оптической плотности при 325 нм не должно быть более 1,6.

Вода. Не менее 10,0 % и не более 12,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 0,3 г субстанции встряхивают с 15 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфатная зола. Не более 0,1 **%**(ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 15,22 мг безводного меркаптопурина $C_5H_4N_4S$.

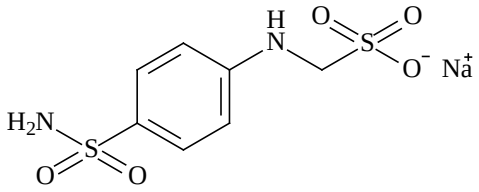
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

Месульфамид натрия **ФС.2.1.0130.18**

Месульфамид

Mesulfamidum natricum **Взамен ГФ X, ст. 635**

(4-Сульфамоиланилино)метансульфонат натрия



$C_7H_9N_2NaO_5S_2$ М.м. 288,28

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % месульфамида натрия $C_7H_9N_2NaO_5S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 240 до 350 нм должен иметь максимум при 269 нм.

2. Качественная реакция. В 2 мл воды растворяют 50 мг субстанции, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и кипятят в течение 1 мин. 1 мл охлажденного раствора дает характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Качественная реакция. В 0,5 мл серной кислоты концентрированной растворяют 50 мг субстанции, прибавляют 10 мг салициловой кислоты и нагревают на водяной бане; должно появиться малиновое окрашивание.

4. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,0 до 6,0 (4 % водный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Бутанол—вода—аммиак водный—спирт 96 % 85:10:10:20.

Испытуемый раствор. В 2 мл растворяют воды 0,1 г субстанции и прибавляют 8 мл спирта 96 %.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20,0 мг сульфаниламида, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 7,5 мг сульфаниламида, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мл испытуемого раствора смешивают с 5 мл раствора сравнения Б.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, раствора сравнения А (2 мкг), раствора сравнения Б (0,75 мкг) и 10 мкл (50 мкг; 0,75 мкг) раствора для проверки пригодности

хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 3 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы четко видны зона адсорбции месульфамида с R_f от 0,2 до 0,3 и зона адсорбции сульфаниламида с R_f от 0,55 до 0,65.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается не более двух посторонних зон адсорбции. Зона адсорбции сульфаниламида идентифицируется по хроматограмме раствора сравнения А. Зона адсорбции сульфаниламида по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 4,0 %). Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора с $R_s < 1$ (по месульфамиду) по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции основного вещества на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). В 50 мл воды растворяют 0,5 г субстанции и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфит натрия. К 40 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды», прибавляют 2 мл 1 % раствора крахмала и титруют 0,01 М раствором йода до слабо-синего окрашивания. На титрование должно расходоваться не более 0,5 мл 0,01 М раствора йода.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы»). 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

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

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

Количественное определение. Испытание проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в стакан вместимостью 300 мл, растворяют в 5 мл натрия гидроксида раствора 10 % и выпаривают при нагревании на водяной бане. Остаток растворяют в 10 мл воды и 20 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Кипятят в течение 10 мин, охлаждают и проводят определение в соответствии с ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 28,83 мг месульфамида $C_7H_9N_2NaO_5S_2$.

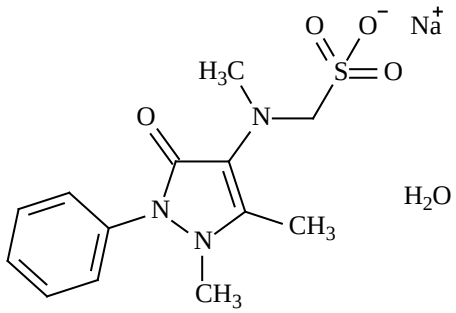
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Метамизол натрия **ФС.2.1.0003.15**

Метамизол натрия

Metamizolum natricum

[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)(метил)амино]метансульфонат натрия, моногидрат



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ М.м. 351,35

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца метамизола натрия (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 245 до 280 нм должен иметь максимум при 258 нм.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 1 мл водорода пероксида; раствор должен окраситься в слегка голубой цвет, который быстро исчезает и через несколько минут раствор становится красным.

4. Качественная реакция. 0,1 г субстанции смачивают 0,1 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 96 % и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. После растворения субстанции прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата; раствор должен окраситься в малиновый цвет; при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и образуется бурый осадок.

5. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. *Испытуемый раствор*. 6,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в свежепрокипяченной и охлажденной воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Не более чем через 10 мин проводят испытание одним из методов.

А. Окраска испытуемого раствора не должна превышать эталон GY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Б. Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 400 нм относительно воды, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 6,0 до 7,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Буферный раствор. 6,0 г безводного натрия дигидрофосфата помещают в градуированный химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят pH раствора 10 % раствором натрия гидроксида до 7,0±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор—метанол 720:280.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор анализируют тотчас же.

0,05 % раствор 4-аминоантипирина. 10 мг 4-аминоантипирина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят метанолом до метки.

Раствор сравнения Б. 20 мг субстанции растворяют в 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают и доводят метанолом до 20 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина.

Примечание.

4-Аминоантипирин: 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, CAS 83-07-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 см × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания пика 4-метиламиноантипирина.

Хроматографируют раствор сравнения Б, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

– *разрешение* (*R*) между пиками метамизола и 4-аминоантипирина должно быть не менее 2,2;

– *разрешение (R)* между пиками 4-аминоантипирина и 4-метиламиноантипирина должно быть не менее 3,0.

Относительные времена удерживания соединений. Метамизол – 1, 4-аминоантипирин – около 1,4, 4-метиламиноантипирин – около 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика 4-метиламиноантипирина должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,4 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет 5 % и менее от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,025 %).

Потеря в массе при высушивании. От 4,7 % до 5,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. 0,5 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и осторожно кипятят в течение 5 мин. После охлаждения раствор помещают в пробирку, содержащую 0,15 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объем раствора водой до 10 мл и через 1 мин просматривают в проходящем свете.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Не должно быть опалесценции, превышающей опалесценцию, наблюдаемую в контрольном опыте.

Примечание. Раздел «Хлориды» вводят при необходимости в зависимости от способа получения субстанции.

Сульфаты. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты»). 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 2.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг метамизола натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 4 раза.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96 %, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и немедленно титруют 0,05 М раствором йода при перемешивании до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в

субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

**Метамизол натрия,
раствор для внутривенного
и внутримышечного введения** **ФС.3.1.0070.18**

**Метамизол натрия,
раствор для внутривенного
и внутримышечного введения**

**Metamizoli natrici solutio
pro injectione intravenosa
et intramusculari** **Взамен ФС 42-1820-82**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метамизол натрия, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность

1. Качественная реакция. Объём препарата, соответствующий 0,1 г субстанции метамизола натрия, доводят водой до 10 мл, прибавляют 1 мл хлорида железа(III) раствора 3%. Должно появиться тёмно-синее окрашивание, переходящее сначала в тёмно-зелёное, а затем в жёлтое.

2. Качественная реакция. Объём препарата, соответствующий 0,1 г субстанции метамизола натрия, доводят водой до 1 мл, перемешивают, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %,

выдерживают 2 мин на кипящей водяной бане. Должен ощущаться запах сернистого ангидрида. После охлаждения прибавляют 1 мл железа(III) хлорида раствора 30 %. Через 2 мин должно появляться тёмно-красное окрашивание.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Оптическая плотность препарата, измеренная на спектрофотометре при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды должна быть не более 0,250 для 50 % раствора и не более 0,125 для 25 % раствора.

pH. От 6,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Буферный раствор. 6,0 г безводного натрия дигидрофосфата помещают в химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 10 % до 7,0±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—буферный раствор 280:720.

Испытуемый раствор. Содержимое 10 ампул смешивают в химическом стакане. Объём объединённого образца, эквивалентный около 0,50 г метамизола натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения А. 20 мг 4-аминоантипирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Объём препарата, содержащий около 250 мг метамизола натрия, смешивают с 12,5 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин (образуется 4-(метиламино)антипирин), охлаждают до комнатой температуры и доводят объём раствора метанолом до 250 мл. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мг 4-аминоантипирина, перемешивают до растворения и доводят объём раствора метанолом до метки.

Растворы готовятся непосредственно перед использованием.

Примечание.

4-Аминоантипирин: 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, CAS 83-07-8.

Хроматографические условия

Колонка	25×0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания 4-(метиламино)антипирина.

Хроматографируют растворы сравнения Б и А, растворы для проверки чувствительности и пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Метамизол – 1; 4-аминоантипирин – около 1,4; 4-(метиламино)антипирин – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками метамизола и 4-аминоантипирина должно быть не менее 3,0;

– *разрешение (R)* между пиками 4-аминоантипирина и 4-(метиламино)антипирина должно быть не менее 3,0;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика 4-аминоантипирина должно быть не менее 10;

на хроматограмме раствора сравнения А:

– *фактор асимметрии* пика (A_S) 4-аминоантипирина должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика 4-аминоантипирина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 4-аминоантипирина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика 4-(метиламино)антипирина не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 4,0 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков примесей не должна быть более 1,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг метамизола натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Объём препарата, соответствующий 2,5 г метамизола натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Содержание колбы тщательно перемешивают. Непосредственно перед титрованием к 10 мл полученного раствора прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и быстро перемешивают. Раствор немедленно титруют при постоянном перемешивании 0,05 М раствором йода.

В начале титрования (около 10 мл) раствор йода прибавляют по 1–2 мл, перемешивая до исчезновения желтого окрашивания, в конце титрования раствор йода прибавляют по каплям до слабо-жёлтого окрашивания, не исчезающего в течение 1 мин. Время титрования не должно превышать 2,5 мин.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 17,57 мг метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

Хранение. В защищённом от света месте.

Метамизол натрия, таблетки **ФС.3.1.0071.18**

Метамизол натрия, таблетки

Metamizoli natrici tabulettae **Взамен ФС 42-3188-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метамизол натрия, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Качественная реакция. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,25 г метамизола натрия, встряхивают в течение 1 мин с 5 мл воды и фильтруют. К 2 мл полученного раствора прибавляют 5 мл спирта 96 %, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 5 мл калия йодата раствора 0,1 М; раствор должен окраситься в малиновый цвет; при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и образуется бурый осадок.

2. Качественная реакция. К навеске порошка растёртых таблеток, содержащей около 0,1 г метамизола натрия, приливают 3 мл воды, перемешивают, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 10 %, выдерживают 2 мин на кипящей водяной бане. Должен ощущаться запах сернистого ангидрида.

После охлаждения прибавляют 1 мл железа(III) хлорида раствора 30 %. Через 2 мин должно появиться тёмно-красное окрашивание.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»

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

Буферный раствор. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 6,0 г безводного натрия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят pH раствора 10 % раствором натрия гидроксида до 7,0±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—буферный раствор 280:720.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 0,50 г метамизола натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и взбалтывают в течение 3 мин. Доводят объём полученного раствора метанолом до метки и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

0,05 % раст вор 4-аминоант ипирина. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мг 4-аминоантипирина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 20 мг метамизола натрия, смешивают с 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин (образуется 4-(метиламино)антипирин), охлаждают до комнатой температуры, доводят объём раствора метанолом до

20 мл, перемешивают и фильтруют. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 4-аминоантипирина раствора 0,05 % и фильтруют.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Примечание.

4-Аминоантипирин: 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, CAS 83-07-8.

Хроматографические условия

Колонка	25×0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания 4-(метиламино)антипирина.

Хроматографируют растворы сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Метамизол – 1, 4-аминоантипирин – около 1,4; 4-(метиламино)антипирин – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками метамизола и 4-аминоантипирина должно быть не менее 3,0;

– *разрешение (R)* между пиками 4-аминоантипирина и 4-(метиламино)антипирина должно быть не менее 3,0;

на хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (A_S) 4-аминоантипирина должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика 4-аминоантипирина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 4-аминоантипирина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика 4-(метиламино)антипирина не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более 0,4 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков примесей не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 5 % площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,025 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования»

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,5 г метамизола натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают в течение 1 мин, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки, перемешивают и фильтруют. 25 мл фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и титруют 0,05 М раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

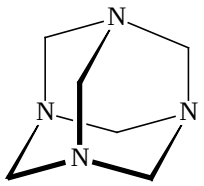
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 17,57 мг метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

Хранение. В сухом защищённом от света месте.

Метенамин	**ФС.2.1.0131.18**
Метенамин	**Взамен ГФ X, ст. 328;**
Methenaminum	**взамен ФС 42-2488-99**

1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.$1^{3,7}$]декан



$C_6H_{12}N_4$ М.м. 140,19

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % метенамина $C_6H_{12}N_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый или почти белый кристаллический порошок. *При нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в воде, легко растворим или растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе и метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метенамина.

2. Качественная реакция. 2 мл раствора 10 % раствора субстанции в воде нагревают с 2 мл серной кислоты разведенной 16 %; должен появиться

запах формальдегида. Затем прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 30 % и снова нагревают; должен появиться запах аммиака.

3. Качественная реакция. К 1 мл 10 % раствора субстанции в воде прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и сразу нагревают до кипения. К 1 мл охлаждённого раствора прибавляют 4 мл воды и 5 мл ацетилацетона реактива. Нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Должна появиться интенсивная желтая окраска.

****Прозрачность раствора.** Раствор 5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щелочность. К 5 мл 10 % раствора субстанции в воде прибавляют 2 капли фенолфталеина раствора 0,1 %. Цвет индикатора должен измениться при прибавлоно не более чем 0,2 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Амины. В 5 мл воды растворяют 2 г субстанции, прибавляют 0,5 мл ацетона и 10 капель свежеприготовленного нитропруссида натрия раствора 1 %; в течение 10 мин не должно появляться розово-фиолетовое окрашивание.

Аммоний. Не более 0,005 % (ОФС «Аммоний»). Для получения испытуемого раствора 5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. К 8,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида.

Свободный формальдегид. Не более 0,005 %.

Испытуемый раствор. Растворяют в воде 0,8 г субстанции и доводят объем раствора водой до объёма 8 мл.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,9 мл формальдегида раствора 35 % и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют 2 мл серебра нитрата аммиачного раствора 2,5 %. Образовавшаяся серая окраска испытуемого раствора через 5 мин не должна быть интенсивнее окраски стандартного раствора.

Органические примеси. В пробирку, предварительно промытую серной кислотой концентрированной, наливают 2 мл серной кислоты концентрированной, постепенно вносят 0,1 г субстанции и встряхивают. Раствор не должен окрашиваться.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды). 0,6 г субстанции растворяют в 30 мл воды.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В 20 мл воды растворяют 1 г субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,0875 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл метанола 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 14,02 мг метенамина $C_6H_{12}N_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

* Приводится для информации

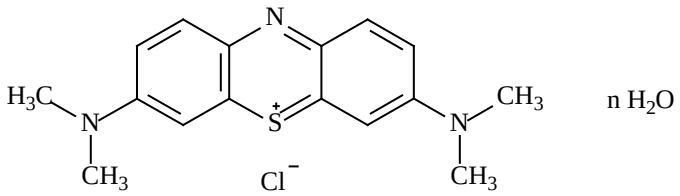
******Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Метилтионииния хлорид **ФС.2.1.0132.18**

Метилтионииния хлорид

Methylthioninii chloridum **Взамен ГФ X, ст. 407**

3,7-Бис(диметиламино)-5λ^4-фенотиазин-5-ий хлорид, гидрат



$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot nH_2O$ М.м. 319,85 (безводный)

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % метилтионииния хлорида $C_{16}H_{18}ClN_3S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Тёмно-зелёный или тёмно-синий кристаллический порошок или от темно-зелёного до тёмно-синего цвета с бронзовым блеском кристаллы. Водные растворы субстанции синего цвета. *Гигроскопичен.

Растворимость. Мало растворим в воде и спирте 95 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоте разведенной 7,3 % в области длин волн от 240 до 800 нм должен иметь максимумы при 255–260 нм, 285–290 нм, 670–680 нм и 740–750 нм.

2. Качественная реакция. Кристаллик субстанции растворяют в серной кислоте разведенной 16 %. При прибавлении небольшими порциями

цинковой пыли раствор обесцвечивается; профильтрованная жидкость при стоянии на воздухе или при прибавлении раствора перекиси водорода вновь приобретает синюю окраску.

3. Качественная реакция. В 100 мл воды растворяют 10 мг субстанции. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,3 мл 0,05 М раствора йода; раствор должен окраситься в коричневый цвет и образуется темно-коричневый осадок. При прибавлении нескольких капель 0,1 М раствора натрия тиосульфата должен восстановиться синий цвет раствора.

4. Качественная реакция. Прокаливают 50 мг субстанции с 0,5 г безводного карбоната натрия. Остаток охлаждают и растворяют в 10 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %. Фильтрат без дальнейшего добавления азотной кислоты должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Трифторуксусная кислота 0,1 % (о/о).

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Смесь растворителей. Ацетонитрил—ПФА 30:70.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг субстанции, растворяют в смеси растворителей, доводят объём раствора той же смесью до метки и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца метилтиониния для проверки пригодности системы, содержащего примесь А, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью до метки.

Раствор сравнения В. В мерную колбу вместимостью 10,0 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора той же смесью до метки.

Примечание.

Примесь А: 3-(диметиламино)-3-(метиламино)-5λ^4-фенотиазин-5-ий хлорид, CAS 531-55-5.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 246 нм;
Объём пробы	5 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – 5	80	20
5 – 25	80 → 30	20 → 70
25 – 32	30	70
32 – 35	30 → 80	70 → 20

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Идентификация примесей. Для идентификации примеси А используются хроматограмма раствора сравнения Б и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу метилтионината для проверки пригодности системы.

Относительное время удерживания соединений. Метилтионин – 1 (около 11 мин); примесь А – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примеси А и метилтионината должно быть не менее 3,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 5,0 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси А, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,5 %).

Не учитывают пики с площадью менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (менее 0,05 %).

Металлы. Определение проводят методом АЭС (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия») в аргоновой плазме с использованием стандартной оптической системы или масс-спектрометра; в последнем случае в качестве внутреннего стандарта используют индий.

Растворитель. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 4,0 мл концентрированной азотной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор индия 10 мкг/мл. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл стандартного раствора индия для атомной спектрометрии 1 мг/мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Стандартный раствор 1 мкг/мл. В мерные колбы вместимостью по 50 мл помещают по 1,0 мл стандартного раствора каждого определяемого металла для атомной спектрометрии с концентрацией 1,0 мг/мл и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют при

перемешивании в 9 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора индия 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл стандартного раствора 1 мкг/мл, прибавляют 1,0 мл раствора индия 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

Контрольный раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора индия 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

Условия определения

Элемент	Оптическая детекция			Детекция по массе
	сигнал, нм	фон 1, нм	фон 2, нм	Изотоп
Алюминий	396,15	396,05	396,25	27
Железо	238,20	238,27	238,14	–
Кадмий	214,44	214,37	214,51	114
Марганец	260,57	260,50	260,64	55
Медь	327,40	327,31	327,48	65
Молибден	202,03	202,02	202,04	95
Никель	231,60	231,54	231,66	60
Олово	190,00	189,90	190,10	118
Ртуть	253,70	253,60	253,80	200
Свинец	217,00	216,90	217,10	208
Хром	283,56	283,49	283,64	–
Цинк	213,86	213,80	213,91	66
Индий				115

Примечания. 1. Железо и хром сложно определить с помощью масс-спектрометрического детектора.

2. Для определения ртути необходим прибор с приставкой для генерации гидридов.

3. Определение олова и свинца методом стандартной оптической спектрометрии находится на границе чувствительности.

Допустимое содержание примесей

Элемент	Максимальное содержание, м.д.
Алюминий	100
Железо	200
Кадмий	1
Марганец	10
Медь	300
Молибден	10
Никель	10
Олово	10
Ртуть	1
Свинец	10
Хром	100
Цинк	100

Потеря в массе при высушивании. Не менее 8,0 и не более 24 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в стакан вместимостью 100 мл и растворяют в 40 мл воды, нагретой до 75 °С.

Прибавляют 25 мл 0,0167 М раствора калия дихромата, перемешивают и нагревают в течение 5 мин в водяной бане при 75 °С. Охлаждают до комнатной температуры и выпавший осадок отфильтровывают на стеклянном фильтре с размером пор 16–40 мкм. Стакан и фильтр четырежды промывают по 2,5 мл ледяной воды, дожидаясь сбора каждой промывочной порции. К фильтрату с промывными водами прибавляют 150 мл воды, 30 мл серной кислоты разведенной 16 % и 2 г калия йодида, хорошо перемешивают, оставляют на 5 мин и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования индикатор (2 мл крахмала раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия дихромата соответствует 10,63 мг метилтиониния хлорида $C_{16}H_{18}ClN_3S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

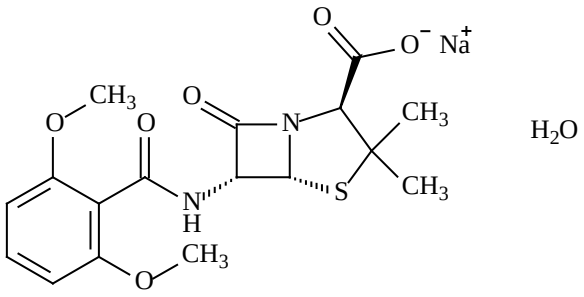
*Приводится для информации.

Метициллин натрия **ФС.2.1.0133.18**

Метициллин

Meticillinum natricum **Взамен ГФ X, ст. 402**

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[2-(Диметоксифенил)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия моногидрат



$C_{17}H_{19}N_2NaO_6S \cdot H_2O$ М. м. 420,4

Содержит не менее 90 % суммы пенициллинов и не менее 90 % метициллина натрия $C_{17}H_{19}N_2NaO_6S$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

При определении активности биологическим методом (ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар») общая активность субстанции (сумма пенициллинов) должна быть не менее 815 мкг/мг (ЕД/мг). Теоретическая активность метициллина натрия моногидрата 905 мкг/мг (ЕД/мг). Один микрограмм химически чистой безводной кислоты метициллина соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при P = 95 % отклонялись бы от среднего значения не более чем на ±5 %.

Средняя величина найденной активности должна быть не менее 815 мкг/мг (ЕД/мг).

Описание. Белый мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 95 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метициллина натрия.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум только при 280 нм Отношение оптической плотности при длине волны 280 нм к оптической плотности при длине волны 264 нм должно быть не менее 1,30 и не более 1,45.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +215 до +233 в пересчете на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 1,5 г субстанции в 50 мл воды для инъекций должен быть прозрачным в течение 24 ч при температуре 8 ± 2 °С (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор 1,5 г субстанции в 50,0 мл воды для инъекций должен быть бесцветным в течение 24 ч при температуре 8±2 °С (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,5 до 8,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. Не более 4,8 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 30 мг (точная навеска) субстанции.

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

Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 50 мг (активного вещества) субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 24 ч.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Стерильность. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение

1. Сумма пенициллинов

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, предварительно подщелоченной по фенолфталеину 0,01 М раствором натрия гидроксида. После растворения навески раствор нейтрализуют 0,01 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Прибавляют 50 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и нагревают раствор на кипящей водяной бане в течение 20 мин. Затем раствор охлаждают, предохраняя его натронной известью от поглощения углекислого газа из воздуха, и избыток натрия гидроксида оттитровывают 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,24 мг метициллина натрия $C_{17}H_{19}N_2NaO_6S$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

2. Метициллин натрия

Испытуемый раствор. Около 70 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Помещают 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание метициллина натрия $C_{17}H_{19}N_2NaO_6S$ в процентах (X) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 402{,}4}{58{,}5 \cdot a \cdot 5 \cdot (100 - W) \cdot 420{,}4} = \frac{A \cdot 1636}{a \cdot (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска субстанции, г.

W – содержание воды и остаточных органически растворителей в субстанции, %;

58,5 – удельный показатель поглощения метициллина натрия моногидрата $A_{1см}^{1\%}$;

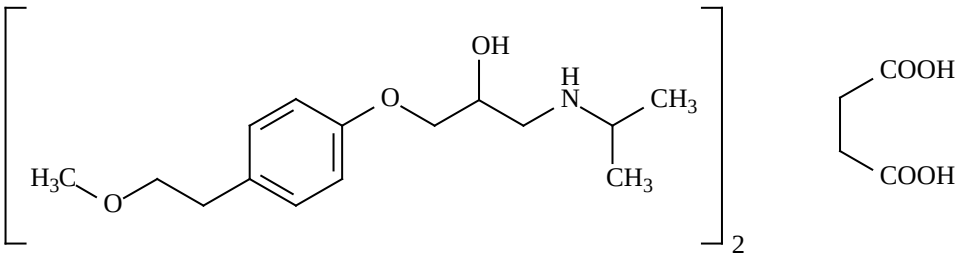
420,4 – молекулярная масса метициллина натрия моногидрата;

402,4 – молекулярная масса метициллина натрия.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Метопролола сукцинат	**ФС.2.1.0134.18**
Метопролол	
Metoprololi succinas	**Вводится впервые**

(2*RS*)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола бутандиоат (2:1)



$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4$ М.м. 652,8

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метопролола сукцината $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96%, очень мало растворим или практически нерастворим в этилацетате.

Подлинность. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метопролола сукцината.

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 7,0 до 7,6 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

1. Неидентифицируемые примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). На дно хроматографической камеры, содержащей смесь метанол – этилацетат 20:80, помещают два стакана с 30 мл аммиака водного в каждом.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят метанолом до 50 мл.

Раствор сравнения Б. 5 мл раствора сравнения А доводят метанолом до 10 мл.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг), раствора сравнения А (1 мкг) и раствора сравнения Б (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ (предварительное насыщение не менее 1 часа) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей не менее 3 ч и помещают в камеру с парами йода не менее чем на 15 ч.

Зона адсорбции любой родственной примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности

поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2%).

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б чётко видна зона адсорбции основного вещества.

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

2. Примесь С. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 3,9 г аммония ацетата растворяют в 810 мл воды, прибавляют 2,0 мл триэтиламина, 3,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, 10,0 мл уксусной кислоты ледяной и 146 мл ацетонитрила, перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. 1,5 мг стандартного образца примеси А и 2,5 мг испытуемой субстанции растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол, CAS 109632-08-8;

примесь С: 4-{(2*RS*)-2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид, CAS 29122-74-5.

Хроматографические условия

Колонка	15,0 × 0,39 см, силикагель с блокированными октадецилсилильными группами, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примеси А и метопролола не менее 6,0.

Относительные времена удерживания соединений. Метопролол – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,8; примесь С – около 0,4.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 0,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С должна быть не более 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %)

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,64 мг метопролола сукцината $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

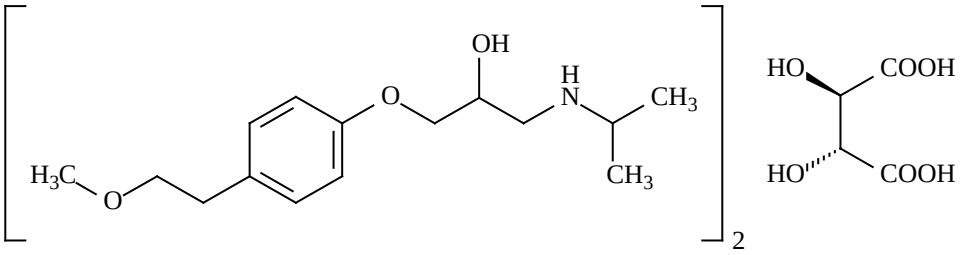
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Метопролола тартрат **ФС.2.1.0135.18**

Метопролол

Metoprololi tartras **Вводится впервые**

(2*RS*)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (2:1)



$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ М.м. 684,8

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96%, мало растворим или практически нерастворим в ацетоне.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метопролола тартрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

2. Удельное вращение. От + 7,0 до + 10,0 в пересчёте на сухое вещество (2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B_8 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 7,0 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

1. Примеси M, N, O. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). На дно хроматографической камеры, содержащей смесь метанол—этилацетат 20:80, помещают два стакана с 30 мл концентрированного раствора аммиака в каждом.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в 10,0 мл метанола.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 20,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом до 50 мл.

Раствор сравнения Б. 8,0 мл раствора сравнения А доводят метанолом до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь M: 1,3-Бис[(пропан-2-ил)амино]пропан-2-ол, CAS 343785-33-1;

примесь N: 3-[(Пропан-2-ил)амино]пропан-1,2-диол, CAS 6452-57-9;

примесь O: 1,1'-[(Пропан-2-ил)азандиил]бис{3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол}, CAS 154784-36-8.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения А и Б. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ (предварительное насыщение не менее 1 часа) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей не менее 3 ч и помещают в камеру с парами йода до отчётливого проявления зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (несколько часов).

Зона адсорбции любой родственной примеси на хроматограмме испытуемого раствора по интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %) и не более одной зоны адсорбции может превышать по интенсивности зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (0,2 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

2. Другие примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). 3,9 г аммония ацетата растворяют в 810 мл воды, прибавляют 2,0 мл триэтиламина, 3,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, 10,0 мл уксусной кислоты ледяной и 146 мл ацетонитрила, перемешивают.

Испытуемый раствор. 20,0 мг субстанции растворяют в 10,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. 1,5 мг стандартного образца примеси А и 2,5 мг стандартного образца метопролола тартрата растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол, CAS 109632-08-8;

примесь В: 4-(2-метоксиэтил)фенол, CAS 56718-71-9;

примесь C: 4-{(2*RS*)-2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид, CAS 29122-74-5;

примесь D: (2*RS*)-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-1,2-ол, CAS 62572-90-1;

примесь E: (2*RS*)-1-[2-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол, CAS 163685-38-9;

примесь F: (2*RS*)-3-(пропан-2-иламино)-1-феноксипропан-2-ол, CAS 7695-63-8;

примесь G: 2-(гидроксиэтил)фенол, CAS 501-94-0;

примесь H: (2*RS*)-1-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол, CAS 62572-94-5;

примесь J: 1-[2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси]-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол, CAS 163685-37-8.

Хроматографические условия

Колонка	15,0 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм
Температура колонки	25 °C
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм
Объём пробы	20 мкл
Время хроматографирования	3-кратное времени удерживания метопролола

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примеси А и метопролола не менее 6,0.

Относительные времена удерживания компонентов. Метопролол – 1 (около 7 мин); примесь H – около 0,3; примесь C – около 0,4; примесь G – около 0,45; примесь F – около 0,7; примесь A – около 0,8; примесь J – около 1,4; примесь D – около 1,6; примесь E – около 1,8; примесь B – около 2.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси C умножается на 0,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, C, D, E, F, G, H, J должна быть не более 3 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %)

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %), а также пики с относительными временами удерживания менее 0,2.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 60 ± 2 ºС.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,24 мг метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 30 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Метопролола тартрат, раствор для инъекций **ФС.3.1.0072.18**

Метопролол, раствор для инъекций

Metoprololi tartratis solutio pro injectionibus **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метопролола тартрат, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения должно соответствовать времени удерживания пика метопролола на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца метопролола тартрата (раздел «Количественное определение).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 5,5 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Подвижная фаза (ПФ). Триэтиламин—фосфорная кислота—уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—аммония ацетата раствор 0,48 % 2:3:10:146:810.

Испытуемый раствор. Объём препарата, содержащий 25 мг метопролола тартрата, выпаривают досуха при температуре не более 40 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл ПФ.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца метопролола тартрата и 1,5 мг стандартного образца примеси А метопролола тартрата, растворяют в 25 мл ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для идентификации пиков. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг стандартного образца метопролола тартрата, растворяют в 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В подходящий сосуд диаметром 10 см, например, в выпарительную чашку, помещают 10,0 мл

полученного раствора и облучают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 6 часов на расстоянии 5 см. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол, CAS 109632-08-8;

Примесь С: 4-{(2*RS*)-2-Гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид, CAS 29122-74-5.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания метопролола.

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

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками метопролола и примесью А должно быть не менее 6,0.

Относительные времена удерживания соединений. Метопролол – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь А – около 0,7.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 0,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика, соответствующего основному пику на хроматограмме раствора для идентификации пиков (примесь С), не должна быть более площади пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более площади пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,7 раз превышать площадь пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,17 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг метопролола тартрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Объем препарата, содержащий 15 мг метопролола тартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца метопролола тартрата. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца метопролола тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца метопролола тартрата на спектрофотометре в

максимуме поглощения при длине волны 274 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца метопролола тартрата;

a_0 – навеска стандартного образца метопролола тартрата, мг;

V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание метопролола тартрата в стандартном образце метопролола тартрата, %;

L – заявленное количество метопролола тартрата в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Метопролола тартрат, таблетки **ФС.3.1.0073.18**

Метопролол, таблетки

Metoprololi tartras, tabulettae **Взамен ВФС 42-3550-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метопролола тартрат, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика метопролола на хроматограмме раствора стандартного образца метопролола тартрата (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца метопролола тартрата (раздел «Однородность дозирования»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Подвижная фаза (ПФ). Триэтиламин—фосфорная кислота—уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—аммония ацетата раствор 0,48 % 2:3:10:146:810.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 0,5 г метопролола тартрата, встряхивают с 20 мл хлороформа в течение 10 мин, центрифугируют 10 мин при 3000 об/мин и отделяют супернатант. К остатку прибавляют еще 20 мл хлороформа и повторяют операцию, объединяя хлороформные извлечения. Объединенное хлороформное извлечение высушивают досуха при комнатной температуре. К сухому остатку добавляют 25,0 мл ПФ. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг стандартного образца метопролола тартрата и 1,5 мг стандартного образца примеси А метопролола тартрата, растворяют в 25 мл ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для идентификации пиков. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг стандартного образца метопролола тартрата, растворяют в 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В подходящий сосуд диаметром 10 см, например, в выпарительную чашку, помещают 10,0 мл полученного раствора и облучают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 6 часов на расстоянии 5 см. В мерную колбу вместимостью 50 мл

переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол, CAS 109632-08-8;

примесь С: 4-{(2*RS*)-2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид, CAS 29122-74-5.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания метопролола.

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

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками метопролола и примесью А должно быть не менее 6,0.

Относительные времена удерживания соединений. Метопролол – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь А – около 0,7.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 0,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика, соответствующего основному пику на хроматограмме раствора для идентификации пиков (примесь С), не должна быть более

площади пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более площади пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна быть более 1,7 площади пика метопролола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,17 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 25 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и выдерживают в ультразвуковой бане в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. Полученный раствор разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до получения концентрации метопролола тартрата около 0,1 мг/мл.

Раствор стандартного образца метопролола тартрата. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца метопролола тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца метопролола тартрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 274 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$. в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 2}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца метопролола тартрата;

a_0 – навеска стандартного образца метопролола тартрата, мг;

P – содержание метопролола тартрата в стандартном образце метопролола тартрата, %;

L – заявленное количество метопролола тартрата в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 50 мг метопролола тартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 25 мл ПФ, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца метопролола тартрата. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца метопролола тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Объём пробы 10 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца метопролола тартрата.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца метопролола тартрата:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика метопролола должно быть не более 2 % (6 определений);

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

- *фактор асимметрии пика* (A_S) метопролола должен быть не более 2,0.

Содержание метопролола тартрата $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 5 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика метопролола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика метопролола на хроматограмме раствора стандартного образца метопролола тартрата;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца метопролола тартрата, мг;

P – содержание метопролола тартрата в стандартном образце метопролола тартрата, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное содержание метопролола тартрата в одной таблетке, мг.

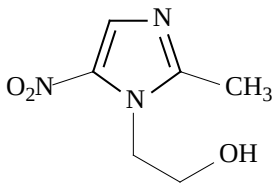
Хранение. В защищённом от света месте.

Метронидазол **ФС.2.1.0136.18**

Метронидазол

Metronidazolum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0257-07**

2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол



$C_6H_9N_3O_3$ М.м. 171,15

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метронидазола $C_6H_9N_3O_3$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, ацетоне и спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метронидазола или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 277 нм и минимум при 240 нм.

3. Качественная реакция. К 20 мг субстанции прибавляют 10 мг цинковой пыли, 1 мл воды и 0,25 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, после чего нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Далее поступают в соответствии с ОФС «Общие реакции на подлинность» (реакция на амины ароматические первичные).

Температура плавления. От 159 до 163 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Опалесценция раствора 1 г субстанции в 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон GY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—раствор калия дигидрофосфата 3:7.

Раствор калия дигидрофосфата. 1,36 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 5 мг (точная навеска) 2-метил-4-нитроимидазола (CAS 696-23-1) растворяют в 10 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 4,6 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 315 нм;

Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (0,01 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые 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 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции и не более 0,035 ЕЭ на 1 мг субстанции, используемой в приготовлении радиосенсибилизирующей субстанции (ОФС «Бактериальные

эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 5 мг/мл при нагревании до 37 °С до полного растворения препарата.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 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 17,12 мг метронидазола $C_6H_9N_3O_3$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

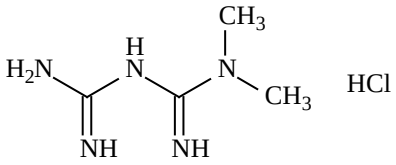
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Метформина гидрохлорид **ФС.2.1.0137.18**

Метформин

Metformini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0258-07**

N,*N*-Диметилимидодикарбоимид диамида гидрохлорид



$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ М.м. 165,62

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % метформина гидрохлорида $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метформина гидрохлорида.

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

Температура плавления. От 222 до 226 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

1. N-Цианогунидин и меламин

Подвижная фаза (ПФ). Раствор аммония дигидрофосфат с концентрацией 17 г/л доводят до pH 3,0±0,1 ортофосфорной кислотой концентрированной.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл ПФ.

Раствор сравнения А. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца *N*-цианогуанидина (CAS 461-58-5) растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 200,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца меламина (1,3,5-триазин-2,4,6-триамин, CAS 108-78-1) растворяют в 90 мл воды, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель для хроматографии, сильный катионит, 10 мкм;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 218 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения В определяется в соответствии с ОФС «Хроматография»

со следующим изменением. *Разрешение (R)* между пиками меламина и метформина должно быть не менее 10.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пика *N*-цианогуанидина.

Относительные времена удерживания соединений. Метформин – 1 (около 10 мин); *N*-цианогуанидин – около 0,2; меламин – около 0,3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика *N*-цианогуанидина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,02 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,25 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,03 %), за исключением пика *N*-цианогуанидина.

2. Диметиламин

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфорная кислота—вода 0,1:99,9.

Подвижная фаза А (ПФБ). Ацетонитрил.

Раствор для дериватизации. 1,0 мл фтординитробензола доводят ацетонитрилом до 100,0 мл. Используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции суспендируют в 5 мл ацетонитрила и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Прибавляют 0,1 мл триэтиламина и 1,0 мл раствора для дериватизации. Тщательно встряхивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения доводят ацетонитрилом до 10,0 мл. Перед использованием фильтруют.

Раствор сравнения. 1,0 мл 8 % стандартного образца диметиламина (*N*-метилметанамин, CAS 124-40-3) доводят ацетонитрилом до 100,0 мл. 2,5 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют последовательно 5,0 мл ацетонитрила, 0,1 мл триэтиламина и 1,0 мл раствора для дериватизации. Тщательно встряхивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения доводят ацетонитрилом до 10,0 мл.

Контрольный раствор. К 5,0 мл ацетонитрила прибавляют 0,1 мл триэтиламина и 1,0 мл раствора для дериватизации. Тщательно встряхивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения доводят ацетонитрилом до 10,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	125 × 0,3 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм
Температура колонки	30 °С
Скорость потока	0,7 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 380 нм
Объём пробы	5 мкл

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–10	60 → 45	40 → 55
10–11	45 → 25	55 → 75
11–15	25	75
15–20	25 →60	75 → 40

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и контрольный раствор.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением. *Разрешение (R)* между пиками деривата диметиламина и фтординитробензола должно быть не менее 3,0.

Идентификация примесей. Для идентификации пика диметиламина используются хроматограммы контрольного раствора и раствора сравнения.

Время удерживания диметиламина – около 4 мин.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика диметиламина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 4 мл 99,7 % муравьиной кислоты, прибавляют 80 мл ацетонитрила и сразу 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 16,56 мг метформина гидрохлорида $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Мышьяка триоксид **ФС.2.2.0030.18**

Мышьяка триоксид

Arsenici trioxidum **Взамен ГФ X, ст. 5**

Оксид мышьяка(III)

As_2O_3

As_2O_3 М.м. 197,84

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % мышьяка триоксида As_2O_3 в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Тяжёлые белые или почти белые фарфоровидные или стекловидные куски часто слоистого строения, с раковистым изломом, или белый или почти белый порошок.

Примечание. Для измельчения кусков мышьяка триоксида, их смачивают 96% спиртом, затем осторожно растирают в фарфоровой ступке, после чего порошок сушат на воздухе.

Растворимость. Легко растворим в 25 % хлористоводородной кислоте и глицерине, растворим в 1 М растворе гидроксида натрия.

Подлинность

1. Качественная реакция. При медленном нагревании в пробирке под тягой субстанция возгоняется, оседая на стенках пробирки в виде кристаллов.

2. Качественная реакция. В 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % растворяют 20 мг субстанции, прибавляют 4 мл воды и 0,1 мл натрия сульфида раствор в глицерине. Образуется жёлтый осадок, растворимый в 10 % растворе аммиака.

3. Качественная реакция. В 1 мл хлористоводородной кислоты 25 % растворяют 20 мг субстанции, прибавляют 5 мл натрия гипофосфита раствора и нагревают в течение 15 минут на кипящей водяной бане. Должен образоваться чёрный осадок.

Прозрачность раствора. В 10 мл аммиака раствора 10 % растворяют 1 г субстанции при нагревании до 60 °С. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

Сульфиды. Не более 0,002 %. в 10,0 мл натрия гидроксида растворе 8,5 % растворяют 1,0 г субстанции. Прибавляют 50 мкл свинца(II) ацетата раствора 9,5 %. Окраска испытуемого раствора должна выдерживать сравнение со стандартным раствором, приготовленным одновременно таким же образом с использованием смеси 10,0 мл 0,015 г/л раствора натрия сульфида в натрия гидроксида растворе 8,5 % и 50 мкл свинца(II) ацетата раствора 9,5 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл 2 М раствора гидроксида натрия. Прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 3 г натрия гидрокарбоната, перемешивают. Прибавляют 1 мл крахмала раствора 1 % и титруют 0,05 М раствором йода.

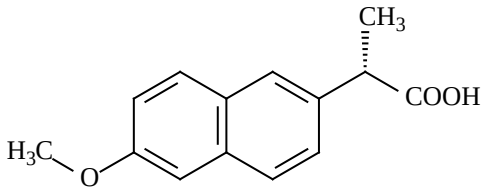
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 4,946 мг мышьяка триоксида As_2O_3.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Напроксен	**ФС.2.1.0138.18**
Напроксен	
Naproxenum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0259-07**

(2*S*)-2-(6-Метоксинафталин-2-ил)пропановая кислота



$C_{14}H_{14}O_3$ М.м. 230,26

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % напроксена $C_{14}H_{14}O_3$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %, метаноле и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца напроксена.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,004 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 262 нм, 271 нм, 316 нм и 331 нм.

Температура плавления. От 154 до 158 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От + 63 до + 68,5 ° в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в хлороформе, ОФС «Поляриметрия»).

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

1. Примесь G

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—2-пропанол—гексан 5:50:100:845.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл тетрагидрофурана и доводят тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят ПФ до 50 мл.

Раствор сравнения А. 5 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят ПФ до 10 мл.

Раствор сравнения Б. Около 5,0 мг (точная навеска) напроксена рацемического растворяют в 10 мл тетрагидрофурана и доводят ПФ до 100,0 мл.

Примечания.

Все растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными;

примесь G: (2*R*)-2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропановая кислота, CAS 23979-41-1.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель (донор-акцептор π-электронов) для разделения хиральных энантиомеров, 5 мкм (*S, S*);
Температура	25 °С
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 263 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение (R)* между пиками напроксена и примеси G должно быть не менее 3,0.

Относительные времена удерживания: напроксен – 1 (около 5 мин), примесь G – около 0,76.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,5 %).

2. Другие примеси

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор pH 2,0 42:58.

Буферный раствор pH 2,0. 1,36 г калия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 2,0 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной, объем раствора доводят водой до 1 л.

Испытуемый раствор. Около 12 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 20,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 6,0 мг (точная навеска) каждого из стандартных образцов примесей L, O, K и N растворяют в 5,0 мл ацетонитрила и доводят тем же растворителем до 10,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечания.

Все растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными;

примесь L: 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон, CAS 3900-45-6;

примесь O: 6-метоксинафталин-2-карбоновая кислота, CAS 2471-70-7;

примесь K: (1*RS*)-1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанол, CAS 77301-42-9;

примесь N: 2-бром-6-метоксинафталин, CAS 5111-65-9.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,40 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель, 3 мкм;
Температура	50 °С
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания примеси N.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением. *Разрешение (R)* между пиками напроксена и примеси К должно быть не менее 2,2.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора сравнения Б.

Относительные времена удерживания соединений. Напроксен – 1 (около 2,5 мин); примесь О – около 0,8; примесь К – около 0,9; примесь L – около 1,4; примесь N – около 5,3.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания площадь пика примеси О умножают на поправочный коэффициент 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси О должна быть не более полуторакратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,15 %);

– площадь пика примеси L должна быть не более полуторакратной площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 25 мл воды и 75 мл метанола и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1 % раствор фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,03 мг напроксена $C_{14}H_{14}O_3$.

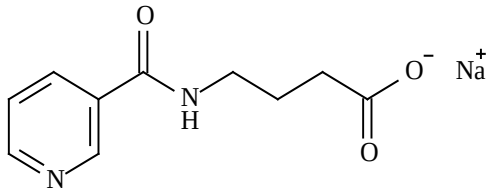
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 ^{o}C.

Натриевая соль никотиноил *гамма*-аминомасляной кислоты **ФС.2.1.0027.15**

Никотиноил *гамма*-аминомасляная кислота

Natrii nicotinoyl *gamma*-aminobutyras

4-(Пиридин-3-карбоксамидо)бутаноат натрия



$C_{10}H_{11}N_2NaO_3$ М.м. 230,20

Содержит не менее 98,0 % натриевой соли никотиноил-*гамма*-аминомасляной кислоты $C_{10}H_{11}N_2NaO_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок; гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натриевой соли никотиноил-*гамма*-аминомасляной кислоты.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 нм до 300 нм должен иметь максимум при 262 нм.

3. Качественная реакция. К 20 мг субстанции прибавляют 10 мг лимонной кислоты, 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают на водяной бане в течение 2 мин; должно появиться интенсивное фиолетово-красное окрашивание.

4. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,25 г субстанции в 5 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 7,3 до 8,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Углерода тетрахлорид—метанол—уксусная кислота ледяная 30:7:4.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А (0,02 % раствор стандартного образца никотиновой кислоты в спирте). 20 мг стандартного образца никотиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Срок годности раствора 1 мес.

Раствор сравнения Б (0,01 % водно-спиртовой раствор стандартного образца γ-аминомасляной кислоты). 10 мг *гамма*-аминомасляной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл воды и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Срок годности раствора 1 мес.

Раствор сравнения В. 5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют по 20 мл растворов сравнения А и Б и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор для опрыскивания (0,2 % раствор нингидрина в спирте 96 %). 50 мг нингидрина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Срок годности раствора 1 мес.

На линию старта пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 2 мкл (0,4 мкг) раствора сравнения А, 1 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения Б и 5 мкл раствора сравнения В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Зона адсорбции примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящаяся на уровне зоны адсорбции никотиновой кислоты, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %).

Допускается контур зоны адсорбции (ион натрия) с $R_f < 1$ по основному веществу.

Затем пластинку опрыскивают 0,2 % раствором нингидрина в спирте 96 % и нагревают в течение 15 мин при температуре от 110 °С до 120 °С.

Красно-фиолетовая зона адсорбции примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящаяся на уровне зоны адсорбции *гамма*-аминомасляной кислоты, не должна превышать по совокупности величины и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

Допускается желтая зона адсорбции (ион натрия), расположенная между основной зоной адсорбции, поглощающей в УФ-свете, и зоной адсорбции *гамма*-аминомасляной кислоты.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме сравнения В четко видны 2 зоны адсорбции, проявляющиеся при просматривании пластинки в УФ-свете, и 1 зона адсорбции, проявляющаяся после опрыскивания пластинки 0,2 % раствором нингидрина в спирте 96 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,7 ЕЭ на 1 мг натриевой соли никотиноил-*гамма*-аминомасляной кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 400 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 1 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 11,51 мг натриевой соли никотиноил-*гамма*-аминомасляной кислоты $C_{10}H_{11}N_2NaO_3$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Натрия бромид **ФС.2.2.0031.18**

Натрия бромид

Natrii bromidum **Взамен ГФ X, ст. 425**

Бромид натрия

NaBr

NaBr М.м. 102,89

Содержит не менее не менее 99,0 % и не более 100,6 % натрия бромида NaBr в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные, прозрачные или непрозрачные кристаллы. *Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим или легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность или щёлочность. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 г субстанции, растворяют в воде свободной от диоксида углерода и доводят тем же растворителем до метки. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего.

Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы, метод 2). Для определения 5 мл раствора, полученного в испытании «Сульфаты», доводят водой до 10 мл.

Барий. В 10 мл воды растворяют 0,5 г субстанции, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл калия сульфата раствора 1 %, выдерживают в течение 10 мин; не должно наблюдаться помутнение раствора.

Броматы. К 10 мл исходного раствора, полученного в испытании «Кислотность и щелочность» прибавляют 1 мл крахмала раствора 0,1 %, 0,1 мл калия йодида раствора 10 % и 0,25 мл 0,5 М серной кислоты. Выдерживают в темноте в течение 5 мин. Не должно появляться синей или фиолетовой окраски.

Йодиды. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора, полученного в испытании «Сульфаты» и доведенные объём раствора водой до метки. Полученный раствор не должен окрашиваться в синий цвет в течение 10 мин от прибавления 3 капель железа(III) хлорида раствора 3 % и 0,1 мл крахмала раствора 1 %.

Железо. Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 1). Для определения 3 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Магний и щелочноземельные металлы. Не более 0,02 % в пересчете на кальций. К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл буферного раствора аммония хлорида pH 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 15 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т. Нагревают до 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетовой

окраски из в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 5,0 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты»). В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 г субстанции, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,6 %. Определение проводят методом титриметрии.

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в конической колбе в 20 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, прибавляют 5 мл водорода пероксида и нагревают на водяной бане до обесцвечивания раствора. Промывают стенки колбы небольшим количеством воды и продолжают нагревание в течение 15 мин. После охлаждения доводят объём раствора до 50 мл, прибавляют 5,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 1 мл дибутилфталата и 5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 10 %. Избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 М раствором аммония тиоцианата до красно-коричневого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 3,545 мг хлорид-иона.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, доводят объём раствора водой до 50 мл и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,1 мл калия хромата раствора 5 %) до оранжево-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 10,29 мг натрия бромида NaBr.

Содержание натрия бромида NaBr в субстанции в процентах (X) с поправкой на содержание хлоридов вычисляют по формуле:

$$X = A - 2{,}902 \cdot B$$

где A – полученное содержание NaBr и NaCl в пересчёте на NaBr, %;

B – содержание хлорид-иона, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

Натрия гидрокарбонат **ФС.2.2.0011.15**

Натрия гидрокарбонат

Natrii hydrogenocarbonas

Гидрокарбонат натрия

$NaHCO_3$ М.м. 84,01

Содержит не менее 99,0 % натрия гидрокарбоната $NaHCO_3$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность. Субстанция дает характерные реакции на натрий (реакция А) и гидрокарбонаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. 5 г субстанции растворяют в 100 мл воды, свободной от диоксида углерода (раствор А). Полученный раствор должен быть прозрачным для субстанции, предназначенной для производства стерильных лекарственных форм, или мутность раствора не должна превышать эталон II для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных форм (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Карбонаты. Значение pH свежеприготовленного раствора А, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должно быть не более 8,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Хлориды. Не более 0,015 % (ОФС «Хлориды»). К 7 мл раствора А, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 15 мл.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты»). 1,0 г субстанции суспендируют в 10 мл воды. К полученной смеси прибавляют хлористоводородную кислоту концентрированную до нейтральной реакции среды и 1 мл сверх того, и доводят объем раствора водой до 15 мл.

Железо. Не более 0,005 % (ОФС «Железо»). 0,6 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы»). 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Кальций. Не более 0,01 % (ОФС «Кальций»). 1,0 г субстанции суспендируют в 10 мл воды. К полученной смеси прибавляют хлористоводородную кислоту концентрированную до нейтральной реакции среды и доводят объем раствора водой до 15 мл.

Аммоний. Не более 0,002 % (ОФС «Аммоний»). 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,25 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 4 г (точная навеска) субстанции сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой до постоянной массы.

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,04 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 2 капли 0,1 % спиртового раствора метилового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 8,401 мг натрия гидрокарбоната $NaHCO_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Натрия гидрокарбонат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения **ФС.3.2.0009.18**

Натрия гидрокарбонат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения

Natrii hydrogenocarbonatis pulvis pro solutione perorali et ad usum localem **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат натрия гидрокарбонат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натрия гидрокарбоната $NaHCO_3$.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Подлинность

1. Качественная реакция. Препарат должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Препарат должен давать характерные реакции на гидрокарбонаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Карбонаты. Растворяют 5 г препарата в 100 мл воды, свободной от диоксида углерода. Значение pH свежеприготовленного полученного раствора должно быть не более 8,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Время растворения. В соответствии с ОФС «Время растворения».

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,25 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 3 г (точная навеска) препарата сушат в эксикаторе над серной кислотой концентрированной.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, эквивалентную около 0,1 г натрия гидрокарбоната растворяют в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 2 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 8,401 мг натрия гидрокарбоната $NaHCO_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Натрия гидрокарбонат, раствор для инфузий	**ФС.3.2.0010.18**
Натрия гидрокарбонат, раствор для инфузий	
Natrii hydrogenocarbonatis solutio pro infusionibus	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат натрия гидрокарбонат, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натрия гидрокарбоната $NaHCO_3$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность

1. Качественная реакция. Препарат даёт характерные реакции на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Препарат даёт характерные реакции на гидрокарбонаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,0 до 8,9 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмолярность. В соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,04 ЕЭ на 1 мг натрия гидрокарбоната (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Объём препарата, эквивалентный 84-100 мг натрия гидрокарбоната, титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 2 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %), при постоянном перемешивании до изменения окраски раствора от желтой до красновато-оранжевой.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 8,401 мг натрия гидрокарбоната $NaHCO_3$.

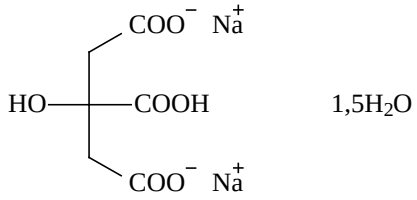
Хранение. В защищённом от света месте.

Натрия гидроцитрат сесквигидрат ФС.2.1.0139.18

Натрия гидроцитрат

Natrii hydrocitras sesquihydricus Взамен ГФ X, ст. 432

2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбонат динатрия сесквигидрат



$C_6H_6Na_2O_7 \cdot 1{,}5H_2O$ М.м. 263,11

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % натрия гидроцитрата $C_6H_6Na_2O_7$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерные реакции А и Б на цитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция даёт характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 5 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,7 до 5,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. От 9,0 % до 12,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Легко обугливающиеся вещества. К 0,5 г субстанции прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной, нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 мин и быстро охлаждают. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном GY_1 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Оксалаты. В смеси 1 мл воды и 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % растворяют 1 г субстанции, прибавляют 4 мл спирта 96 % и 0,2 мл кальция хлорида раствора 20 %. Через 1 ч раствор должен оставаться прозрачным.

Тартраты. В 2 мл воды растворяют 1 г субстанции. Прибавляют 1 мл калия ацетата раствора 10 % и 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %. При необходимости объем раствора доводят водой до 5 мл. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Хлориды. Не более 0,002 % (ОФС «Хлориды»). В 10 мл воды растворяют 1 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В 10 мл воды растворяют 1 г субстанции.

Кальций. Не более 0,03 % (ОФС «Кальций», метод 1). В платиновый тигель помещают 1 г субстанции, осторожно обугливают и прокаливают при температуре 600±50 °С. Остаток в тигле растворяют в 2 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, фильтруют, промывают тигель и фильтр водой 2 раза порциями по 3 мл, присоединяя промывочный раствор к основному, и доводят объем водой до 10,0 мл.

Железо. Не более 0,005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо», подраздел «Определение солей железа в зольном остатке органических соединений», метод 1, с использованием 0,6 г субстанции и стандартного раствора железо(III)-иона 30 мкг/мл.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2). 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,61 мг натрия гидроцитрата $C_6H_6Na_2O_7$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Натрия йодид	**ФС.2.2.0032.18**
Натрия йодид	
Natrii iodidum	**Взамен ГФ X, ст. 433**

Иодид натрия

NaI М.м. 149,89

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % натрия йодида NaI в пересчете на сухое вещество.

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

*Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и глицерине.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А на йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Щелочность. К 12,5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Цвет раствора должен измениться от прибавления не более 0,7 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Барий. В 10 мл воды растворяют 0,5 г субстанции, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; раствор должен оставаться прозрачным в течение 15 мин.

Железо. Не более 0,002 % (ОФС «Железо», метод 2). В 10 мл воды растворяют 0,5 г субстанции.

Йодноватая кислота, тиосульфаты, сульфиты. В 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды растворяют 0,5 г субстанции, прибавляют по крахмала раствора 0,1 мл и серной кислоты разведенной 16 %. В течение 30 с не должно появляться синее окрашивание, заметное при рассмотрении жидкости по оси пробирки. Синее окрашивание должно появиться от прибавления не более 1 капли 0,1 М раствора йода.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции.

Нитраты. К 1 г субстанции прибавляют 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида, 0,5 г цинковых и 0,5 г железных опилок и нагревают. Выделяющиеся пары не должны вызывать посинения влажной красной лакмусовой бумаги.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). В 15 мл воды растворяют 1,0 г субстанции.

Примечание. Если после прибавления хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % в анализируемом растворе появляется желтая окраска, для ее обесцвечивания прибавляют 0,05–0,10 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата; равный объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата прибавляют в раствор сравнения.

Цианиды. В 5 мл воды растворяют 0,5 г субстанции, прибавляют 0,25 мл раствора железа(II) сульфата в серной кислоте, 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 3 %, 1 мл натрия гидроксида раствора 10 % и нагревают. После подкисления хлористоводородной кислотой разведённой 8,3 % раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Примечание. *Приготовление раствора железа(II) сульфата в серной кислоте*. 3,0 г железа(II) сульфата растворяют в смеси 3 мл свежепрокипячённой и охлажденной воды и 3 мл серной кислоты разведенной 9,8 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы»). В 10 мл воды растворяют 1 г субстанции.

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг высушенной субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 1,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до изменения цвета осадка от желтой к розовому (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора эозина Н).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 14,99 мг натрия йодида NaI.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в

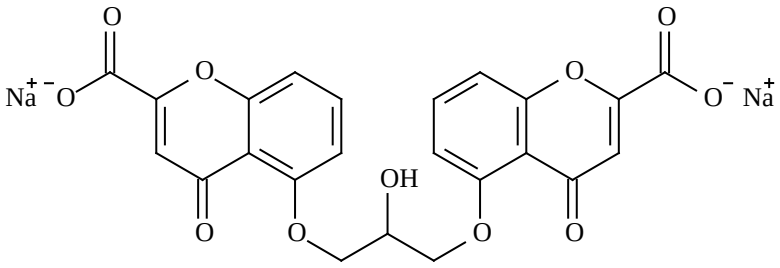
субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Натрия кромогликат **ФС.2.1.0140.18**

Кромоглициевая кислота

Natrii cromoglicas **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0261-07**

5,5'-[(2-Гидроксипропан-1,3-диил)бис(окси)]бис(4-оксо-4*H*-1-бензопиран-2-карбоксилат) динатрия



$C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ М.м. 512,3

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кромогликата натрия $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ в пересчете на безводное, не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим или растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия кромогликата.

2. УФ-спектр. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в фосфатном буферном растворе pH 7,4 в области от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 239 нм и 327 нм; отношение оптических плотностей в максимумах (A_{327}/A_{239}) должно составлять от 0,25 до 0,30.

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 0,2 г субстанции в 10 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения BY_5(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щёлочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида, раствор должен окраситься в розовый цвет. Прибавляют 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор должен обесцветиться. Прибавляют 0,2 мл 0,04 % раствора метилового красного; раствор должен окраситься в красный цвет.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—1 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата 5 : 95.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—1 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата 50 : 50.

Смесь растворителей. Вода—ацетонитрил 40 : 60.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора смесью растворителей до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 7 мг стандартного образца натрия кромогликата для проверки пригодности системы (содержащего примесь С) растворяют 10,0 мл смеси растворителей.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, дезактивированный по основаниям эндкепированный октадецилсилил силикагель (С18)), 3 мкм**;**
Температура колонки	25 °С**;**
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 330 нм;
Объём пробы	10 мкл**.**

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–15	100→0	0→100
15–20	0	100

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Относительные времена удерживания соединений. Натрия кромогликат – 1 (около 11 мин); примесь С – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим изменением. *Разрешение (R)* между пиками натрия кромогликата и примеси С должно быть не менее 5,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси С должна быть не более трёхкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

Оксалаты. Не более 0,35 %. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Раствор железа салицилата. 0,1 г железа(III) аммония сульфата растворяют в смеси 2 мл серной кислоты разведённой 9,8 % и 48 мл воды, доводят объем раствора водой до 100,0 мл. К полученному раствору прибавляют 50 мл 1,15 % раствора натрия салицилата, 10 мл раствора уксусной кислоты разведённой 12 %, 80 мл 13,6 % раствора натрия ацетата и доводят объем раствора водой до 500 мл. Раствор должен быть свежеприготовленным. Хранить в воздухонепроницаемых и темных сосудах.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл раствора железа салицилата и доводят объем раствора водой до 50,0 мл.

Стандартный раствор. 0,35 г щавелевой кислоты растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл раствора железа салицилата и доводят объем раствора водой до 50,0 мл.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная на спектрофотометре при длине волны 480 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм

относительно воды, не должна превышать оптическую плотность стандартного раствора, измеренную в тех же условиях.

Вода. Не более 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в смеси 5 мл 2-пропанола и 25 мл этиленгликоля и охлаждают. Прибавляют 30 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 25,62 мг кромогликата натрия $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$.

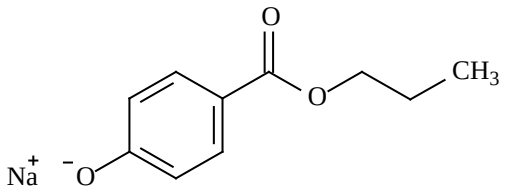
Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Натрия пропилпарагидроксибензоат ФС.2.1.0028.15

Натрия пропилпарагидроксибензоат

Propylis parahydroxybenzoas natricus

4-(Пропилоксикарбонил)фенолят натрия



$C_{10}H_{11}NaO_3$ М.м. 202,18

Содержит не менее 99,0 % и не более 104,0 % натрия пропилпарагидроксибензоата $C_{10}H_{11}NaO_3$ в пересчёте на безводное вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. 0,5 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты 25 %, фильтруют, промывают осадок на фильтре водой и высушивают под вакуумом при температуре 80 °С в течение 2 ч.

Инфракрасный спектр полученного осадка, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения

должен соответствовать спектру стандартного образца пропилпарагидроксибензоата.

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, полученной при определении родственных примесей, по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б пропилпарагидроксибензоата.

3. Качественная реакция. 5,0 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в свежепрокипяченной охлажденной воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А).

К 1 мл раствора А прибавляют 1 мл воды, полученный раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Раствор А, полученный в испытании «Подлинность», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора А, полученного в испытании «Подлинность», не должна превышать эталон BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 9,5 до 10,5 (0,1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 1:30:70.

Испытуемый раствор А. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и встряхивают с 50 мл эфира. Выпаривают эфирный слой досуха и остаток растворяют в 10 мл ацетона.

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца пропилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения В. 10 мг стандартного образца этилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объем раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения Г. 35 мг 4-гидроксибензойной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А (50 мкг), испытуемого раствора Б (5 мкг) и раствора сравнения А (0,25 мкг), раствора сравнения Б (5 мкг), раствора сравнения В (по 5 мкг) и раствора сравнения Г (1,75 мкг). Пластинку высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В четко обнаруживаются 2 зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие зоны адсорбции, расположенной на уровне зоны адсорбции на хроматограмме

раствора сравнения Г, не превышающей ее по совокупности величины и интенсивности поглощения (не более 3,5 % 4-гидроксибензойной кислоты).

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта не учитывают.

Сульфаты. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 25 мл раствора А, полученного в испытании «Подлинность», помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 5 мл воды.

Хлориды. Не более 0,035 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют эталонный раствор, содержащий 7 мл стандартного раствора хлорид-иона (2 мкг/мл) и 3 мл воды. 10 мл раствора А, полученного в испытании «Подлинность», помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, 1 мл азотной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 8 мл воды.

Вода. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2).

1,0 г субстанции помещают в тигель, прибавляют 2 мл 25 % раствора магния сульфата в серной кислоте разведенной 9,8 %, перемешивают с помощью тонкой стеклянной палочки, осторожно нагревают до получения сухого остатка и прокаливают в муфельной печи при температуре не выше 800 °С до тех пор, пока цвет остатка не станет белым или слегка сероватым. К остатку прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 9,8 %, выпаривают

и снова прокаливают. Общая продолжительность прокаливания не должна превышать 2 ч. Остаток после прокаливания растворяют в 2 порциях по 2,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина и аммиак водный по каплям до появления розового окрашивания. После охлаждения прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и еще 0,25 мл. При необходимости раствор фильтруют, доводят объем раствора водой до 10 мл и перемешивают.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной. Полученный раствор 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 20,22 мг натрия пропилпарагидроксибензоата $C_{10}H_{11}NaO_3$.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

Натрия тетраборат **ФС.2.2.0012.15**

Натрия тетраборат

Natrii tetraboras

Тетраборат натрия, декагидрат

$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ М.м. 381,37

Содержит не менее 99,0 % и не более 103,0 % натрия тетрабората $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине 85 %, растворим в воде.

Подлинность

1. Качественная реакция. К 5 мл 4 % раствора прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; раствор должен окраситься в красный цвет. При прибавлении 5 мл 85 % глицерина раствор должен обесцветиться.

2. Качественная реакция. К 0,2 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной, 3 мл спирта 96 % и перемешивают. При зажигании смесь должна гореть пламенем, окаймленным зеленым цветом.

3. Качественная реакция. 4 % раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. От 9,0 до 9,6 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Сульфаты. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 3 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл) и 12 мл воды. Для определения используют 15 мл 4 % раствора.

Карбонаты. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 3 М раствора хлористоводородной кислоты; не должно наблюдаться выделения пузырьков газа.

Кальций. Не более 0,01 % (ОФС «Кальций», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 6 мл стандартного раствора кальций-иона (10 мкг/мл), 1 мл уксусной кислоты разведенной 12 % и 9 мл воды. Для определения используют 15 мл 4 % раствора.

Аммоний. Не более 0,001 % (ОФС «Аммоний»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 2 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл) и 8 мл воды. Для определения используют 10 мл 4 % раствора.

Железо. Не более 0,004 % (ОФС «Железо», метод 2). К 6 мл 4 % раствора прибавляют 4 мл воды и перемешивают.

Мышьяк. Не более 0,0005 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,1 г субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Для определения используют 10 мл 4 % раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до розово-

оранжевого окрашивания (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора метилового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 19,07 мг натрия тетрабората $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Натрия фторид **ФС.2.2.0013.15**

Натрия фторид

Natrii fluoridum

Фторид натрия

NaF М.м. 41,99

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % натрия фторида NaF в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый, или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим или умеренно растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. 2,5 г субстанции растворяют в 100 мл воды (раствор А). К 2 мл раствора А прибавляют 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида. Образующийся белый желеобразный осадок растворяется при прибавлении 5 мл 10,5 % раствора железа(III) хлорида.

2. Качественная реакция. К 1 мл раствора А прибавляют смесь 0,2 мл 0,1 % раствора ализарина S и 0,2 мл 0,1 % раствора цирконила нитрата. Должно произойти изменение окраски от красной к жёлтой.

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

Кислотность или щёлочность. 2,5 г калия нитрата растворяют в 40 мл раствора А, приготовленного в испытании «Подлинность», доводят объем

раствора водой до 50 мл, охлаждают до 0 °С и прибавляют 0,2 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.

Если раствор бесцветный, должно потребоваться не более 1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида для получения стабильного в течение 15 с розового окрашивания.

Если раствор розовый, на его обесцвечивание должно потребоваться не более 0,25 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Фторсиликаты. Раствор, нейтрализованный в результате испытания на кислотность или щёлочность, нагревают до кипения. Горячий раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Стабильное розовое окрашивание раствора должно образоваться от прибавления не более 0,75 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). К 4 мл раствора А, приготовленного в испытании «Подлинность», прибавляют 6 мл воды.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»).

Испытуемый раствор. 10 мл раствора, полученного прибавлением 5 мл воды к раствору 0,25 г субстанции в 10 мл насыщенного раствора борной кислоты.

Эталонный раствор. 10 мл раствора, полученного прибавлением 10 мл насыщенного раствора борной кислоты к 5 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 130 ± 2 °С.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

К 80 мг субстанции (точная навеска) прибавляют смесь 5 мл уксусного ангидрида и 20 мл уксусной кислоты ледяной и нагревают до растворения.

После охлаждения прибавляют 20 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 4,199 мг натрия фторида NaF.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Натрия фторид, таблетки **ФС.3.2.0011.18**

Натрия фторид, таблетки

Natrii fluoridi tabulettae **Взамен ФС 42-3002-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат натрия фторид, таблетки (таблетки для рассасывания, таблетки для рассасывания для детей). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натрия фторида NaF.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 5 мг натрия фторида, взбалтывают в течение 5 мин с 5 мл воды и фильтруют.

1. Качественная реакция. К 0,25 мл 5 % раствора аммония тиоцианата прибавляют 0,25 мл воды, 1 каплю 3 % раствора железа(III) хлорида и перемешивают; должно появиться красное окрашивание. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл фильтрата; красная окраска должна исчезнуть.

2. Качественные реакции. Фильтрат должен давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Распадаемость. В соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» по способу 1.

Одну растёртую в порошок таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл воды и растворяют, периодически встряхивая, при нагревании на водяной бане при температуре около 80° С в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, фильтруют.

Определяют содержание действующего вещества (натрия фторида) в условиях испытания «Количественное определение».

Содержание натрия фторида в миллиграммах в одной таблетке (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 25 \cdot 2{,}21}{1000} = C \cdot 0{,}05525$$

где C – концентрация фторид-ионов, найденная и рассчитанная по калибровочному графику, мкг/мл;

1000 – пересчет мкг в мг;

2,21 – коэффициент пересчета фторид-ионов в натрия фторид.

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

Количественное определение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Ионометрия» (метод градуировочного графика) с использованием фторселективного индикаторного электрода.

Примечание. Все растворы, кроме буферного, необходимо хранить в пластмассовой посуде.

Буферный раствор. 5,7 мл уксусной кислоты, 58 г натрия хлорида и 4 г циклогексилендинитрилтетрауксусной кислоты растворяют в 500 мл воды, доводят pH раствора 20 % раствором натрия гидроксида до 5,25±0,25 и доводят объём раствора водой до 1 л. Раствор выдерживают в течение 24 ч.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 22 мг натрия фторида (что соответствует около 10 мг фторид-ионов), помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 400 мл воды и выдерживают в течение 20 мин на водяной бане

при температуре около 80° С, периодически перемешивая. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора до метки и фильтруют.

Стандартный раствор А. Около 42 мг (точная навеска) стандартного образца натрия фторида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора содержит около 190 мкг фторид-ионов.

Стандартный раствор Б. 25 мл стандартного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора содержит около 19 мкг фторид-ионов.

Стандартный раствор В. 25 мл стандартного раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора содержит около 1,9 мкг фторид-ионов.

В отдельные химические стаканы вместимостью 100 мл помещают по 20 мл испытуемого и стандартных растворов А, Б и В. В каждый стакан прибавляют по 20 мл буферного раствора. Каждый раствор перемешивают в течение 2 мин.

В каждый раствор последовательно погружают фторселективный индикаторный электрод и хлорсеребряный электрод сравнения и при перемешивании производят измерение разности потенциалов иономером или pH-метром.

Строят калибровочный график зависимости разности потенциалов от логарифма концентрации фторид-ионов. По графику находят значение логарифма концентрации (lg С) для испытуемого раствора.

Концентрацию фторид-ионов в испытуемом растворе (C) в мкг/мл вычисляют по формуле:

$$C = 10^{x}$$

где: $x = \lg C$.

Содержание натрия фторида в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 500 \cdot 2{,}21 \cdot G \cdot P}{1000 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{C \cdot 1{,}105 \cdot G \cdot P}{a_1 \cdot L}$$

где C – концентрация фторид-ионов, найденная и рассчитанная по калибровочному графику, мкг/мл;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное количество натрия фторида в одной таблетке, мг;

1000 – пересчёт мкг в мг;

2,21 – коэффициент пересчёта фторид-ионов в натрия фторид;

P – содержание натрия фторида в стандартном образце натрия фторида, %.

Хранение. Особые указания отсутствуют.

Натрия хлорид **ФС.2.2.0014.15**

Натрия хлорид

Natrii chloridum

Хлорид натрия

NaCl М.м. 58,44

Содержит не менее 99,0 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,5 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения и глазных капель.

Описание. Белый кристаллический порошок или крупинки, или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Раствор 0,1 г субстанции в 2 мл воды должен давать характерную реакцию А на натрий и характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. 20,0 г субстанции растворяют в свежепрокипяченной и охлажденной воде и доводят водой до 100 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щелочность. К 20 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Щёлочноземельные металлы и магний. Не более 0,01 % в пересчёте на кальций. К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 150 мг индикаторной смеси эриохрома чёрного Т. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 2,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

Барий. К 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды, 2 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8 % и перемешивают. Через 2 ч мутность полученного раствора не должна превышать мутность эталонного раствора, содержащего 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», и 7 мл воды.

Железо. Не более 0,0002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Железо», метод 2, с использованием эталонного раствора, содержащего 4 мл стандартного раствора железо(III)-иона (1 мкг/мл) и 6 мл воды. Для определения используют раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора».

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора мышьяк-иона (1 мкг/мл). Для определения используют 1,0 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 7,5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», доводят водой до 30 мл.

Фосфаты. Не более 0,0025 % (ОФС «Фосфаты»). К 2 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 98 мл воды.

Ферроцианиды. К 2,0 г субстанции, растворенной в 6 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора, состоящего из 5 мл 1 % раствора железа(III) аммония сульфата в 2,5 % растворе серной кислоты, 95 мл 1 % раствора железа(II) сульфата, и перемешивают; в течение 10 мин не должно появляться синее окрашивание.

Нитриты. К 10 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 10 мл воды и перемешивают. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 354 нм относительно воды, должна быть не более 0,01 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Бромиды. Не более 0,01 % Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)

Испытуемый раствор. К 0,5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 4 мл воды.

Эталонный раствор. 5 мл раствора калия бромида (3 мкг/мл).

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2,0 мл 1,65 % раствора фенолового красного, 1 мл 0,01 % раствора хлорамина Т и тотчас перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют по 0,15 мл 0,1 М раствора

натрия тиосульфата, перемешивают, доводят объёмы растворов водой до 10 мл, перемешивают и измеряют оптическую плотность при 590 нм относительно воды.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность эталонного раствора.

Йодиды. 5 г субстанции увлажняют по каплям свежеприготовленной смесью, состоящей из 0,15 мл 10 % раствора натрия нитрита, 2 мл 0,5 М раствора серной кислоты, 25 мл 1 % раствора крахмала и 25 мл воды. Через 5 мин увлажненную субстанцию просматривают при дневном освещении – голубое окрашивание должно отсутствовать.

***Алюминий**. Не более 0,00002 % (ОФС «Алюминий», метод 1 или 2).

Метод 1

Испытуемый раствор. 20,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды.

Метод 2

Определение проводят из навески субстанции 10,0 г.

***Калий**. Не более 0,05 %. Испытание проводят одним из методов.

Метод 1

Стандартный раствор 20 мкг/мл калий-иона. 0,446 г калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Эталонный раствор. К 5 мл стандартного раствора калий-иона (20 мкг/мл) прибавляют 5 мл воды.

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2 мл 1 % раствора натрия тетрафенилбората. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.

Метод 2. *АЭС или ААС*

Стандартный раствор калий-иона (600 мкг/мл). 1,14 г калия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 100 – 105 °С, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. 1,00 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Разведение стандартного и испытуемого раствора производят в соответствии с инструкцией к прибору и проводят определение содержания ионов калия методом атомной эмиссии (метод прямой калибровки) или атомной абсорбции при длине волны 766,5 нм.

***Аммоний**. Не более 0,004 % (ОФС «Аммоний»). 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 5 ЕЭ на 1 г субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при определении конечной точки титрования потенциометрически) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 5 % раствором калия хромата – до перехода окраски в оранжево-желтую.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Алюминий», «Калий», «Аммоний» и «Бактериальные эндотоксины» проводят для субстанции, предназначенной для приготовления лекарственных форм для парентерального применения.

Натрия хлорид,
раствор для инъекций,
раствор для инфузий,
растворитель для приготовления
лекарственных форм для инъекций

ФС.3.2.0012.18

Натрия хлорид,
раствор для инъекций,
раствор для инфузий,
растворитель для приготовления
лекарственных форм для инъекций

Natrii chloridi solutio pro injectionibus,
solutio pro infusionibus, dissolutor
ad formas medicamentorum
pro injectionibus

Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственные препараты натрия хлорида, раствор для инъекций, раствор для инфузий, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натрия хлорида NaCl.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность

1. Качественные реакции. Препарат должен давать характерные реакции на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественные реакции. Препарат должен давать характерные реакции на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмолярность. В соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

***Поглощение в УФ-области**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание лекарственных форм для парентерального применения в полимерной упаковке».

***Восстанавливающие вещества**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание лекарственных форм для парентерального применения в полимерной упаковке».

***Гемолитически действующие вещества**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание лекарственных форм для парентерального применения в полимерной упаковке».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мл препарата на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точный объем препарата, содержащий около 90 мг натрия хлорида, титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 5 % раствором калия хромата – до перехода окраски в оранжево-желтую.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.

Хранение. Особые указания отсутствуют.

*Контроль по показателям качества «Поглощение в УФ-области», «Восстанавливающие вещества», «Гемолитически действующие вещества», «Аномальная токсичность» проводят для препарата в полимерной упаковке.

Натрия хлорид, спрей назальный	**ФС.3.2.0013.18**
Натрия хлорид, спрей назальный	
Natrii chloridi spray nasale	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат натрия хлорид, спрей назальный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натрия хлорида NaCl.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность.

1. Качественные реакции. Препарат дает характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественные реакции. Препарат дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. От 6,0 до 9,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

***Выход содержимого упаковки**. Не менее 90 % (ОФС «Аэрозоли и спреи»).

***Однородность массы дозы**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

***Количество доз в упаковке**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точный объем препарата, содержащий около 90 мг натрия хлорида, помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата с индикатором – 5 % раствором калия хромата – до перехода окраски в оранжево-красную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателю «Выход содержимого упаковки» проводят для недозированных спреев.

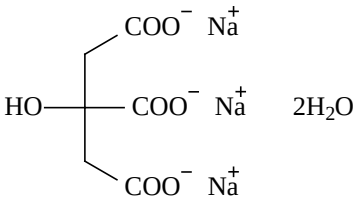
**Контроль по показателям «Однородность массы дозы» и «Количество доз в упаковке» проводят для дозированных спреев.

Натрия цитрат дигидрат **ФС.2.1.0141.18**

Натрия цитрат

Natrii citras dihydricus **Взамен ГФ X, ст. 429**

2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбонат тринатрия дигидрат



$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ М.м. 294,10

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % натрия цитрата $C_6H_5Na_3O_7$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или белые или почти белые зернистые кристаллы, слегка расплывающиеся во влажном воздухе.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция даёт характерную реакцию А на цитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 7,8 до 8,3 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. Не менее 11,0 % и не более 13,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, смесь 20 мл метанола, 30 мл формамида и 5 г салициловой кислоты.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2 с использованием раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора» и эталонного раствора 1.

Железо. Не более 0,005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо», подраздел «Определение солей железа в зольном остатке органических соединений», метод 1, с использованием 0,6 г субстанции и стандартного раствора железа(III)-иона 30 мкг/мл»

Кальций. Не более 0,03 % (ОФС «Кальций», метод 1). В платиновый тигель помещают 2 г субстанции, осторожно обугливают и прокаливают при температуре 600±50 °С. Остаток в тигле растворяют в 4 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, промывают тигель водой 2 раза порциями по 6 мл, присоединяя промывочный раствор к основному, и доводят объем раствора водой до 20,0 мл. Раствор фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Легко обугливающиеся вещества. К 0,2 г субстанции прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной и нагревают на водяной бане при температуре 90±1 °С в течение 60 мин. Быстро охлаждают. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном Y_2 или GY_2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Оксалаты. Растворяют 1 г препарата в смеси 1 мл воды и 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют 4 мл спирта 96 % и 0,2 мл 20 % раствора кальция хлорида. Через 1 ч раствор должен оставаться прозрачным.

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

Тартраты. В 2 мл воды растворяют 1 г субстанции. Прибавляют 1 мл калия ацетата раствора 10 % и 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %. При потирании стенок пробирки стеклянной палочкой не должен образовываться кристаллический осадок.

Хлориды. Не более 0,002 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

***Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 10 мл приготовленного раствора на 1 кг массы кролика. Приготовление раствора: 100 мг субстанции и 75 мг кальция хлорида растворяют в 10 мл воды для инъекций.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании до 50 °С в 50 мл уксусной кислоты безводной, охлаждают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,25 мл 2 % раствора нафтолбензеина) до появления зелёного окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 8,602 мг безводного натрия цитрата $C_6H_5Na_3O_7$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

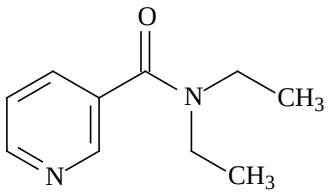
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Никетамид **ФС.2.1.0142.18**

Никетамид

Nicethamidum **Взамен ГФ X, ст. 205**

N,*N*-Диэтилпиридин-3-карбоксамид



$C_{10}H_{14}N_2O$ М.м. 178,23

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % никетамида $C_{10}H_{14}N_2O$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Бесцветная или слегка желтоватая маслянистая жидкость или кристаллическая масса со слабым своеобразным запахом.

Растворимость. Смешивается с водой, спиртом 96 % и хлороформом во всех соотношениях.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца никетамида.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0015 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 350 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 2 см должен

иметь максимум при длине волны 263 нм с удельным показателем поглощения около 285.

3. Качественная реакция. При кипячении 0,1 мл субстанции с 3 мл натрия гидроксида раствора 10 % выделяется диэтиламин, который обнаруживают по характерному запаху и изменению окраски красной лакмусовой бумаги на синюю.

4. Качественная реакция. К 5 мл 10 % раствора субстанции прибавляют 5 мл меди(II) сульфата раствора 5 %; должно появиться синее окрашивание; после прибавления 3 мл аммония тиоцианата раствора 5 % должен образоваться ярко-зеленый осадок.

5. Качественная реакция. 0,1 мл субстанции и 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола растворяют в 3 мл спирта 96 % и кипятят в течение 1 мин; раствор должен окраситься в желтый цвет. После охлаждения и прибавления 0,05 мл натрия гидроксида раствора 10 % должно появиться фиолетовое окрашивание, которое при дальнейшем прибавлении раствора натрия гидроксида постепенно переходит в буровато-красное.

Температура затвердевания. От 20 до 25 °С (ОФС «Температура затвердевания»).

Плотность. От 1,058 до 1,066 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 2) Субстанцию предварительно расплавляют при 42,5±2,5 °С.

Показатель преломления. От 1,524 до 1,526 (ОФС «Рефрактометрия»). Субстанцию предварительно расплавляют при 42,5±2,5 °С.

***Прозрачность раствора**. 5 мл субстанции доводят водой до 20 мл. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. 4 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», доводят водой до 10 мл. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 6,0 до 7,8 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. Не более 0,3 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

Восстанавливающие вещества. К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,05 мл 0,1 М раствора калия перманганата. Окраска раствора должна оставаться розовой в течение не менее 2 мин.

Органические примеси. К 1 г субстанции прибавляют 6 мл воды и 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, полученный раствор нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч. После охлаждения прибавляют 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида и сравнивают окраску полученного раствора с эталонным раствором, состоящим из 3 мл 5 % раствора железа(III) хлорида в 0,5 М растворе хлористоводородной кислоты и 12 мл воды. Раствор должен выдерживать сравнение с эталонным раствором.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Пропанол—хлороформ 25:75.

Испытуемый раствор. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. Около 40,0 мг (точная навеска) стандартного образца *N*-этилникотинамида (CAS 4314-66-3) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, раствора сравнения А (4 мкг) и раствора сравнения Б (0,4 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В, четко видна зона адсорбции основного вещества.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции *N*-этилникотинамида по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %). Любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, за исключением зон адсорбции основного вещества и *N*-этилникотинамида, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции основного вещества на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,28 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу, растворяют в смеси 5 мл уксусного ангидрида и 20 мл уксусной кислоты безводной. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в сине-зелёную.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 17,82 мг никетамида $C_{10}H_{14}N_2O$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Никетамид, раствор для инъекций **ФС.3.1.0074.18**

Никетамид, раствор для инъекций

Nicethamidi solutio pro injectionibus **Взамен ВФС 42-933-79**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат никетамид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества никетамида $C_{10}H_{14}N_2O$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 263 нм (раздел «Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности поглощения при УФ-детекции и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. При кипячении объёма препарата, соответствующего 0,5 г никетамида, с 3 мл натрия гидроксида раствора 10 % должен выделяться диэтиламин, обнаруживаемый по характерному запаху.

4. Качественная реакция. К объёму препарата, соответствующему 0,5 г никетамида, прибавляют 5 мл меди(II) сульфата раствора 5 %; должно появиться синее окрашивание; после прибавления 3 мл аммония тиоцианата раствора 5 % должен образоваться ярко-зеленый осадок.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_7 или GY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Пропанол—хлороформ 25:75.

Испытуемый раствор А. Объём препарата, содержащий 0,25 г никетамида, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Стандартный раствор. 25 мг стандартного образца никетамида помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца этилникотинамида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения В. Смешивают стандартный раствор и раствор сравнения А в соотношении 1:1.

Примечание.
Этилникотинамид: *N*-этилпиридин-3-карбоксамид, CAS 4314-66-3.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора А (500 мкг), испытуемого раствора Б (50 мкг), стандартного раствора (50 мкг), раствора сравнения А (5 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг) и раствора сравнения В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 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.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б четко видна зона адсорбции и на хроматограмме раствора сравнения В четко видны две зоны адсорбции.

Зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции этилникотинамида на хроматограмме испытуемого раствора А, по интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А по интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,28 ЕЭ на 1 мг никетамида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Объём препарата, соответствующий около 1,25 г никетамида, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 263 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание никетамида $C_{10}H_{14}N_2O$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 500 \cdot 100 \cdot 100}{282 \cdot V_1 \cdot 1 \cdot L \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot 500}{2{,}82 \cdot V_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

282 – удельный показатель поглощения никетамида $A_{1\text{см}}^{1\%}$;

V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл

L – заявленное количество никетамида в препарате, г/мл.

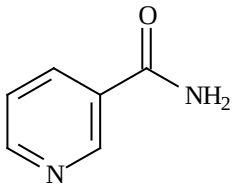
Хранение. В защищённом от света месте.

Никотинамид **ФС.2.1.0143.18**

Никотинамид

Nicotinamidum **Взамен ГФ XII, ФС 42-0262-07**

Пиридин-3-карбоксамид



$C_6H_6N_2O$ М.м. 122,12

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_6H_6N_2O$ в пересчете на сухое вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 96 %, растворим в глицерине.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца никотинамида или рисунку (Приложение).

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции кипятят в 1 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида; должен появиться характерный запах аммиака.

Температура плавления. От 128 до 131 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 6,0 до 7,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Раствор аммиака 2,3 %. 9,2 мл аммиака водного доводят водой до 100,0 мл.

Подвижная фаза А (ПФА). Вода для хроматографии—ацетонитрил—раствор аммиака 2,3 %—уксусная кислота разведенная 30 % 99,5:0,5:0,23:0,06.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл ПФА, доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 100 мг (точная навеска) стандартного образца никотинамида растворяют в 70 мл ПФА, доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С растворяют в 70 мл ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 100,0 мл.

Примечание.
Примесь А: пиридин-3-карбоновая кислота, CAS 59-67-6;
примесь В: пиридин-3-карбонитрил, CAS 100-54-9;
примесь С: пиридин-2-карбоксамид, CAS 1452-77-3.

Хроматографические условия.

Колонка	25 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 ºС;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 264 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–30	99	1
30–50	99→50	1→50
50–51	50→10	50→90
51–60	10	90
60–61	10→99	90→1
61–70	99	1

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием растворов сравнения А и Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

Содержание примесей А, В и С в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot \text{P}}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения Б;

a_1 – навеска субстанции в испытуемом растворе, мг;

a_0 – навеска стандартного образца соответствующей примеси, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце соответствующей примеси, %.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot \text{P}}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W) \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика никотинамида на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции в испытуемом растворе, мг;

a_0 – навеска стандартного образца никотинамида, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце никотинамида, %.

Допустимое содержание примесей:

– примеси А, В, С – не более 0,1 % каждая;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика никотинамида 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, в вакууме). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 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 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 5 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 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 12,21 мг никотинамида $C_6H_6N_2O$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 ºС.

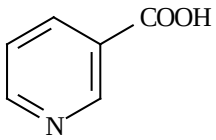
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Никотиновая кислота **ФС.2.1.0144.18**

Никотиновая кислота

Acidum nicotinicum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0263-07**

Пиридин-3-карбоновая кислота



$C_6H_5NO_2$ М.м. 123,11

Содержит не менее 99,5 % и не более 100,5 % никотиновой кислоты $C_6H_5NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца никотиновой кислоты или рисунку (Приложение).

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 10 мл воды. К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 5 % раствора меди(II) ацетата; должен выпасть осадок синего цвета.

Температура плавления. От 234 до 240 °С (ОФС «Температура плавления», метод 3).

***Прозрачность раствора**. 0,1 г субстанции растворяют в горячей воде, охлаждают и доводят водой до 10 мл. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

2,6-Пиридиндикарбоновая и 2,5-Пиридиндикарбоновая кислоты. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного 5 % раствора железа(II) сульфата; окраска раствора должна быть не интенсивнее эталона сравнения Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Подвижная фаза А (ПФА). 2 мл уксусной кислоты разведенной 30 % растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора до 5,6 ± 0,1 10 % раствором аммиака и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил – метанол 50:50.

Испытуемый раствор. Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 200 мкл 10 % раствора аммиака и доводят объем раствора ПФА до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и около 10,0 мг (точная навеска) образца примеси В растворяют в 200 мкл 10 % раствора аммиака и доводят объем раствора ПФА до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 10,0 мл.

Содержимое флакона со стандартными образцами примесей никотиновой кислоты (примеси А и В) растворяют в 1,0 мл ПФА.

Примечание.
Примесь А: 6-метилпиридин-3-карбоновая кислота, CAS 3222-47-7;
примесь В: 2,2'-бипиридин-5,5'-дикарбоновая кислота, CAS 1802-30-8.

Хроматографические условия.

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, алкил-связанный, для применения подвижных фаз с высоким содержанием воды (С18), 4 мкм;
Температура колонки	15 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 250 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–10	100	0
10–30	100→20	0→80
30–35	20	80

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения Б) определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пиков примесей А и В.

Относительные времена удерживания соединений. Никотиновая кислота – 1 (около 6 мин), примесь А – около 2,7; примесь В – около 2,8.

Допустимое содержание примесей.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь любой неидентифицированной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,05 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,03 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,25 г субстанции растворяют в 25 мл воды. Для определения используют 10 мл раствора.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). К 0,5 г субстанции прибавляют 9 мл воды и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, перемешивают до растворения.

Нитраты. К 10 мг субстанции прибавляют 2 мл раствора дифениламина и перемешивают; не должно появляться голубое окрашивание.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с 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 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 10 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 500 раз водой для ЛАЛ-теста. При необходимости для коррекции pH испытуемого раствора используют 0,1 М Трис-буферный раствор. При приготовлении основного раствора допускается нагревание не выше 50 °С до полного растворения субстанции. Использовать ЛАЛ-реактив с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл свежепрокипяченной горячей воды, охлаждают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина), не исчезающего в течение 2 мин.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг никотиновой кислоты $C_6H_5NO_2$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Никотиновая кислота, раствор для инъекций **ФС.3.1.0066.18**

Никотиновая кислота, раствор для инъекций

Acidi nicotinici, solutio pro injectionibus **Взамен ФС 42-2663-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат никотиновая кислота, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества никотиновой кислоты $C_6H_5NO_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 261 нм (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. При небольшом нагревании к объему препарата, содержащему 30 мг никотиновой кислоты, прибавляют 1 мл 10 % раствора меди(II) сульфата; должен образоваться синий осадок.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Пропанол – муравьиная кислота безводная – вода 85:10:5.

Испытуемый раствор. При необходимости препарат разводят водой до получения концентрации никотиновой кислоты около 10 мг/мл.

Раствор сравнения А. 20 мг стандартного образца никотиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 5 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения В. 3 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор пиридина. 20 мг пиридина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг), раствора сравнения В (0,3 мкг) и в одну точку – 10 мкл раствора сравнения А (10 мкг) и 5 мкл раствора пиридина (2 мкг) (раствор для проверки разрешения). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают

в камеру с ПФ, насыщенную парами в течение 2 ч, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, но не более 5 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Затем пластинку помещают в сушильный шкаф, сушат при температуре 100 – 105 °С в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разрешения четко видны две зоны адсорбции и на хроматограмме раствора сравнения В четко видна зона адсорбции (0,3 мкг).

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции, по совокупности интенсивности поглощения и величины не превышающей зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг никотиновой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 10 мг никотиновой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу

вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца никотиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание никотиновой кислоты $C_6H_5NO_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot V \cdot 10 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot L \cdot 2{,}5}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца никотиновой кислоты, мг;

V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

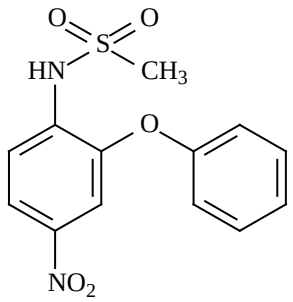
P – содержание никотиновой кислоты в стандартном образце никотиновой кислоты, %;

L – заявленное количество никотиновой кислоты в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Нимесулид	**ФС.2.1.0145.18**
Нимесулид	
Nimesulidum	**Вводится впервые**

N-(4-Нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ М.м. 308,31

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Светло-жёлтый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нимесулида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец растворяют в минимальном объёме ацетона, упаривают досуха и регистрируют спектры сухих остатков.

Температура плавления. От 147 до 151 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 35:65.

Буферный раствор. 1,15 г аммония дигидрофосфата растворяют в 600 мл воды, доводят pH раствора до 7,0 ± 0,1 раствором аммиака и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 8,0 мл ацетонитрила, и доводят объем раствора водой до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 5 мг 2-феноксианилина (примесь С) растворяют в 10 мл ацетонитрила и доводят водой до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора прибавляют к содержимому флакона со стандартным образцом примеси D, предварительно растворённом в 1,0 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения Б. 2,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. 4 мг стандартного образца нимесулида для идентификации пиков (содержащего примеси A, B, E и F) растворяют в 4,0 мл ацетонитрила и доводят ПФ до 10,0 мл.

Примечание.

Примесь A: *N*-(2,4-динитро-6-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 51765-56-1;

примесь B: *N*-(2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 51765-51-6;

примесь C: 2-феноксианилин, CAS 2688-84-8;

примесь D: 4-нитро-2-феноксианилин, CAS 5422-92-4;

примесь E: *N*-метансульфонил-*N*-(2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 905858-63-1;

примесь F: *N*-метансульфонил-*N*-(2-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 51765-72-1.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,3 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примесей С и D не менее 2,0.

Идентификация примесей. Прилагаемая к стандартному образцу нимесулида для идентификации пиков хроматограмма и хроматограмма раствора сравнения В используются для идентификации пиков примесей А, В, Е и F; хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пиков примесей С и D.

Относительные времена удерживания компонентов. Нимесулид – 1 (около 5 мин); примесь А – около 0,3; примесь В – около 2,4; примесь С – около 3,2; примесь D – около 3,7; примесь Е – около 4,2; примесь F – около 6,1.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 0,7; примесь Е – 1,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси E не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь каждого пика примесей A, B, C, D, F не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

– площадь каждого пика неидентифицированных примесей не должна превышать площадь пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора свинца (10 мкг/мл).

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,24 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл ацетона и прибавляют 20 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,83 мг нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Нимесулид, гель для наружного применения	**ФС.3.1.0075.18**
Нимесулид, гель для наружного применения	
Nimesulidi gel ad usum externum	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимесулид, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

pH. От 3,0 до 7,0 (непосредственно в препарате, в соответствии с ОФС «Ионометрия», метод 3).

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

Буферный раствор. 2,38 г калия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH полученного раствора до 3,8±0,05 фосфорной кислотой

разведенной 10 %, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

Испытуемый раствор. Точную навеску геля, содержащую около 10 мг нимесулида, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 8,0 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 12,0 мл буферного раствора pH 3,8 и перемешивают на орбитальном шейкере в течение 20 мин при 350 об/мин. Перед вводом пробу фильтруют через фторопластовый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор используют в течение 1 ч после приготовления.

Раствор сравнения А. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца нимесулида для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, E и F, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 6,0 мл ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;

Температура колонки	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	30 мкл;
Время хроматографирования	5,5-кратное от времени удерживания нимесулида.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиком примеси нимесулида с относительным временем удерживания около 0,9 и пиком нимесулида не менее 1,5;

на хроматограмме раствора сравнения А:

– *фактор асимметрии пика* (A_S) нимесулида должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нимесулида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 5,0 %;

на хроматограмме раствора сравнения В отношение сигнал/шум *(S/N)* для пика нимесулида должно быть не менее 10.

Хроматографируют раствор ПФ и испытуемый раствор.

Содержание любой примеси (X), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 20 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 250}$$

где S_1 – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска препарата, г;

a_0 – навеска стандартного образца нимесулида, мг;

P – содержание нимесулида в стандартном образце нимесулида, %;

L – заявленное количество нимесулида в препарате, мг/г.

Не учитывают пики ПФ, пики с площадью равной или менее площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения В (0,05 % и менее).

Допустимое содержание примесей. Содержание любой примеси должно быть не более 0,5 %. Сумма примесей должна быть не более 1,5 %.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 10 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора буферным раствором pH 3,8 до метки, интенсивно перемешивают до полного растворения навески препарата. Перед вводом пробу фильтруют через фторопластовый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Последовательно хроматографируют по 5 мкл испытуемого и стандартного растворов. Время хроматографирования должно в 1,5 раза превышать время удерживания нимесулида.

Пригодность хроматографической системы: На хроматограмме стандартного раствора:

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нимесулида, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии пика* (A_S) нимесулида должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 2,0 %.

Содержание нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска геля, г;

a_0 – навеска стандартного образца нимесулида, мг;

P – содержание нимесулида в стандартном образце нимесулида, %;

L – заявленное количество нимесулида в препарате, мг/г.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

Нимесулид, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь **ФС.3.1.0076.18**

Нимесулид, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь

Nimesulidi granulae pro suspensione ad usum peroralem **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимесулид, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Гранулы», ОФС «Суспензии» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Гранулы» и ОФС «Суспензии».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания нимесулида на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Размер гранул. В соответствии с ОФС «Ситовой анализ».

Седиментационная устойчивость. В соответствии с ОФС «Суспензии» в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата.

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 2,5 до 3,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Буферный раствор. 1,15 г аммония дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH раствора до 7,0±0,1 потенциометрически раствором аммиака, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 35:65.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых гранул, содержащую около 50 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца 2-феноксианилина (примесь С нимесулида) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в 10 мл ацетонитрила, доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора прибавляют к содержимому флакона со стандартным образцом примеси D, предварительно растворённом в 1,0 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу на 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

примесь C: 2-феноксианилин, CAS 2688-84-8;

примесь D: 4-нитро-2-феноксианилин, CAS 5422-92-4;

примесь E: *N*-метансульфонил-*N*-(2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 905858-63-1.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,3 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примесей C и D должно быть не менее 2,0.

Относительные времена удерживания компонентов. Нимесулид – 1 (около 7 мин); примесь C – около 2,6; примесь D – около 2,8; примесь E – около 4,2.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь C – 0,7; примесь E – 1,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратной площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании», используя около 1,0 г (точная навеска) гранул.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объём содержимого ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых гранул, содержащую около 50 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объём содержимого ПФ до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Пригодность хроматографической системы: На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии пика* (A_S) нимесулида должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 2,0 %;

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

Содержание нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot L \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика нимесулида на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых гранул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца нимесулида, мг;

P – содержание действующего вещества в стандартном образце нимесулида, %;

G – средняя масса содержимого одного пакета, мг;

L – заявленное количество нимесулида в одном пакете, мг;

Хранение. В сухом, защищённом от света месте.

Нимесулид, суспензия для приёма внутрь	**ФС.3.1.0077.18**
Нимесулид, суспензия для приёма внутрь	
Nimesulidi suspensio ad usum peroralem	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимесулид, суспензия для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суспензии».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания нимесулида на хроматограмме раствора стандартного образца (раздел «Количественное определение»).

Седиментационная устойчивость. В соответствии с ОФС «Суспензии».

Извлекаемый объём. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 3,5 до 4,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Плотность. В соответствии с ОФС «Плотность».

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

Буферный раствор. 1,15 г аммония дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH раствора до 7,0±0,1 потенциометрически раствором аммиака, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 35:65.

Растворитель. Метанол.

Испытуемый раствор. Объём суспензии, содержащий около 50 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола и встряхивают в течение 15 мин, доводят объём раствора метанолом до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца 2-феноксианилина (примесь C нимесулида) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в 10 мл ацетонитрила, доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора прибавляют к содержимому флакона со стандартным образцом примеси D нимесулида, предварительно растворённом в 1,0 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание.
примесь C: 2-феноксианилин, CAS 2688-84-8;
примесь D: 4-нитро-2-феноксианилин, CAS 5422-92-4.

Хроматографические условия

Колонка	15,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	30±1 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	30мин.

Хроматографируют растворитель, растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примесей С и D должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют испытуемый раствор. Время удерживания нимесулида составляет около 8 мин.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более двукратной площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Не учитывают пики растворителя, пики с площадью равной или менее 0,5 площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (0,05 % и менее).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл метанола и доводят объём содержимого ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Испытуемый раствор. Точный объём суспензии, содержащий около 50 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры объём содержимого доводят метанолом до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы: На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии пика* (A_S) нимесулида должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 2,0 %;

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

Содержание нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика нимесулида на хроматограмме стандартного раствора;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца нимесулида, мг;

P – содержание нимесулида в стандартном образце нимесулида, %;

L – заявленное количество нимесулида в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

Нимесулид, таблетки	**ФС.3.1.0078.18**
Нимесулид, таблетки	
Nimesulidi tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимесулид, таблетки (таблетки, таблетки диспергируемые, таблетки для рассасывания). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нимесулида $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания нимесулида на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

Дисперсность. Определение проводят для таблеток диспергируемых в соответствии с ОФС «Таблетки».

Распадаемость. Определение проводят для таблеток, применяемых в полости рта, в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Буферный раствор. 1,15 г аммония дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH раствора до 7,0±0,1 потенциометрически раствором аммиака, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – буферный раствор 35:65.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца 2-феноксианилина (примесь С нимесулида) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в 10 мл ацетонитрила, доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора прибавляют к содержимому флакона со стандартным образцом примеси D, предварительно растворённом в 1,0 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу на 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.
примесь С: 2-феноксианилин, CAS 2688-84-8;
примесь D: 4-нитро-2-феноксианилин, CAS 5422-92-4;
примесь E: *N*-метансульфонил-*N*-(2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 905858-63-1.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,3 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примесей С и D должно быть не менее 2,0.

Относительные времена удерживания компонентов. Нимесулид – 1 (около 7 мин); примесь С – около 2,6; примесь D – около 2,8; примесь Е – около 4,2.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 0,7; примесь Е – 1,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратной площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,5 %).

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади пика нимесулида на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объём содержимого ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг нимесулида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят объём содержимого ПФ до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Пригодность хроматографической системы: На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии пика* (A_S) нимесулида должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 2,0 %;

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

Содержание нимесулида в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50 \cdot 5 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 5 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика нимесулида на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца нимесулида, мг;

P – содержание нимесулида в стандартном образце нимесулида, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное количество нимесулида в одной таблетке, мг.

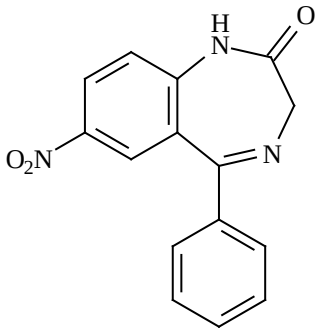
Хранение. В защищённом от света месте.

Нитразепам **ФС.2.1.0146.18**

Нитразепам

Nitrazepamum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0264-07**

7-Нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ М.м. 281,27

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % нитразепама $C_{15}H_{11}N_3O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-жёлтого или светло-жёлтого с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нитразепама или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в смеси метанол – 1 М раствор хлористоводородной кислоты 9:1 в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 280 нм, минимум при 240 нм и плечо в интервале от 343 до 347 нм.

3. Качественная реакция. К 20 мг субстанции прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 10 мл воды. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл 0,1 % раствора натрия нитрита и выдерживают в течение 10 мин. Прибавляют 1 мл 0,1 % раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида; должно появиться ярко-розовое окрашивание.

Температура плавления. От 226 до 230 °С (ОФС «Температура плавления»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ в защищенном от света месте (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор pH 3,0. 6,0 г натрия дигидрофосфата безводного растворяют в 900 мл воды, доводят pH до 3,0 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

Подвижная фаза А. Буферный раствор pH 3,0.

Подвижная фаза Б. Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца клоназепама (CAS 1622-61-3) растворяют в 70,0 мл ацетонитрила и

доводят объем тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до 50,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,40 см, октилсилил силикагель (С8), 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 270 нм;
Объём пробы	10 мкл;

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–3	65	35
3–10	65→50	35→50
10–20	50	50

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Относительные времена удерживания соединений. Нитразепам – 1 (около 9 мин), клоназепам – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим дополнением. На хроматограмме раствора сравнения Б *отношение p/v* между высотой пика клоназепама и высотой нижней точки линии перегиба между пиками клоназепама и нитразепама должно быть не менее 4,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,13 мг нитразепама $C_{15}H_{11}N_3O_3$.

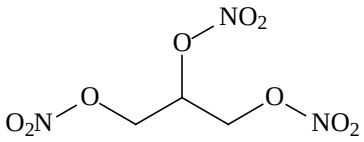
Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Нитроглицерин, раствор спиртовой 1 % **ФС.2.1.0147.18**

Нитроглицерин

Nitroglycerini solutio spirituosa 1 % **Взамен ГФ X, ст. 625**

(Пропан-1,2,3-триил)тринитрат



$C_3H_5N_3O_9$ М.м. 227,09

Настоящая фармакопейная статья распространяется на субстанцию нитроглицерина, растворённую в этаноле в концентрации 1 %.

Содержит не менее 0,95 % и не более 1,05 % (м/м) нитроглицерина $C_3H_5N_3O_9$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Примечание. При приготовлении растворов нитроглицерина следует всегда использовать безводный этанол во избежание выделения из раствора капель чистого нитроглицерина.

По окончании работы все растворы, содержащие нитроглицерин, должны быть слиты в десятикратный избыток 8,5 % раствора натрия гидроксида и выдержаны в нём на водяной бане в течение 5 минут.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нитроглицерина.

50 мкл субстанции наносят на диск калия бромида и выпаривают растворитель в вакууме.

2. Тонкослойная хроматография

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат—толуол 20:80.

Испытуемый раствор. 5 мл раствора субстанции доводят ацетоном до 100,0 мл.

Раствор сравнения. 50 мкл стандартного образца 1 % раствора нитроглицерина растворяют в 1,0 мл ацетона.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (2,5 мкг) и раствора сравнения (2,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают свежеприготовленным раствором крахмала с калия йодидом, выдерживают 15 мин под ультрафиолетовым светом при 254 нм и анализируют при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, цвету и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А на нитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора.** Раствор субстанции должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор субстанции должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Плотность. Не более 0,829 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Неорганические нитраты. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная – ацетон – толуол 15:30:60.

Испытуемый раствор. Образец субстанции.

Раствор сравнения А. 5 мг калия нитрата растворяют в 1 мл воды и доводят объем спиртом 96 % до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5,0 мл раствора сравнения А доводят спиртом 96 % до 20,0 мл.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и растворов сравнения А (0,5 мкг) и Б (0,125 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают свежеприготовленным раствором крахмала с калия йодидом, выдерживают 15 мин под ультрафиолетовым светом при 254 нм и анализируют при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б должна наблюдаться зона адсорбции нитрата.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции нитрата, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 % в пересчёте на калия нитрат).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Вода для хроматографии.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100, 0 мл.

Раствор сравнения Б. 25 мкл стандартного образца нитроглицерина для проверки пригодности системы, содержащего примеси B, C, D и E, разводят в 0,5 мл ПФА.

Примечание.
Примесь B: (2,3-дигидроксипропил)нитрат, CAS 624-43-1;
примесь C: (1,3-дигидроксипропан-2-ил)нитрат, CAS 620-12-2;
примесь D: [(2*RS*)-3-гидроксипропан-1,2-диил]динитрат, CAS 27321-62-6;
примесь E: (2-гидроксипропан-1,3-диил]динитрат, CAS 27321-62-6.

Хроматографические условия

Колонка	25,0 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–2	90	10
2–10	90→50	10→50
10–20	50	50
20–25	50→90	50→10

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение (R)* как между пиками примесей С и В, так и между пиками примесей Е и D должно быть не менее 1,5.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей B, C,D и E используются хроматограмма, поставляемая со стандартным образцом

нитроглицерина для проверки пригодности системы и хроматограмма раствора сравнения Б.

Относительные времена удерживания соединений. Нитроглицерин – 1 (около 15,5 мин); примесь C – около 0,19; примесь B – около 0,21; примесь E – около 0,63; примесь D – около 0,65.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой из примесей B, C, D и E должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 19,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Около 0,25 г (точная навеска) раствора субстанции доводят ледяной уксусной кислотой до 25,0 мл.

Раствор стандартного образца калия нитрата. Около 0,225 г (точная навеска) стандартного образца калия нитрата, растворяют в 1,0 мл воды и доводят ледяной уксусной кислотой до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ледяной уксусной кислотой до 25,0 мл. Срок годности раствора – 5 сут.

Контрольный раствор. Уксусная кислота ледяная.

В три мерные колбы вместимостью 25 мл помещают: в первую – 1 мл испытуемого раствора, во вторую – 1 мл раствора стандартного образца калия нитрата, в третью – 1 мл уксусной кислоты ледяной. В каждую колбу прибавляют по 2 мл сернокислого раствора фенолдисульфоновой кислоты, перемешивают и оставляют на 15 мин. Затем в каждую колбу осторожно по стенкам прибавляют по 8 мл воды, перемешивают, добавляют небольшими порциями при охлаждении на льду аммиака раствор концентрированный (32 %; около 8 мл) до щелочной реакции среды по универсальному индикатору (pH 9-10), охлаждают до 20 °С, доводят объемы растворов водой до метки, перемешивают, и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Определяют величину оптической плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 1 см по отношению к обработанному контрольному раствору.

Содержание нитроглицерина $C_3H_5N_3O_9$ в растворе субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{0{,}7487 \cdot A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1{,}4974}{A_0 \cdot a_1}$$

где 0,7487 – коэффициент пересчета калия нитрата на нитроглицерин;

A_1 – оптическая плотность обработанного испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность обработанного стандартного образца калия нитрата;

a_1 – навеска стандартного образца калия нитрата, г;

a_0 – навеска испытуемой субстанции, г.

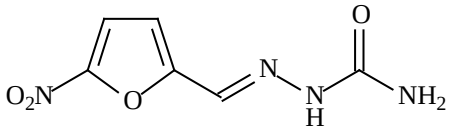
Примечание. Приготовление сернокислого раствора фенолдисульфоновой кислоты. В коническую колбу помещают 12 г фенола, прибавляют 74 мл серной кислоты концентрированной и нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Охлаждают полученную смесь до 20 °*C*, затем осторожно прибавляют 6 мл воды и перемешивают. Срок годности раствора 6 мес при хранении в хорошо закрытых склянках из темного стекла (прозрачная жидкость на воздухе темнеет, приобретая светло-бурую окраску).

Хранение. В защищённом от света месте при температуре от 8 до 15 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Нитрофурал	**ФС.2.1.0148.18**
Нитрофурал	**Взамен ФС 42-2522-88;**
Nitrofuralum	**взамен ГФ X, ст. 295**

2-[(5-Нитрофуран-2-ил)метилиден]гидразинкарбоксамид



$C_6H_6N_4O_4$ М.м. 198,14

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % нитрофурала $C_6H_6N_4O_4$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Жёлтый или жёлтый с зеленоватым или коричневатым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нитрофурала.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 245 до 450 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца нитрофурала и иметь максимумы при 260 нм и 375 нм, а также минимум при 306 нм. Отношение оптических плотностей A_{375}/A_{260} должно составлять от 1,15 до 1,30.

3. Качественная реакция. Растворяют 10 мг субстанции в смеси 5 мл воды и 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %; должно появиться оранжево-красное окрашивание. При нагревании полученного раствора выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги, внесённой в пары кипящей жидкости.

pH. От 5,0 до 7,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—вода 40:60.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,10 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца примеси B. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси B, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 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 100 мл помещают 10 мг испытуемой субстанции и 10 мг нитрофурантоина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для идентификации пиков. Содержимое флакона со стандартным образцом нитрофурала для идентификации пиков, содержащего примеси A и B, растворяют с помощью ультразвука в 1,0 мл ПФ.

Примечание.

Примесь A: 1,2-бис[(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]гидразин; CAS 112537-96-9;

примесь B: [(5-нитрофуран-2-ил)метилен]диацетат; CAS 92-55-7.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 15 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 310 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	10-кратное от времени удерживания пика нитрофурала.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В, раствор для идентификации пиков и испытуемый раствор.

Относительные времена удерживания соединений. Нитрофурал – 1 (около 4 мин); нитрофурантоин – около 1,2; примесь В – около 4,0; примесь А – около 7,6.

Пригодность хроматографической системы:

–на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками нитрофурала и нитрофурантоина должно быть не менее 2,0;

–на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси В, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси B (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси B (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси B (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). Взбалтывают 2 г субстанции с 40 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота»

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца нитрофурала защищают от света.

Испытуемый раствор. Около 75 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 30 мл диметилформамида и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца нитрофурала. Около 75 мг (точная навеска) стандартного образца нитрофурала помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 30 мл диметилформамида и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца нитрофурала на спектрофотометре в максимуме поглощения при 375 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание нитрофурала $C_6H_6N_4O_4$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца нитрофурала;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца нитрофурала, мг;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание нитрофурала в стандартном образце нитрофурала, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

Нитрофурал, раствор для местного и наружного применения спиртовой	**ФС.3.1.0079.18**
Нитрофурал, раствор для местного и наружного применения спиртовой	
Nitrofurali solutio spirituosa ad usum localem et externum	**Взамен ФС 42-2087-83**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нитрофурал, раствор для местного и наружного применения спиртовой. В качестве растворителя используют спирт этиловый 70 %. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нитрофурала $C_6H_6N_4O_4$.

Описание. Прозрачная жидкость желтого цвета с запахом спирта.

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца нитрофурала, в области длин волн от 245 до 450 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. К объему препарата, содержащему около 0,5 мг нитрофурала, прибавляют 2 капли натрия гидроксида раствора 10 %; должно появиться оранжево-красное окрашивание.

Плотность. Не более 0,891 г/см^3 (ОФС «Плотность, метод 1).

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца нитрофурала защищают от света.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 4 мг нитрофурала, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 3 мл диметилформамида и перемешивают, доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца нитрофурала. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца нитрофурала помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 15 мл диметилформамида и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца нитрофурала на спектрофотометре в максимуме поглощения при 375 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание нитрофурала $C_6H_6N_4O_4$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 1 \cdot 50 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot 5 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца нитрофурала;

a_0 – навеска стандартного образца нитрофурала, мг;

V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание нитрофурала в стандартном образце нитрофурала, %;

L – заявленное количество нитрофурала в препарате, мг/мл.

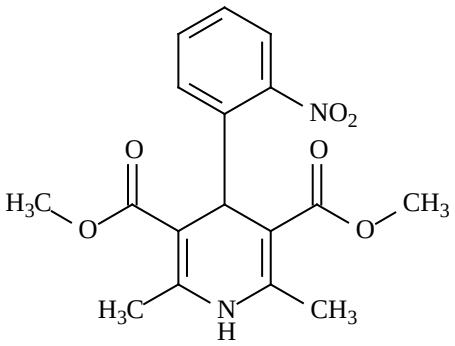
Хранение. В защищенном от света месте.

Нифедипин **ФС.2.1.0029.15**

Нифедипин

Nifedipinum

Диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат]



$C_{17}H_{18}N_2O_6$ М.м. 346,33

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$ в пересчете на сухое вещество.

При проведении испытаний растворы защищают от действия света и используют сразу же после приготовления.

Описание. Жёлтый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нифедипина.

2. Тонкослойная хроматография

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат—циклогексан 40:60.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор стандартного образца. 10 мг стандартного образца нифедипина растворяют в 10 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора и раствора стандартного образца. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца нифедипина.

3. Качественная реакция

1 % раствор натрия нитрита. 10 мл 10 % раствора натрия нитрита доводят водой до 100 мл.

Раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. 0,5 г нафтилэтилендиамина дигидрохлорида растворяют в 100 мл воды.

Раствор аммония сульфамата. 5 г аммония сульфамата растворяют в 100 мл воды.

25 мг субстанции помещают в пробирку, прибавляют 10 мл смеси хлористоводородная кислота концентрированная—вода—спирт 96 % 1,5:3,5:5 и нагревают до растворения. Прибавляют 0,5 г цинка гранулированного и выдерживают в течение 5 мин. Полученный раствор фильтруют, прибавляют к фильтрату 5 мл 1 % раствора натрия нитрита и

выдерживают в течение 2 мин. Прибавляют 2 мл раствора аммония сульфамата, энергично встряхивают и прибавляют 2 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. Должно появиться красное окрашивание, не исчезающее в течение 5 мин.

Температура плавления. От 171 до 175 °С (ОФС «Температура плавления»).

Примеси основного характера. Не более 0,14 %. Определение проводят методом титриметрии.

Около 4,0 г (точная навеска) субстанции растворяют на ультразвуковой бане в 160 мл уксусной кислоты ледяной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски раствора от коричневато-жёлтой до зелёной (индикатор – 0,25 мл 0,2 % раствора нафтолбензеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

На титрование должно пойти не более 0,48 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—вода 9:36:55.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл метанола и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца примеси А. Около 0,1 г (точная навеска) примеси А нифедипина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца примеси В. Около 0,1 г (точная навеска) примеси В нифедипина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,5 мл раствора стандартного образца примеси А, 0,5 мл раствора стандартного образца примеси В и 0,5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил) пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 67035-22-7;

примесь В: диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрозофенил) пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 50428-14-3.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 235 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор. Порядок элюирования пиков: примесь А, примесь В, нифедипин.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,5, между пиками примеси *В* и нифедипина – не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений. Нифедипин – 1 (около 15 мин), примесь А – около 0,65; примеси В – около 0,80.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей A и B не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,1 %);

– ни один из пиков, кроме основного пика и пиков примеси A и примеси B, не должен иметь площадь, превышающую площадь пика нифедипина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,1 %).

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 0,3 %.

Не учитывают пика с площадью менее 0,1 площади пика нифедипина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,01 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 10 мин с 25 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,25 г субстанции взбалтывают в течение 10 мин с 25 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,13 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 25 мл 2-метил-2-пропанола и 25 мл хлорной кислоты разведенной и титруют 0,1 М раствором церия(IV) сульфата до исчезновения розовой окраски раствора (индикатор – 2 капли раствора ферроина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 17,32 мг нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Нифедипин, таблетки	**ФС.3.1.0080.18**
Нифедипин, таблетки	
Nifedipini tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нифедипин, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки с модифицированным высвобождением). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Все растворы нифедипина готовят непосредственно перед использованием и защищают от действия света.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 10 мг нифедипина, взбалтывают с 3 мл диметилформамида в течение 5 мин и фильтруют. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл 10 % раствора калия гидроксида; должен появиться оранжево-коричневый осадок.

2. Тонкослойная хроматография

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат—циклогексан 40:60.

Растворитель. Дихлорметан—метанол 1:1.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 20 мг нифедипина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 20 мг стандартного образца нифедипина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. Смешивают испытуемый раствор и раствор сравнения А в соотношении 1:1.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (4 мкг), раствора сравнения А (4 мкг) и раствора сравнения Б (2 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б обнаруживается одна зона адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, поглощению в УФ-свете и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

3. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Подвижная фаза (ПФ). Вода—метанол—ацетонитрил 55:36:9.

Испытуемый раствор. Навеску порошка таблеток, соответствующую 50 мг нифедипина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, встряхивают с 15 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца примеси А нифедипина. 50 мг стандартного образца примеси А нифедипина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца примеси В нифедипина. 50 мг стандартного образца примеси В нифедипина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 1 мл полученного раствора смешивают с 1 мл стандартного раствора примеси А нифедипина и 1 мл стандартного раствора примеси В нифедипина.

Примечание.

Примесь А нифедипина: диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 67035-22-7;

примесь В нифедипина: диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрозофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 50428-14-3.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 235 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика нифедипина.

Хроматографируют раствор сравнения Б.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора сравнения Б) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси А нифедипина и примеси В нифедипина должно быть не менее 1,5;

- *разрешение* (*R*) между пиками нифедипина и примеси В нифедипина должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А, раствор стандартного образца примеси А нифедипина и раствор стандартного образца примеси В нифедипина.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А нифедипина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А нифедипина (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси В нифедипина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В нифедипина (не более 0,5 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков неидентифицированных примесей должна быть не более 10-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 45 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблетки, охлаждают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до концентрации нифедипина около 0,2 мг/мл.

Содержание нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$ в процентах от заявленного количества в одной таблетке (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 2}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца;

a_0 – навеска стандартного образца нифедипина, мг;

P – содержание нифедипина в стандартном образце нифедипина, %;

L – заявленное количество нифедипина в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка 10 таблеток, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 450 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до концентрации нифедипина около 0,2 мг/мл.

Раствор стандартного образца. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца нифедипина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора стандартного образца) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *относительное стандартное отклонение* площади пика нифедипина должно быть не более 2,0 %.

Содержание нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 500 \cdot P \cdot G \cdot F}{S_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика нифедипина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика нифедипина на хроматограмме раствора стандартного образца;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца нифедипина, мг;

P – содержание нифедипина в стандартном образце нифедипина, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество нифедипина в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

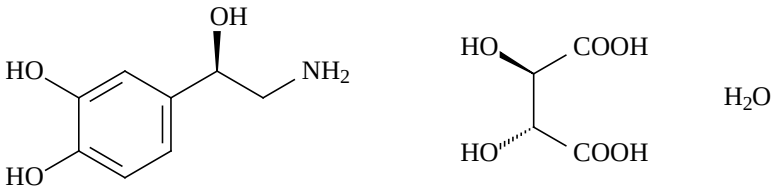
Хранение. В защищённом от света месте.

Норэпинефрина гидротартрат **ФС.2.1.0149.18**

Норэпинефрин

Norepinephrini hydrotartras **Взамен ГФ X, ст. 456**

4-[(1*R*)-2-Амино-1-гидроксиэтил]бензол-1,2-диола (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:1), моногидрат



$C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$ М.м. 337,28

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % норэпинефрина гидротартрата $C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр норэпинефрина основания, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру основания стандартного образца норэпинефрина, полученного по методике, аналогичной для субстанции.

Для получения норэпинефрина основания 2 г субстанции растворяют в 20 мл натрия метабисульфита раствора 0,5 %. Прибавляют аммиак водный до щелочной реакции среды. Выдерживают на льду в течение 1 ч и фильтруют. Осадок промывают 3 раза по 2 мл воды, затем 5 мл этанола и, в заключение, 5 мл метиленхлорида, после чего сушат в вакууме в течение 3 ч.

Аналогичной процедуре подвергают стандартный образец норэпинефрина гидротартрата.

2. Качественная реакция. 5 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 50 мкл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от прибавления 50 мкл аммиака раствора 10 % в вишнёво-красное, а затем в оранжево-красное.

3. Качественная реакция. Водный раствор субстанции (1:100) должен давать характерную реакцию А на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 100 до 106 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От –10 до –12 в пересчете на безводное вещество (2 % водный раствор, ОФС «Поляриметрия»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Удельный показатель поглощения. От 76 до 84 при длине волны 279 нм (0,005 % раствор в воде, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 3,5 до 5,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. Не менее 4,5 % и не более 6,0 %.(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) субстанции.

Норадреналон. Удельный показатель поглощения при длине волны 310 нм не должен быть более 1 (0,05 % раствор в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 83,4 ЕЭ на 1 мг активного вещества (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) тонкоизмельченной и высушенной субстанции растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты, нагревая при необходимости до 40 °С, и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл метилового фиолетового уксуснокислый раствор).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 31,93 мг безводного норэпинефрина гидротартрата $C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$.

Хранение. В запаянных ампулах или в герметично закрытой упаковке, предохраняющей от действия света.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в

субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Норэпинефрина гидротартрат, концентрат для приготовления раствора для инъекций и раствора для инфузий **ФС.3.1.0081.18**

Норэпинефрин, концентрат для приготовления раствора для инъекций и раствора для инфузий

Norepinephrini hydrotartratis concentratum pro solutione injectabili et pro solutione infusionali **Взамен ГФ X, ст. 457**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат норэпинефрина гидротартрат, концентрат для приготовления раствора для инъекций и раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные препараты для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества норэпинефрина гидротартрата $C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика норэпинефрина на хроматограмме раствора стандартного образца норэпинефрина гидротартрата (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Объём препарата, эквивалентный 1 мг норэпинефрина гидротартрата, смешивают с 10 мл буферного раствора

pH 3,6, прибавляют 1 мл йода раствора 0,05 М, выдерживают в течение 5 мин и прибавляют 2 мл натрия тиосульфата раствора 0,1 М; раствор должен быть бесцветным или иметь слабо-розовое окрашивание (отличие от эпинефрина, имеющего в данных условиях интенсивно-красное окрашивание). Повторяют определение с фосфатным буферным раствором pH 6,6; должно образоваться красно-фиолетовое окрашивание.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,0 до 4,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси

Норадреналон. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Испытуемый раствор. Объём препарата, эквивалентный 10 мг норэпинефрина гидротартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная при 310 нм, не должна превышать 0,17 (не более 0,12 %).

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

Подвижная фаза (ПФ). К смеси, содержащей 50 мл метанола и 950 мл воды, прибавляют 4 г тетраметиламмония гидросульфата, 1,1 г натрия

гептансульфоната и 2 мл 0,1 М раствора натрия эдетата, перемешивают и доводят pH полученного раствора до значения 3,5 натрия гидроксида раствором 1 М.

Испытуемый раствор. Объём препарата, эквивалентный 20 мг норэпинефрина гидротартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг стандартного образца эпинефрина гидротартрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 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 100 мл помещают 20 мг стандартного образца эпинефрина гидротартрата и 20 мг стандартного образца норэпинефрина гидротартрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированныйдля хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объём пробы	20 мкл.

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* (*R*) между пиками эпинефрина и норэпинефрина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику норэпинефрина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* пика норэпинефрина должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика норэпинефрина должно быть не более 2,0 %.

Относительные времена удерживания соединений. Норэпинефрин– 1 (около 5 мин), эпинефрин– около 1,6.

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

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 83,4 ЕЭ на 1 мг норэпинефрина тартрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Эпинефрин».

Испытуемый раствор. Объём препарата, эквивалентный 20 мг норэпинефрина гидротартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца норэпинефрина гидротартрата. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца норэпинефрина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца норэпинефрина гидротартрата.

Содержание норэпинефрина гидротартрата $C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика норэпинефрина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика норэпинефрина на хроматограмме раствора стандартного образца норэпинефрина гидротартрата;

a_0 – навеска стандартного образца норэпинефрина гидротартрата, мг;

P – содержание норэпинефрина гидротартрата в стандартном образце норэпинефрина гидротартрата, %;

V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

L – заявленное количество норэпинефрина гидротартрата в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Использование раствора при изменении цвета недопустимо.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец омепразола по отдельности растворяют в минимальных объемах метанола, выпаривают досуха и регистрируют спектры сухих остатков.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Количественное определение»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Оптическая плотность 2 % раствора субстанции в метиленхлориде при 440 нм не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»), что соответствует не более 0,035 % суммы примесей F и G.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

Буферный раствор. 1,4 г динатрия гидрофосфата додекагидрата растворяют в воде, доводят pH раствора до 7,6 ± 0,1 фосфорной кислотой и доводят объём раствора до 1,0 л.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – буферный раствор 27:73.

Испытуемый раствор. Около 12 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 1 мг стандартного образца омепразола и 1 мг стандартного образца примеси D растворяют в 10,0 мл ПФ.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения B. 3 мг стандартного образца омепразола для идентификации пиков содержащего примесь E растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь D: 2-{[(3,5-диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метил]сульфонил}-5-метокси-1*H*-бензимидазол, CAS 88546-55-8;

примесь E: 3,5-диметил-4-метокси-2-{[(*RS*)-(5-метокси-1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфинил]метил}пиридин-1-оксид, CAS 176219-04-8.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,46 см, октилсилилсиликагель, 5 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	1 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	40 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания омепразола.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками примеси D и омепразола должно быть не менее 3,0; при необходимости увеличивают pH буферного раствора.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пика примеси D; хроматограмма поставляемая вместе со стандартным образцом омепразола для идентификации пиков и хроматограмма раствора сравнения В используются для идентификации пика примеси E.

Относительные времена удерживания компонентов. Омепразол – 1 (около 9 мин); примесь E – около 0,6; примесь D – около 0,8.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей D и E должна быть не более 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 60 ^{o}C в течение 4 ч.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 5,8 ЕЭ/мг омепразола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Стандартный раствор. Около 6 мг (точная навеска) стандартного образца омепразола растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до 50,0 мл.

Объем пробы: 20 мкл.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика омепразола не должно превышать 1,0 % (6 определений);

- *фактор ассиметрии* пика омепразола не более 1,5.

Содержание омепразола $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика омепразола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика омепразола на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца омепразола, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце омепразола, %.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

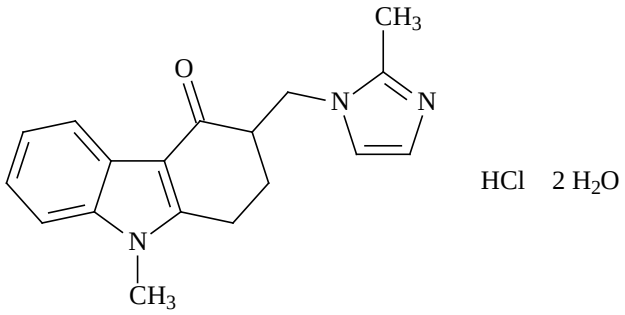
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ондансетрона гидрохлорид **ФС.2.1.0151.18**

Ондансетрон

Ondansetroni hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0266-07**

(3*RS*)-9-Метил-3-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-она гидрохлорид, дигидрат



HCl 2 H_2O

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2\ H_2O$ М.м. 365,85

Содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде и в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в ацетоне и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ондансетрона гидрохлорида.

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

3. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Количественное определение»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 390 нм, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 4,0 до 5,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси.

1. Примесь В. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Метиленхлорид—этилацетат—метанол—аммиак водный 90:50:40:2.

Испытуемый раствор. Около 0,125 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл метанола.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1 мг стандартного образца примеси А растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения В. 1 мг стандартного образца примеси В растворяют в 10 мл метанола.

Примечание.

Примесь А: (3*RS*)-3-[(диметиламино)метил]-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он, CAS 132659-89-3;

примесь В: 6,6'-метиленбис{(3*RS*)-9-метил-3-[(2-метил-1*H*-мидазол-1-ил)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он}, CAS 1076198-52-1.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (250 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (2,5 мкг) и 2 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения А. Рядом в одну точку наносят 2 мкл (25 мкг) испытуемого раствора и по 10 мкл (1 мкг) растворов сравнения Б и В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при 254 нм.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме смешанного раствора из общей точки нанесения четко видны три пятна.

Факторы удерживания (R_f): примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,4; ондансетрон – около 0,6.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси В, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,4 %);

– зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции ондансетрона на хроматограмме раствора сравнения А, содержащего 0,25 мкг испытуемого вещества (0,1 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 0,5 %.

2. Примесь D. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). 2,74 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 5,4±0,1 1 М раствором натрия гидроксида. 800 мл полученного раствора смешивают с 200 мл ацетонитрила.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 5 мг стандартного образца примеси D растворяют в 100 мл ПФ. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1 мг стандартного образца примеси C растворяют в 10,0 мл ПФ. 1 мл полученного раствора смешивают с 1,5 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Примечание.

Примесь D: 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-метилен-4*H*-карбазол-4-он, CAS 99614-64-9;

примесь C: 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4*H*-карбазол-4-он, CAS 27387-31-1.

Хроматографические условия

Колонка	20 × 0,46 см, силикагель с нитрильными группами, 4 мкм;
Температура колонки	25 °С
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 328 нм;
Объем пробы	25 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Относительные времена удерживания компонентов: на хроматограмме раствора сравнения Б примесь D – 1,0, примесь С – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примесей С и D должно быть не менее 1,5. На хроматограмме раствора сравнения А *относительное*

стандартное отклонение площади пика примеси D должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматогорамме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Вода. Не менее 9,0 % и не более 10,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 0,15 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 9,9 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят

исходный раствор субстанции 2 мг/мл, а затем разводят не менее, чем в 160 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Около 90 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения. Около 90 мг (точная навеска) стандартного образца ондансетрона гидрохлорида растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Содержание ондансетрона гидрохлорида $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика ондансетрона гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ондансетрона гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ондансетрона гидрохлорида, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце ондансетрона гидрохлорида, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

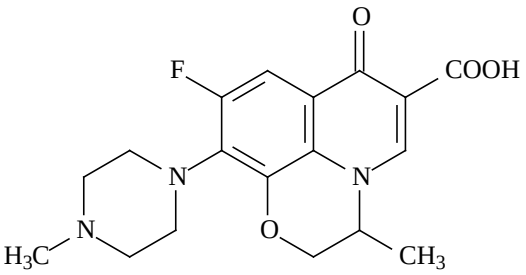
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Офлоксацин **ФС.2.1.0152.18**

Офлоксацин

Ofloxacinum **Вводится впервые**

(3*RS*)-3-Метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ М.м. 361,37

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого с желтоватым оттенком до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в уксусной кислоте ледяной, умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в метаноле.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца офлоксацина.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,00013 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимумы поглощения при 227 и 298 нм и минимум поглощения при 264 нм.

Угол вращения. От –0,1° до +0,1° (3 % раствор субстанции в смеси метанол–метиленхлорид 1:4 при длине кюветы 10 см, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 100 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Родственные примеси.

1. Примесь А. Не более 0,2 %. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота—вода—этилацетат 20:20:40.

Смесь растворителей. Метанол—метиленхлорид 10:40.

Испытуемый раствор. Растворяют 0,25 г субстанции в 5,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения. Растворяют 10,0 мг стандартного образца примеси А ((3*RS*)-3-метил-7-оксо-9,10-дифтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 82419-35-0) в 100,0 мл смеси растворителей, используя при необходимости ультразвуковую ванну.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения, не превышающей последнюю по интенсивности окраски и величине (не более 0,2 %).

2. Другие примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

Смесь растворителей. Ацетонитрил—вода 1:6.

Подвижная фаза (ПФ). Растворяют 4,0 г аммония ацетата и 7,0 г натрия перхлората в 1300 мл воды, доводят pH фосфорной кислотой концентрированной до 2,2±0,1 и прибавляют 240 мл ацетонитрила.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 10 мг стандартного образца примеси E в 100,0 мл смеси растворителей. Смешивают 10,0 мл полученного раствора и 5,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до 50,0 мл. Доводят 1,0 мл полученного раствора смесью растворителей до 50,0 мл.

Примечание.

Примесь B: (3*RS*)-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-7-он, CAS 123155-82-8;

примесь C: (3*RS*)-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 95848-94-5;

примесь D: (3*RS*)-3-метил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-10-фтор-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 197291-75-1;

примесь E: (3*RS*)-3-метил-10-(пиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 82419-52-1;

примесь F: 4-{(3*RS*)-6-карбокси-3-метил-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-10-ил}-1-метилпиперазин-1-оксид, CAS 104721-52-0.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	0,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 294 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси Е и офлоксацина должно быть не менее 2,0.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси Е.

Относительные времена удерживания компонентов. Офлоксацин – 1 (около 20 мин); примесь B – около 0,3; примесь C – около 0,5; примесь D – около 0,7; примесь E – около 0,9; примесь F – около 1,6.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой идентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

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

***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1 мг (активного вещества) субстанции в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 %, содержащего 0,05 % (о/о) уксусной кислоты, на мышь внутривенно. К 10 мг субстанции прибавляют 5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % для инъекций и 2,5 мкл уксусной кислоты ледяной. Срок наблюдения 48 ч.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). К 10 мг субстанции прибавляют 1,0 мл воды для инъекций и 1 мкл уксусной кислоты ледяной.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 36,14 мг офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Офлоксацин, капли глазные и ушные	**ФС.3.1.0082.18**
Офлоксацин, капли глазные и ушные	
Ofloxacini oculoguttae et otoguttae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат офлоксацин, капли глазные и ушные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Бесцветный или желтоватый прозрачный раствор.

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания офлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина (раздел «Количественное определение»).

Прозрачность раствора. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Интенсивность окраски не должна превышать интенсивность окраски эталона GY_4 или Y_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмоляльность. В соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 14,05 г натрия перхлората, прибавляют 8,0 мл триэтиламина и доводят объём до метки водой. Прибавляют смесь фосфорная кислота—вода 1:1 до pH 2,1±0,1.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 18:82.

Испытуемый раствор. Объём препарата, сответствующий около 12 мг офлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,05 М до метки.

Раствор стандартного образца офлоксацина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,05 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения осадка и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём до метки хлористоводородной кислоты раствором 0,05 М.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 4,0 мг стандартного образца примеси Е офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,05 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения осадка и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл

полученного раствора и доводят объём раствора до метки раствором стандартного образца офлоксацина.

Примечание:

Примесь Е офлоксацина: (3*RS*)-3-метил-10-(пиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 82419-52-1.

Хроматографические условия.

Колонка	25 ×4,6 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), мкм; колонка должна быть пригодна для работы в кислой среде (pH 2,1);
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 294 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания офлоксацина.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками офлоксацина и примеси Е офлоксацина должно быть не менее 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику офлоксацина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Относительное время удерживания соединений. Офлоксацин – 1 (около 7,5 мин); примесь Е – около 0,87.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме испытуемого раствора не должна более чем в полтора раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5%);

Не учитывают пики площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %) и пики, вышедшие ранее 2,5 мин.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Раствор стандартного образца офлоксацина. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца офлоксацина (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора до метки 0,05 М раствором хлористоводородной кислоты.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца офлоксацина.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика офлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика (A_S) офлоксацина должен быть не более 1,5.

Содержание офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 200 \cdot 3}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}6}{S_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина;

a_0 – навеска стандартного образца офлоксацина, мг;

P – содержание офлоксацина в стандартном образце офлоксацина, %;

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

L – заявленное содержание офлоксацина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

Офлоксацин, мазь глазная	**ФС.3.1.0083.18**
Офлоксацин, мазь глазная	
Ofloxacini unguentum ophthalmicum	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат офлоксацин, мазь глазная. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность. *Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца офлоксацина в области длин волн от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

Размер частиц. Определение проводят в соответствии с ОФС «Глазные лекарственные формы».

pH. От 6,5 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). К 3,0 г мази прибавляют 30 мл воды, нагревают до полного расплавления мази и перемешивают в течение 5 мин. Пробу охлаждают, фильтруют и определяют величину pH водного слоя.

***Металлические частицы**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Глазные лекарственные формы».

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, содержащую около 3,0 мг офлоксацина, помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл хлороформа и взбалтывают до растворения. Прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, колбу закрывают пробкой и встряхивают в течение 5 мин. Содержимое колбы переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, нижний (хлороформный) слой сливают в исходную колбу, а верхний (водный) слой фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл.

В исходную колбу с хлороформным слоем прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, колбу закрывают пробкой и встряхивают в течение 5 мин. Содержимое колбы переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, нижний (хлороформный) слой вновь сливают в исходную колбу, а верхний (водный) слой фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу.

В исходную колбу с хлороформным слоем повторно прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, колбу закрывают пробкой и встряхивают в течение 5 мин. Содержимое колбы переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, нижний (хлороформный) слой вновь сливают в исходную колбу, а верхний (водный) слой фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу. Объём раствора доводят до метки через тот же фильтр 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты и перемешивают.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, объём раствора доводят до метки тем же растворителем,

перемешивают и фильтруют через мембранный полиамидный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Раствор стандартного образца офлоксацина. Около 30,0 мг (точная навеска) стандартного образца офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и объём раствора доводят до метки тем же растворителем. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и объём доводят до метки тем же растворителем.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца офлоксацина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 294 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см.

Содержание офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot 25}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 100 \cdot 5} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца офлоксацина;

a_1 – навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мл;

a_0 – навеска стандартного образца офлоксацина, мг;

P – содержание офлоксацина в стандартном образце офлоксацина, %;

L – заявленное содержание офлоксацина в препарате, %.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателю «Металлические частицы» проводят для препарата, упакованного в металлическую тубу.

Офлоксацин, раствор для инфузий	**ФС.3.1.0084.18**
Офлоксацин, раствор для инфузий	
Ofloxacini solutio pro infusionibus	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат офлоксацин, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Описание приводится в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина (испытание «Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Интенсивность окраски не должна превышать интенсивность окраски эталона GY_4 или Y_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,5 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Осмолярность. От 260 до 340 мОсм/кг препарата (ОФС «Осмолярность»).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 14,05 г перхлората натрия, прибавляют 8,0 мл триэтиламина и доводят объём до метки водой. Прибавляют смесь фосфорная кислота—вода 1:1 до pH 2,1±0,1.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 18:82.

Испытуемый раствор. Точный объём препарата, содержащий 10 мг офлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора до метки водой.

Раствор стандартного образца офлоксацина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения осадка и доводят объём до метки тем же растворителем.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и объём доводят до метки водой.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 4,0 мг стандартного образца примеси Е офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения осадка и доводят объём до метки тем же растворителем. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём до метки раствором стандартного образца офлоксацина.

Примечание:

Примесь Е офлоксацина: (3*RS*)-3-метил-10-(пиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 82419-52-1.

Хроматографические условия.

Колонка	25,0×4,6 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; колонка должна быть пригодна для работы в кислой среде (pH 2,1);
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 294 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания офлоксацина.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Офлоксацин – 1 (около 13,5 мин); примесь Е – около 0,87.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками офлоксацина и примеси Е офлоксацина должно быть не менее 2,0;

на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина:

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику офлоксацина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика офлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика (A_S) офлоксацина должен быть не более 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в 2,5 раза (не более 1,0 %);

Не учитывают пики, площадь которых меньше 0,125 площади пика офлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %) и пики вспомогательных веществ.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,75 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,0 мг офлоксацина в 0,5 мл препарата на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца офлоксацина.

Содержание офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 2}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина;

a_0 – навеска стандартного образца офлоксацина, мг;

P – содержание офлоксацина в стандартном образце офлоксацина, %;

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

L – заявленное количество офлоксацина в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте. Не замораживать.

*Контроль по показателю качества «Аномальная токсичность» проводят для препарата в полимерной упаковке.

Офлоксацин, таблетки **ФС.3.1.0085.18**

Офлоксацин, таблетки

Ofloxacini tabulettae **Взамен ВФС 42-3556-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат офлоксацин, таблетки (таблетки, таблетки, покрытые оболочкой и таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина (раздел «Количественное определение»).

2. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца офлоксацина (раздел «Количественное определение») в области длин волн от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн.

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 14,05 г натрия перхлората, прибавляют 8,0 мл триэтиламина и доводят объём до метки водой. Прибавляют смесь фосфорная кислота—вода 1:1 до pH 2,1±0,1.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 18:82.

Растворитель. К натрия гидроксида раствору 0,01 М прибавляют насыщенный раствор натрия дигидрофосфата до pH 9,5±0,1.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 0,1 г офлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. Суспензию центрифугируют в течение 8 мин при 8000 об/мин, 5,0 мл надосадочной жидкости помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 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 тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца офлоксацина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения осадка и доводят объём до метки тем же растворителем.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 4,0 мг стандартного образца примеси Е офлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения осадка и доводят объём до метки тем же растворителем. 2,5 мл полученного раствора

помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём до метки раствором стандартного образца офлоксацина.

Примечание:

Примесь Е офлоксацина: (3*RS*)-3-метил-10-(пиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота, CAS 82419-52-1.

Хроматографические условия.

Колонка	25,0×4,6 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; колонка должна быть пригодна для работы в кислой среде (pH 2,1);
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 294 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания офлоксацина.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Офлоксацин – 1 (около 13,5 мин); примесь Е – около 0,87.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками офлоксацина и примеси Е офлоксацина должно быть не менее 2,0;

на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина:

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику офлоксацина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика офлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *фактор асимметрии* пика (A_S) офлоксацина на хроматограмме должен быть не более 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого

раствора:

– площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%);

– сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать двойной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0%).

Не учитывают пики, площадь которых меньше 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05%).

Вода. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г препарата.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» способ 1 или 2. При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, объём доводят до метки растворителем и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Суспензию центрифугируют в течение 8 мин при 8000 об/мин, 5,0 мл надосадочной жидкости помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём до метки растворителем. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации офлоксацина около 0,2 мг/мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца офлоксацина.

Содержание офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 100 \cdot 25}{S_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 5}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого

раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина;

a_0 – навеска стандартного образца офлоксацина, мг;

P – содержание офлоксацина в стандартном образце офлоксацина, %;

L – заявленное содержание офлоксацина в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца офлоксацина.

Содержание офлоксацина $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 25}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика офлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика офлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца офлоксацина;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца офлоксацина, мг;

P – содержание офлоксацина в стандартном образце офлоксацина, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество офлоксацина в одной таблетке, мг.

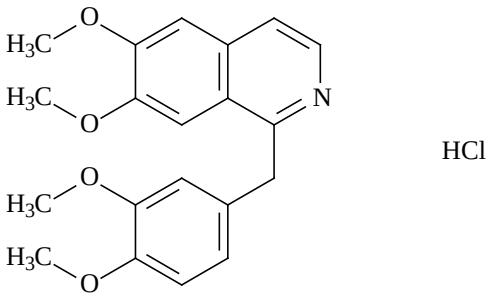
Хранение. В сухом, защищённом от света месте.

Папаверина гидрохлорид **ФС.2.1.0153.18**

Папаверин

Papaverini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0267-07**

1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид



$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 375,85

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % папаверина гидрохлорида $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые или почти белые кристаллы или белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектр. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца папаверина гидрохлорида или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 270 нм должен иметь максимум при 251 нм.

Спектр поглощения 0,0025 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 270 до 350 нм должен иметь максимумы при 285 нм и 309 нм.

3. Качественная реакция. К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают; должно появиться фиолетовое окрашивание.

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

***Прозрачность раствора**. 0,5 г растертой субстанции растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, при нагревании до 50 °С. После охлаждения раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,0 до 4,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия»).

Легко карбонизируемые примеси. К 50 мг субстанции прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной и выдерживают раствор в течение 15 мин. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном R_4 или Y_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Смесь растворителей: Ацетонитрил—ПФА 20:80.

Подвижная фаза А (ПФА). Фосфатный буферный раствор pH 3,0

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Подвижная фаза С (ПФС). Метанол.

Испытуемый раствор. Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5,0 мл смеси растворителей и доводят объем раствора смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 12,0 мг (точная навеска) стандартного образца носкапина (CAS 128-62-1) растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора и доводят до 100 мл смесью растворителей.

Хроматографические условия.

Колонка	25 × 0,40 см, силикагель октилсилильный, деактивиронный по отношению к основаниям (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 238 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	ПФВ, %
0–30	85	5	10
5–12	85→60	5	10→35
12–20	60	5	35
20–24	60→40	5→20	35→40
24–27	40	20	40
27–32	40→85	20→5	40→10

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

От носит ельные времена удерж ивания соединений. Папаверин – 1 (около 24 мин), примесь Е – около 0,7; примесь С – около 0,75; примесь В – около 0,8; примесь А – около 0,9; примесь F – около 1,1; примесь D – около 1,2.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 6,2; примесь C – 2,7; примесь D – 0,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

Примечание.

Примесь А: (3*S*)-3-[(5*R*)-6-метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолин-5-ил]-6,7-диметокси-2-бензофуран-1(3*H*)-он, CAS 128-62-1;

примесь B: (*RS*)-[(3,4-диметоксифенил)метил](6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)метанол, CAS 482-76-8

примесь C: 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин; CAS 6957-27-3;

примесь D: [(3,4-диметоксифенил)метил](6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)метанон, CAS 522-57-6;

примесь E: (1*RS*)-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, CAS 13074-31-2;

примесь F: 2-(3,4-диметоксифенил)-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ацетамид, CAS 139-76-4.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке,

полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Железо. Не более 0,003 %.Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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 субстанции 10 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 100 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 20 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 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,59 мг папаверина гидрохлорида $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте,

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Парафин жидкий **ФС.2.2.0004.15**

Парафин жидкий

Paraffinum liquidum **Взамен ГФ X, ст. 481**

Описание. Бесцветная маслянистая нефлуоресцирующая жидкость.

Растворимость. Растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде и спирте 96 %. Смешивается с растительными маслами, кроме касторового.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра вазелинового масла (Приложение).

2. Качественная реакция. В пробирке осторожно кипятят 1 мл субстанции с 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида при постоянном перемешивании в течение 30 с. При охлаждении до комнатной температуры образуются 2 слоя. К водному (нижнему) слою прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина. Должно появиться розовое окрашивание.

Плотность. От 0,850 до 0,890 $г/см^3$ (ОФС «Плотность»).

Температура затвердевания. Не выше −5 °С (ОФС «Температура затвердевания»).

Вязкость. От 26,0 до 38,5 сСт при 50 °С (ОФС «Вязкость»). Определение проводят на вискозиметре ВПЖ-2 с диаметром капилляра 0,99 мм, номинальным значением К 0,1 $мм^2/с$.

Вода, твердый парафин. При охлаждении субстанции до 0 °С в

течение 4 ч допускается появление слабой опалесценции.

Органические примеси. 5 мл субстанции помещают в пробирку, прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной, нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин при частом взбалтывании и охлаждают на воздухе до полного разделения слоев.

Верхний слой должен быть бесцветным, допускается легкое помутнение. Нижний слой (слой серной кислоты) может быть окрашен в коричневый или темно-желтый цвет.

Кислотность или щелочность. 5 мл субстанции взбалтывают в течение 2 – 3 мин с 20 мл горячей воды. К 10 мл отделившегося водного слоя прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина; раствор должен оставаться бесцветным.

Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 50 мкл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Восстанавливающие вещества. К 10 мл субстанции прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора калия перманганата и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин при взбалтывании. Розовая окраска не должна исчезнуть.

Сульфиды. Смесь 3 мл субстанции с 0,1 мл 10 % раствора свинца(II) ацетата и 2 мл этанола не должна темнеть при нагревании до температуры 70 °С на водяной бане в течение 10 мин.

Низкокипящие соединения. 100 мл субстанции помещают в колбу для перегонки так, чтобы шарик термометра был полностью погружен в жидкость, и нагревают до температуры 360 °С; должно отгоняться не более 0,2 мл.

Общая зола. Не более 0,01 % (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) субстанции.

Полициклические ароматические углеводороды

Гексан, обработанный диметилсульфоксидом. 60 мл гексана помещают в делительную воронку с несмазанной запорной частью, прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и встряхивают. После разделения

слоев отделяют нижний слой и отбрасывают, а верхний слой обрабатывают еще раз диметилсульфоксидом и повторно отбрасывают нижний слой после разделения.

Испытуемый раствор. 25 мл субстанции помещают в делительную воронку с несмазанной запорной частью, прибавляют 25 мл гексана, обработанного диметилсульфоксидом, перемешивают и прибавляют 5 мл диметилсульфоксида, встряхивают в течение 1 мин и дают отстояться до образования 2 четких слоев. Нижний слой переносят в другую делительную воронку, прибавляют 2 мл гексана, обработанного диметилсульфоксидом, и встряхивают. После разделения слоев отделяют и используют нижний слой.

Контрольный раствор. 0,0700 г нафталина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл триметилпентана и доводят объем раствора триметилпентаном до метки (раствор А).

Срок годности раствора А 6 мес.

1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора триметилпентаном до метки.

Срок годности контрольного раствора 1 мес.

Снимают спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 260 до 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм и измеряют оптическую плотность контрольного раствора при 275 нм.

В качестве раствора сравнения для испытуемого раствора используют прозрачный нижний слой, полученный при энергичном встряхивании 5 мл диметилсульфоксида с 25 мл гексана, обработанного диметилсульфоксидом, в течение 1 мин. В качестве раствора сравнения для контрольного раствора используют триметилпентан.

Оптическая плотность испытуемого раствора в области длин волн от 260 до 420 нм не должна превышать 1/3 от оптической плотности контрольного раствора при 275 нм.

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

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Парафин твёрдый **ФС.2.2.0015.15**

Парафин твёрдый

Paraffinum solidum

Настоящая фармакопейная статья распространяется на парафин твёрдый – очищенную смесь твердых насыщенных углеводородов, в основном полученных из нефти. Может содержать антиоксиданты.

Описание. Бесцветная, белая или почти белая масса.

Растворимость. Легко растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. *ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр расплавленной субстанции, снятый в виде жидкой плёнки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца парафина твёрдого.

Температура плавления. От 50 до 61 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность или щёлочность. 15 г субстанции расплавляют на водяной бане, прибавляют 30 мл горячей воды, встряхивают в течение 1 мин. Охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр, предварительно промытый горячей водой.

К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появляться от прибавления не более 1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного; жёлтое окрашивание раствора должно измениться на красное от

прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Сульфаты. Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 2 г субстанции расплавляют на водяной бане, прибавляют 30 мл горячей воды, встряхивают в течение 1 мин. Охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр, предварительно промытый горячей водой.

Легко обугливающиеся вещества. *Испытуемая смесь*. 5 мл парафина, нагретого на 5 °С выше температуры плавления, помещают в градуированную пробирку с притертой пробкой вместимостью 20 мл, прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной и нагревают на водяной бане при температуре 70 °С в течение 10 мин. По истечении 5 мин и далее через каждую последующую минуту пробирку вынимают из водяной бани, 3 раза энергично встряхивают вертикально и помещают обратно на водяную баню, затратив на это не более 3 с.

Эталонная смесь. Смешивают 3 мл жёлтого раствора, 1,5 мл красного раствора и 0,50 мл голубого раствора в соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей». К полученному раствору прибавляют 5 мл вазелинового масла.

По истечении 10 мин после установки пробирки на водяную баню степень окраски кислоты в испытуемой смеси не должна превышать степень окраски нижнего слоя эталонной смеси.

Если в испытуемой смеси серная кислота остается в виде дисперсии, окраска испытуемой смеси не должна превышать окраску эталонной смеси после энергичного встряхивания.

Полициклические ароматические углеводороды. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции помещают в делительную воронку с притертой пробкой вместимостью 125 мл, растворяют в 25 мл гептана, прибавляют 5 мл диметилсульфоксида, встряхивают в течение 1 мин и оставляют до разделения слоев. Нижний слой переносят во вторую

делительную воронку, прибавляют 2 мл гептана, встряхивают и оставляют до разделения слоев. Используют нижний слой.

Раствор сравнения. К 5 мл диметилсульфоксида прибавляют 25 мл гептана, встряхивают в течение 1 мин и оставляют до разделения слоев. Используют нижний слой.

Эталонный раствор. 0,07 г нафталина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл диметилсульфоксида и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки.

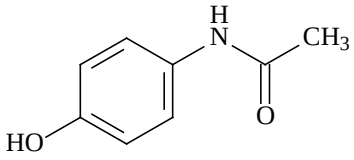
Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора в области длин волн от 265 до 420 нм относительно раствора сравнения.

Оптическая плотность испытуемого раствора в области длин волн от 265 до 420 нм не должна превышать 1/3 оптической плотности эталонного раствора, измеренной при 278 нм относительно диметилсульфоксида.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Парацетамол	**ФС.2.1.0154.18**
Парацетамол	
Paracetamolum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0268-07**

N-(4-Гидроксифенил)ацетамид



$C_8H_9NO_2$ М.м. 151,16

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % парацетамола $C_8H_9NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в ацетоне, умеренно растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца парацетамола или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. 50 мг субстанции растворяют в 100 мл спирта 96 %. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят спиртом 96 % до 100 мл. Спектр поглощения полученного раствора, снятый сразу после приготовления

раствора, в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 249 нм с удельным показателем поглощения от 860 до 980.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции встряхивают с 10 мл воды и прибавляют 0,5 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. От 168 до 172 °С (ОФС «Температура плавления»).

pH. От 5,4 до 6,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3). 0,5 г субстанции встряхивают в течение 2 мин с 10 мл воды.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все анализируемые растворы должны использоваться сразу после приготовления.

0,1 М раствор динатрия гидрофосфата. 17,8 г динатрия гидрофосфата дигидрата растворяют в воде и доводят объем раствора до 1000,0 мл.

0,05 М раствор натрия гидрофосфата. 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата растворяют в воде и доводят объем раствора до 1000,0 мл.

Раствор тетрабутиламмония гидроксида. 4,6 г 40 % раствора тетрабутиламмония гидроксида растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до 1000,0 мл.

Подвижная фаза (ПФ). 0,1 М раствор динатрия гидрофосфата – 0,05 М раствор натрия гидрофосфата – раствор тетрабутиламмония гидроксида (37,5:37,5:25).

Испытуемый раствор. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 2,5 мл раствора тетрабутиламмония гидроксида в метаноле, доводят объем раствора смесью 0,1 М раствор динатрия гидрофосфата – 0,05 М раствор натрия дигидрофосфата (1:1) до 10,0 мл. Используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения А. Около 50 мг (точная навеска) 4-аминофенола (CAS 123-30-8), около 50 мг (точная навеска) хлорацетанилида (*N*-(4-хлорфенил)ацетамид, CAS 539-03-7) и около 50 мг (точная навеска)

субстанции растворяют в метаноле и доводят объем тем же растворителем до 200,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 250,0 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения Б доводят ПФ до 10,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октилсилил силикагель (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 245 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	12-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор.

Относительные времена удерживания соединений. Парацетамол – 1,0 (около 4 мин); 4-аминофенол – около 0,8; хлорацетанилид – около 7.

Пригодность хроматографической системы. Разрешение (R) между пиками 4-аминофенола и парацетамола должно быть не менее 4,0. *Отношение сигнал/шум* для пика хлорацетанилида должно быть не менее 50.

Содержание примесей 4-аминофенола и хлорацетанилида в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50}$$

где S_1 – площадь пика 4-аминофенола (или хлорацетанилида) на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика 4-аминофенола (или хлорацетанилида) на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска 4-аминофенола (или хлорацетанилида), г.

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

$$X = \frac{S_1}{S_0 \cdot 10}$$

где S_1 – площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика парацетамола на хроматограмме раствора сравнения Б.

Допустимое содержание примесей:

- 4-аминофенола – не более 0,005 %;

- хлорацетанилида – не более 0,001 %;

- любой неидентифицированной примеси – не более 0,05 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,1 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (менее 0,01 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции встряхивают в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 %. См. ОФС «Сульфаты». Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**: Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 10 мг/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции кипятят с обратным холодильником с 10 мл 50 % раствора серной кислоты в течение 1 ч. Холодильник промывают 30 мл воды, объём раствора доводят водой до 80 мл, прибавляют 1,0 г калия бромида и титруют нитритометрически (ОФС «Нитритометрия»). Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 15,12 мг парацетамола $C_8H_9NO_2$.

Хранение. В защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

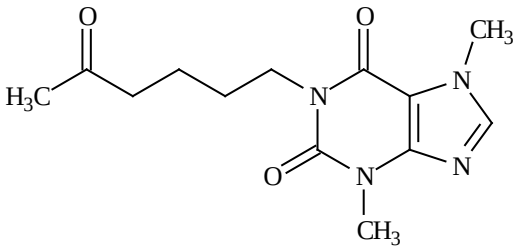
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Пентоксифиллин **ФС.2.1.0155.18**

Пентоксифиллин

Pentoxifyllinum **Взамен ФС 42-3912-00**

3,7-Диметил-1-(5-оксогексил)-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион



$C_{13}H_{18}N_4O_3$ М.м. 278,31

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % пентоксифиллина $C_{13}H_{18}N_4O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в дихлорметане, растворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пентоксифиллина.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,0015 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь

максимум поглощения при 274 ± 2 нм, минимум поглощения при 246 ± 2 нм и плечо в интервале от 226 до 235 нм.

3. Качественная реакция. К 50 мг субстанции прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3% и выпаривают на водяной бане досуха. Образовавшийся желтовато-красный остаток охлаждают и прибавляют к нему 0,1 мл аммиака раствор разведённый 3,4 %. Окраска остатка должна измениться на фиолетово-красную.

Температура плавления. От 103 до 107 °С (ОФС «Температура плавления»). Субстанцию предварительно высушивают при температуре 80 °С в течение 2 ч.

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** 5 мл 2 % раствора субстанции в воде должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность. К 8 мл 5 % раствора субстанции в воде прибавляют 50 мкл раствора бромтимолового синего 0,05 %. Раствор должен быть зелёного или жёлтого цвета. Окраска раствора должна измениться на синюю от прибавления не более 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

Раствор калия дигидрофосфата. 5,44 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят водой до 1000 мл.

Смесь растворителей. 250 мл раствора калия дигидрофосфата смешивают с 250 мл метанола.

Подвижная фаза А (ПФА). Метанол—раствор калия дигидрофосфата 30:70.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол—раствор калия дигидрофосфата 70:30.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят смесью растворителей до 25,0 мл.

Раствор сравнения А. 2,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 10,0 мл раствора сравнения А доводят смесью растворителей до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. 2 мг примеси C и 2 мг примеси F растворяют в 3 мл смеси растворителей, прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения Г. 5 мг примеси A, 5 мг примеси C и 5 мг примеси F растворяют в 3 мл смеси растворителей и доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 25,0 мл.

Примечание.

Примесь A: 3,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (теобромин), CAS 83-67-0;

примесь C: 1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (теофиллин), CAS 58-55-9;

примесь F: 1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (кофеин), CAS 58-08-2;

примесь J: 1-[(5*E*)-11-(3,7-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-1-ил)-5-метил-7-оксоундец-5-ен-1-ил]-3,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион, CAS 874747-30-5.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, деактивированный по отношению к основаниям октадецилсилил силикагель, 5 мкм
Температура колонки	30 °C
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 272 нм

Объём пробы	10 мкл
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания пентоксифиллина

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–6	85	15
6–13	85–10	15–90
13–30	10	90
30–35	10–85	90–15
35–50	85	15

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В и Г.

Относительные времена удерживания компонентов. Пентоксифиллин – 1 (от 9 до 13 мин); примесь А – около 0,3; примесь С – около 0,4; примесь F – около 0,5; примесь J – около 1,6.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В *разрешение (R)* между пиками примеси С и примеси F должно быть не менее 4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь каждого пика примесей А, С и F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,1 %);

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

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,02 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 80 ºС.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 2.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 1,0 г субстанции растворяют в 25 мл воды и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 5 мл воды.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,16 ЕЭ/мг (ОФС «Бактериальные эндотоксины».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—тетрагидрофуран—ацетонитрил—0,1 % (м/о) хлорная кислота 2:2,5:15:80.

Испытуемый раствор. 5 мг субстанции растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения. 5 мг стандартного образца пентоксифиллина растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до 100,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 24 мг кофеина и 48 мг стандартного образца пентоксифиллина растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 25 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,7 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 273 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы:

– на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (R) между пиками кофеина и пентоксифиллина должно быть не менее 10,0;

– на хроматограмме раствора сравнения относительное стандартное отклонение площади основного пика должно быть не более 3,0 % (6 определений).

Содержание пентоксифиллина $C_3H_5N_3O_9$ в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика пентоксифиллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика пентоксифиллина на хроматограмме раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца пентоксифиллина, мг;

W – сумма потери в массе при высушивании и содержание остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце пентоксифиллина, %.

Хранение. В защищённом от света месте.

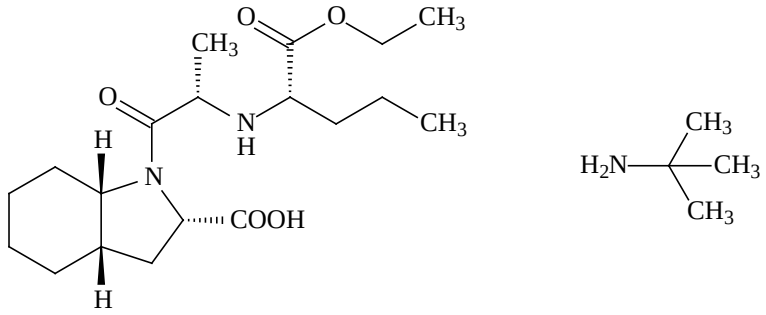
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Периндоприл–эрбумин **ФС.2.1.0156.18**

Периндоприл

Perindoprilum–erbuminum **Вводится впервые**

(2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-Оксо-1-этоксипентан-2-ил]амино}пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота — 2-метилпропан-2-амин (1/1)



$C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ М.м. 441,6

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % периндоприла-эрбумина $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый, слегка гигроскопичный кристаллический порошок. *Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 96 %, растворим или умеренно растворим в метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца периндоприла.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца («Стереохимическая чистота»).

3. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора периндоприла, полученная в испытании «Родственные примеси. Примесь А», по положению (R_f) должна соответствовать зоне адсорбции с максимальным значением R_f на хроматограмме раствора сравнения В (2-метилпропан-2-амин).

Удельное вращение. От –69 до –66 в пересчёте на безводное вещество и свободное от остаточных органических растворителей (1% раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси.

1. Примесь А. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная – толуол – метанол 1:40:60.

Испытуемый раствор. 0,20 г субстанции растворяют в 10,0 мл метанола.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца примеси А ((2*S*,3a*S*,7a*S*)-Октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 80875-98-5) растворяют в метаноле и доводят объём полученного раствора метанолом до 25,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5,0 мл раствора сравнения А доводят метанолом до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. К 5,0 мл раствора сравнения А прибавляют 5,0 мл 2 % раствора 1,1-диметилэтиламина в метаноле.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг) и растворов сравнения Б (0,5 мкг) и В (1 мкг примеси А и 100 мкг 1,1-диметилэтиламина). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке тёплого воздуха и выдерживают не менее 20 часов в камере с парами йода.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В четко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,25 %).

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—пентанол—буферный раствор pH 2,0 21,7:0,3:78.

Буферный раствор pH 2,0. 1,5 г натрия гептансульфоната растворяют в 900,0 мл воды, доводят pH раствора до 2,0 ± 0,1 хлорной кислотой, разведённой 1:1 водой, и доводят объём раствора водой до 1 л.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл спирта 96 % и доводят тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят спиртом 96% до метки. 1,0 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят спиртом 96 % до метки.

Раствор сравнения Б. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца периндоприла для проверки стереохимической чистоты, содержащего примесь I (*rel*-(2*R*,3а*R*,7а*R*)-1-[(2*R*)-2-{[(1*S*)-1-Оксо-1-этоксипентан-2-ил]амино}пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 145513-33-3) помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 3,0 мл спирта 96% и доводят тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм;
Температура колонки	50 °С (колонка и соединительная трубка перед ней);
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Колонку уравновешивают не менее 4 часов. Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием растворов сравнения А и Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими изменениями. На хроматограмме раствора сравнения А *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика периндоприла должно быть не менее 3. На хроматограмме раствора сравнения Б *отношение p/v* между пиками примеси I и периндоприла должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б и поставляемая со стандартным образцом периндоприла для проверки стереохимической чистоты используется для идентификации пика примеси I.

Относительные времена удерживания соединений. Периндоприл – 1 (около 100 мин); примесь I – около 0,9.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси I должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме *раствора сравнения А* (не более 0,1 %).

Не учитывают пики с относительными временами удерживания менее 0,6 и более 1,4.

3. Примеси B, E, F, H и K. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 10 °С не более суток.

Подвижная фаза А (ПФА). Вода, доведённая до pH 2,5 смесью равных объёмов хлорной кислоты и воды.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 0,03 % (о/о) раствор хлорной кислоты в ацетонитриле.

Испытуемый раствор. Около 60 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 3 мг стандартного образца периндоприла для идентификации пиков (содержащего примеси B, E, F, H и K) растворяют в 1 мл ПФА.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 200,0 мл.

Раствор сравнения В. 2,0 мл раствора сравнения Б доводят ПФА до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь B – (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-Карбоксибутил]амино}пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 95153-31-4;

примесь E – (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-Оксо-1-(пропан-2-илокси)пентан-2-ил]амино}пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 1356837-89-2;

примесь F – Этил[(2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-*a*]индол-2-ил]пентаноат], CAS 129970-98-5;

примесь H – (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-4-Оксо-5-пропил-3-циклогексил-2-(циклогексилимино)имидазолидин-1-ил]пропаноил]оксагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота, CAS 353777-64-7;

примесь K – (3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-Метилдекагидропиразино[1,2-*a*]индол-1,4-дион, PubChem 76967611, ChemSpider 32698382.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,4 см, силикагель октилсильный эндкепированный сферический, 5 мкм, размер пор - 15 нм;
Температура колонки	60 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0 – (5 - t)	95	5
(5 - t) – (60 – t)	95 → 40	5 → 60
(60 – t) – (65 – t)	40 → 95	60 → 5

Изократический этап изложен для хроматографической системы с объёмом задержки (*D*) 2 мл. Если *D* отличен от 2 мл, следует скорректировать времена градиента на величину t, рассчитываемую по формуле:

$$t = \frac{D - 2}{\boldsymbol{Скорость\ потока}}$$

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *отношение p/v* между пиками примесей В и К должно быть не менее 3.

Идентификация примесей. Хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу периндоприла для идентификации пиков и хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации примесей В, Е, F, Н и К.

Относительные времена удерживания соединений. Периндоприл – 1 (около 25 мин); примесь В – около 0,68; примесь К – около 0,72; примесь Е – около 1,2; примесь F – около 1,6; примесь Н – около 1,8 (выходит в виде одного или двух пиков).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси Е должна быть не более 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси В должна быть не более 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь каждого пика примесей F и Н должна быть не более 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

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

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,18 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 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 22,08 мг периндоприла $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

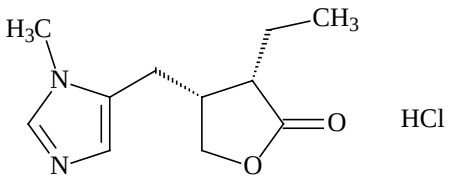
*Приводится для информации.

Пилокарпина гидрохлорид **ФС.2.1.0157.18**

Пилокарпин

Pilocarpini hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 534**

(3*S*,4*R*)-4-[(1-Метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-3-этилоксолан-2-она гидрохлорид



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ М.м. 244,72

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пилокарпина гидрохлорида $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый или почти белый кристаллический порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия хлоридом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пилокарпина гидрохлорида.

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 50 мкл серной кислоты разведенной 16 %, 1 мл водорода пероксида раствора разведённого, 50 мкл калия дихромата раствора 5 % и 1 мл хлороформа. Смесь энергично встряхивают; хлороформный слой должен окраситься в сине-фиолетовый цвет.

3. Качественная реакция. 10 мг субстанции дают характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 200 до 203 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От +89 до +93 в пересчёте на сухое вещество (2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

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

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

Буферный раствор. 4,4 г дикалия гидрофосфата растворяют в 600 мл воды, доводят pH раствора до 6,5±0,1 фосфорной кислотой и доводят объём раствора до 1,0 л.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 2:35:63.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца пилокарпина гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца пилокарпина гидрохлорида растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 25 мг стандартного образца пилокарпина гидрохлорида растворяют в

5 мл воды, прибавляют 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и, немедленно, 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Доводят объём раствора водой до 50,0 мл. В растворе образуется изопилокарпин.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца пилокарпина гидрохлорида и доводят водой до метки.

Примечание:

изопилокарпин: (3*R*,4*R*)-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-3-этилоксолан-2-он, CAS 531-35-1;

пилокарпиновая кислота: (2*S*,3*R*)-4-гидрокси-3-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-2-этилбутановая кислота, CAS 28406-15-7;

изопилокарпиновая кислота: (2*R*,3*R*)-4-гидрокси-3-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-2-этилбутановая кислота, CAS 34350-99-7.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 15 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3 мкм;
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца пилокарпина гидрохлорида и растворы для проверки пригодности и чувствительности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

– на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками изопилокарпина и пилокарпина должно быть не менее 1,5;

– на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика пилокарпина должно быть не менее 10;

– на хроматограмме раствора стандартного образца пилокарпина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика пилокарпина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Относительное время удерживания соединений. Пилокарпин – 1; изопилокарпин – около 0,94; пилокарпиновая кислота – около 1,15; изопилокарпиновая кислота – около 1,19.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика пилокарпина на хроматограмме раствора стандартного образца пилокарпина гидрохлорида;

a_1 – навеска субстанции пилокарпина гидрохлорида, мг;

a_0 – навеска стандартного образца пилокарпина гидрохлорида, мг;

P – содержание пилокарпина гидрохлорида в стандартном образце пилокарпина гидрохлорида.

Допустимое содержание примесей:

– изопилокарпин не более 1,0 %;

– суммарное содержание изопилокарпина и пилокарпиновой кислоты не более 1,5 %;

– суммарное содержание остальных примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

Посторонние алкалоиды. 0,2 г препарата растворяют в 20 мл воды. К 10 мл полученного раствора прибавляют несколько капель 10 % раствора аммиака, к другим 10 мл – несколько капель 5 % раствора калия дихромата; в обоих случаях не должно быть помутнения.

Органические примеси. Раствор 0,25 г субстанции в 5 мл концентрированной серной кислоты должен выдерживать сравнение с эталоном Y_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусного ангидрида и безводной уксусной кислоты 7:3 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,47 мг пилокарпина гидрохлорида $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, предохраняющей от действия света и влаги.

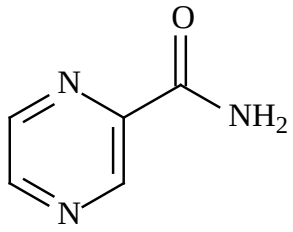
*Приводится для информации.

Пиразинамид **ФС.2.1.0030.15**

Пиразинамид

Pyrazinamidum

Пиразин-2-карбоксамид



$C_5H_5N_3O$ М.м. 123,11

Содержит не менее 99,0 % пиразинамида $C_5H_5N_3O$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пиразинамида.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,005 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 290 до 350 нм должен иметь максимум при 310 нм.

3. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 290 нм должен иметь максимум при 268 нм (удельный показатель поглощения от 640 до 680).

4. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл 0,45 % раствора железа(II) сульфата в хлористоводородной кислоте; должно появиться оранжевое окрашивание. При прибавлении 1 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида раствор должен окраситься в тёмно-синий цвет.

Температура плавления. От 188 до 191 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность или щелочность. 0,25 г субстанции растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, и перемешивают. К полученному раствору прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор окрашивается в розовый цвет. Прибавляют 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, раствор обесцвечивается. Прибавляют 0,15 мл 0,04 % раствора метилового красного; раствор окрашивается в красный цвет.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 20:20:60.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в смеси метанол—метиленхлорид 1:9 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят смесью метанол – метиленхлорид 1:9

до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят смесью метанол – метиленхлорид 1:9 до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,01 г стандартного образца никотиновой кислоты растворяют в 5 мл смеси метанол—метиленхлорид 1:9. Прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора до 10 мл смесью метанол—метиленхлорид 1:9.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (0,4 мкг) раствора сравнения и 20 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы наблюдается четкое разделение 2 зон адсорбций.

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать по совокупности величины и интенсивности поглощения зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %). Допустимое количество посторонних зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора – не более 3.

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусного ангидрида и титруют полученный раствор 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 12,31 мг пиразинамида $C_5H_5N_3O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Пиразинамид, таблетки **ФС.3.1.0086.18**

Пиразинамид, таблетки

Pyrazinamidi tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пиразинамид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пиразинамида $C_5H_5N_3O$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Порошок растёртых таблеток, соответствующий 0,25 г пиразинамида, встряхивают в течение 10 мин с 20 мл этанола и фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха и высушивают остаток при 105 °С в течение 30 мин. Инфракрасный спектр полученного остатка, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пиразинамида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

3. Качественная реакция

Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 20 мг пиризинамида, кипятят с 5 мл натрия гидроксида раствора 5 М; должен выделяться аммиак, обнаруживаемый по запаху и посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	вода;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	50 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации пиразинамида около 10 мкг/мл.

Стандартный раствор. Около 27 мг (точная навеска) стандартного образца пиразинамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 268 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество пиразинамида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}36}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца пиразинамида, мг;

P – содержание пиразинамида в стандартном образце пиразинамида, %;

L – заявленное количество пиразинамида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) пиразинамида $C_5H_5N_3O$.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Бутанол—уксусная кислота ледяная—вода 60:20:20.

Растворитель. Хлороформ—метанол 9:1.

Испытуемый раствор А. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 0,1 г пиразинамида, взбалтывают с 50 мл растворителя, фильтруют, выпаривают досуха и растворяют остаток в 10 мл растворителя.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

10 мг стандартного образца никотиновой кислоты растворяют в 5 мл смеси метанол—метиленхлорид 1:9. Прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора до 10 мл смесью метанол—метиленхлорид 1:9.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения (0,4 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения чётко видна зона адсорбции, а на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы наблюдается чёткое разделение двух зон адсорбции.

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %). Допустимое количество посторонних зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора – не более 3.

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 200 мл воды и перемешивают в течение 10 мин. Выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблетки, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости

полученный раствор дополнительно разводят водой до концентрации пиразинамида около 10 мкг/мл.

Содержание пиразинамида $C_5H_5N_3O$ в процентах от заявленного количества (*X*) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 500 \cdot F}{A_0 \cdot 250 \cdot 20 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца пиразинамида, мг;

P – содержание пиразинамида в стандартном образце пиразинамида, %;

L – заявленное количество пиразинамида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,1 г пиразинамида, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 200 мл воды и перемешивают в течение 10 мин. Выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пиразинамида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 268 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание пиразинамида $C_5H_5N_3O$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 500 \cdot 20 \cdot G}{A_0 \cdot 250 \cdot 20 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца пиразинамида, мг;

P – содержание пиразинамида в стандартном образце пиразинамида, %;

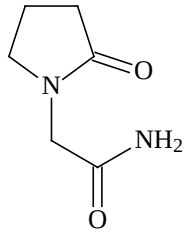
G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество пиразинамида в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

Пирацетам	**ФС.2.1.0158.18**
Пирацетам	
Piracetamum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0269-07**

2-(2-Оксопирролидин-1-ил)ацетамид



$C_6H_{10}N_2O_2$ М.м. 142,16

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % $C_6H_{10}N_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. *Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

Подлинность. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца или рисунку спектра пирацетама (Приложение).

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

Температура плавления. От 151 до 155 °С (ОФС «Температура

плавления»).

****Прозрачность раствора**. Раствор 2,0 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или его окраска должна выдерживать сравнение с эталоном B_9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор pH 6,0 – ацетонитрил 9:1.

Буферный раствор pH 6,0. 1,00 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 6,0 ± 0,1 фосфорной кислотой разведенной 10 % и доводят объём раствора водой до 1000,0 мл.

Испытуемый раствор А. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50,0 мл смеси ацетонитрил – вода 1:9 и доводят той же смесью до 100,0 мл.

Испытуемый раствор Б. 10,0 мл испытуемого раствора А доводят смесью ацетонитрил – вода 1:9 до 50,0 мл.

Раствор пирролидин-2-она. 10 мкл пирролидин-2-она помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси ацетонитрил – вода 1:9 и доводят объем раствора той же смесью до метки.

Раствор сравнения А. 50 мг стандартного образца пирацетама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл смеси ацетонитрил – вода 1:9 и прибавляют 0,5 мл раствора пирролидин-2-она, доводят объем раствора той же смесью до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят смесью ацетонитрил – вода 1:9 до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят смесью ацетонитрил – вода 1:9 до метки.

Раствор сравнения В. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50,0 мл смеси ацетонитрил – вода 1:9 и доводят той же смесью до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят смесью ацетонитрил – вода 1:9 до метки.

Примечание.
Примесь А **(**2-пирролидон): пирролидин-2-он, CAS 616-45-5;
примесь В: метил[(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат], CAS 59776-88-4;
примесь С: этил[(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат], CAS 61516-73-2;
примесь D: (2-оксопирролидин-1-ил)уксусная кислота, CAS 53934-76-2.

Хроматографические условия.

Колонка	25 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 205 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	8-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А и Б, испытуемый раствор А.

Пригодность хроматографической системы с использованием растворов сравнения А и Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями.

На хроматограмме раствора сравнения А *разрешение* (*R*) между пиками пирацетама и пирролидин-2-она должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *относительное стандартное отклонение* (*RSD*) площади пика пирацетама должно быть не более 5,0 %;

- *фактор асимметрии* пика (A_S) пирацетама должен быть не более 2,0.

Относительные времена удерживания соединений. Пирацетам – 1 (около 4 мин); примесь D – около 0,8; примесь А – около 1,15; примесь В – около 2,8; примесь С – около 6,3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площади пиков примесей A, B, C и D должны быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- площадь пика любой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,029 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 200 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 20 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ

в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор сравнения В и испытуемый раствор Б.

Содержание пирацетама $C_6H_{10}N_2O_2$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика пирацетама на хроматограмме испытуемого раствора Б;

S_0 – площадь пика пирацетама на хроматограмме раствора сравнения В;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца пирацетама, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце пирацетама, %.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

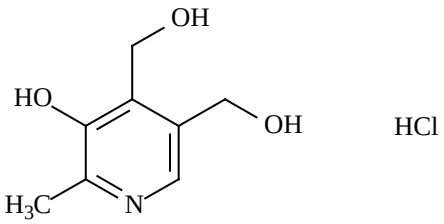
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Пиридоксина гидрохлорид **ФС.2.1.0159.18**

Пиридоксин

Pyridoxini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0270-07**

4,5-Бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ола гидрохлорид



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ М.м. 205,64

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пиридоксина гидрохлорида $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пиридоксина гидрохлорида или рисунку спектра субстанции (Приложение).

2. Спектрофотометрия. 1 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», доводят 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 50 мл (раствор А).

1 мл раствора А доводят 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 100 мл (раствор Б). Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора Б в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум в интервале от 288 до 296 нм.

1 мл раствора А доводят фосфатным буферным раствором pH 7,4 (ОФС «Буферные растворы») до 100 мл (раствор В). Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора В в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы в интервалах от 248 до 256 нм и от 320 до 327 нм.

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

***Прозрачность раствора**. Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 2,4 до 3,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Около 2,72 г (точная навеска) калия дигидрофосфата растворяют в 900,0 мл воды, доводят pH раствора до 3,0±0,1 фосфорной кислотой разведенной 10 % и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Испытуемый раствор. Около 25,0 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5,0 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В растворяют в 5,0 мл воды и доводят тем же растворителем до 10,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят водой до 10,0 мл.

Примечание.

Примесь А: 6-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-ол, CAS 5196-20-3;

примесь В: 5-гидроксиметил-2,4-диметилпиридин-3-ол, CAS 61-67-6.

Хроматографические условия.

Колонка	25 × 0,46 см, эндкеппированный октадецилсилил силикагель, деактивиронный по отношению к основаниям (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	5 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяют в соответствии с ОФС «Хроматография».

От носит ельные времена удерж ивания соединений. Пиридоксин – 1 (около 12 мин), примесь А – около 1,7; примесь В – около 1,9.

Поправочные коэффициент ы. Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножается на поправочный коэффициент 1,5.

Допуст имое содерж ание примесей.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В должна быть не более 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и титруют при интенсивном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 50 мкл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски в изумрудно-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,56 мг пиридоксина гидрохлорида $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

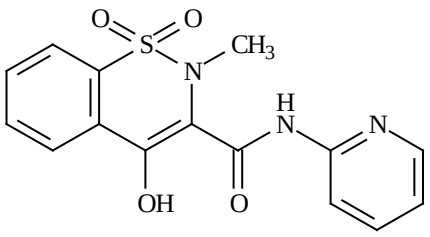
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Пироксикам **ФС.2.1.0160.18**

Пироксикам

Piroxicamum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС42-0271-07**

4-Гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксамид



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ М.м. 331,35

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % пироксикама $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или светло-жёлтый кристаллический порошок. *Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте 96 % и ацетонитриле, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см$^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пироксикама.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный

образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в смеси 1 М раствора кислоты хлористоводородной – метанола 1:100 в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимумы при 242 нм и 334 нм.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза. Ацетонитрил—буферный раствор pH 3,0 30:70.

Фосфатный буферный раствор pH 3,0. 6,81 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до 1 л.

Испытуемый раствор. Около 75 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют при слабом нагревании в 30,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 7 мг стандартного образца пироксикама для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, D, G и J, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 3,0 мл ацетонитрила и доводят тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят ацетонитрилом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь A: пиридин-2-амин, CAS 504-29-0;

примесь B: 4-гидрокси-1,1-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксамид, CAS 65897-46-3;

примесь D: метил[2-(1,1,3-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,2-бензотиазол-2-ил)ацетат], CAS 6639-62-9;

примесь G: метил(4-гидрокси-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксилат), CAS 35511-14-9;

примесь J: метил(4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ^6,2-бензотиазин-3-карбоксилат), CAS 35511-15-0.

Хроматографические условия

Колонка	250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура	50 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания пироксикама.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора сравнения А.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения А определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение (R)* между пиками примесей G и B должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений. Пироксикам – 1 (около 16 мин); примесь А – около 0,1; примесь D – около 0,6; примесь G – около 0,7; примесь B – около 0,8; примесь J – около 1,8.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на поправочный коэффициент 0,6.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей: A, B, D, G, J должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более

0,2 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре от 100 до 105 °С при остаточном давлении 5 мм. рт. ст.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,11 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл смеси равных объемов уксусной кислоты ледяной и уксусного ангидрида 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 33,13 мг пироксикама $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

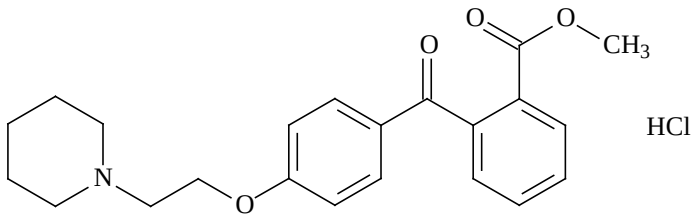
**Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Питофенона гидрохлорид **ФС.2.1.0161.18**

Питофенон

Pitophenoni hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0272-07**

Метил(2-{4-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]бензоил}бензоата) гидрохлорид



$C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 403,9

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % питофенона гидрохлорида $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде (с образованием опалесцирующего раствора) и хлороформе, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в ацетоне.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в вазелиновом масле, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца или рисунку спектра питофенона гидрохлорида (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в области длин волн от 200 до 360 нм должен иметь максимум при 290 нм, минимум при 250 нм и плечо в интервале от 215 до 220 нм.

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_6. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,0 до 6,0 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ—метанол—уксусная кислота ледяная 30:5:1.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 8,0 мл раствора сравнения А доводят метанолом до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. 4,0 мл раствора сравнения А доводят метанолом до 20,0 мл.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (100 мкг) и растворов сравнения А (0,5 мкг), Б (0,2 мкг) и В (0,1 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В четко видна зона адсорбции основного вещества с величиной R_f около 0,4.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 0,5 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,3 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 65 °С и остаточном давлении 30 мм рт. ст.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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 15 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции концентрацией 1 мг/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 10 мл 5 % раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (1 капля 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в сине-зеленую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

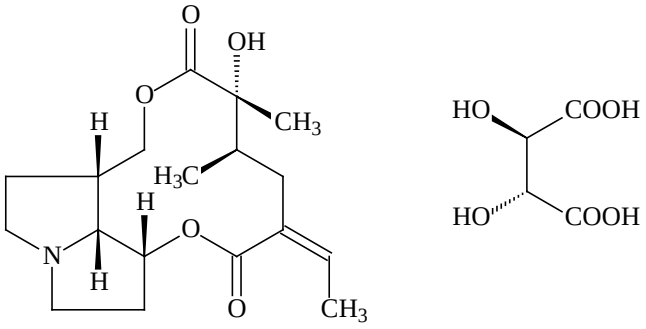
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,39 мг питофенона гидрохлорида $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Платифиллина гидротартрат	**ФС.2.1.0162.18**
Платифиллин	**Взамен ГФ X, ст. 541;**
Platyphyllini hydrotartras	**взамен ФС 42-287099**

(3*Z*,5*R*,6*R*,9a*S*,14a*R*,14b*R*)- 6-Гидрокси-5,6-диметил-3-этилидендодека-гидро[1,6]диоксациклододека[2,3,4-*gh*]пирролизин-2,7-диона (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:1)



$C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$ М.м. 487,5

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % платифиллина гидротатртрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым характерным запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3 капли реактива Майера; должен выпасть белый осадок.

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в фарфоровой чашке в 0,5 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют несколько крупинок α-нафтола и нагревают на водяной бане; должно появиться зеленое окрашивание.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 1 мл воды. Полученный раствор дает характерную реакцию А на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 190 до 195 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От –38 до –40 (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 3,6 до 4,0 (0,2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Сенецифиллин. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3 капли 5 % раствора аммиака или 5 % раствора натрия гидрокарбоната; раствор должен оставаться прозрачным.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции растворяют в 50 мл воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 35 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г субстанции (точная навеска) растворяют в 25 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (2 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в светло-зеленую).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 48,75 мг платифиллина гидротартрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Платифиллина гидротартрат, таблетки **ФС.3.1.0087.18**

Платифиллин, таблетки

Platyphyllini hydrotartratis tabulettae **Взамен ГФ X, ст. 543**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат платифиллина гидротартрат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества платифиллина гидротартрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 210 до 400 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн («Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 5 мг платифиллина гидротартрата, взбалтывают с 5 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2-3 капли реактива Майера; должен образоваться белый осадок.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – аммиака раствор концентрированный 25 % 85:14:1.

Испытуемый раствор. Навеску препарата, содержащую 10 мг платифиллина гидротартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, перемешивают с водой, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. 25 мг стандартного образца платифиллина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки при подсушивании током теплого воздуха наносят 100 мкл (200 мкг) и 10 мкл (2 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (2 мкг) и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и опрыскивают реактивом Драгендорфа.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора (200 мкг) допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции, не превышающей по совокупности величины и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (2 мкг) (не более 1 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл фосфатного буферного раствора pH 6,0 (2), взбалтывают до полного распада таблетки, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 6,0 (2) до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят до концентрации платифиллина гидротартрата около 0,02 мг/мл.

Содержание платифиллина гидротартрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$ в процентах (X) от заявленного количества в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 50 \cdot 25 \cdot F}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 5} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца платифиллина гидротартрата, мг;
P – содержание платифиллина гидротартрата в стандартном образце платифиллина гидротартрата, %;
L – заявленное количество платифиллина гидротартрата в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 5 мг платифиллина гидротартрата, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, взбалтывают в течение 10 мин с 40 мл фосфатного буферного раствора pH 6,0 (2), доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора

помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 6,0 (2) до метки.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца платифиллина гидротартрата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, растворяют в фосфатном буферном растворе pH 6,0 (2) и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 6,0 (2) до метки.

Раствор сравнения. Фосфатный буферный раствор pH 6,0 (2).

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 220 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание платифиллина гидротартрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 50 \cdot 25 \cdot G}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца платифиллина гидротартрата, мг;

P – содержание платифиллина гидротартрата в стандартном образце платифиллина гидротартрата, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество платифиллина гидротартрата в одной таблетке, мг.

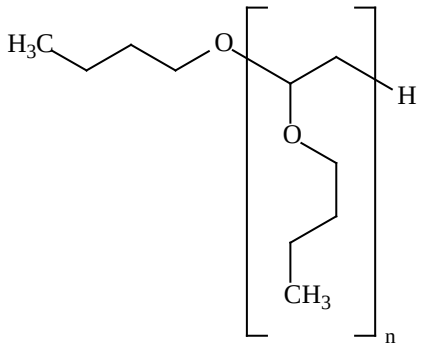
Хранение. В защищённом от света месте.

Поливинокс **ФС.2.1.0163.18**

Поливинокс

Polyvinoxum **Взамен ГФ X, ст. 732**

α-Бутокси-ω-гидрополи(1-бутоксиэтан-1,2-диил)



$C_4H_{10}O(C_6H_{12}O)_n$ М. м. от 3500 до 6500

Содержит не менее 92,0 % и не более 100,0 % поливинокса $C_4H_{10}O(C_6H_{12}O)_n$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Густая, вязкая жидкость светло-желтого цвета со специфическим запахом. На воздухе не густеет и не высыхает.

Растворимость. Смешивается во всех соотношениях с бутанолом и изоамиловым спиртом, хлороформом, ацетоном и жидким парафином, легко растворим в пропаноле и толуоле, мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность. К 0,5 г субстанции прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной и нагревают при перемешивании на водяной бане. 1 мл полученного раствора смешивают с 5 мл уксусного ангидрида. К полученному раствору прибавляют 1 мл 2 % раствора серной кислоты в уксусном ангидриде.

Должна появиться зеленая окраска, переходящая через 1-2 мин в коричневую.

Плотность. От 0,910 до 0,923 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 2). Определение проводят в широкогорлой мерной колбе вместимостью 50 мл.

Показатель преломления. От 1,450 до 1,457 (ОФС «Рефрактометрия»).

Относительная вязкость. От 0,63 до 0,68 (1 % раствор в толуоле, ОФС «Вязкость»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

Раствор внутреннего стандарта. Около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца *о*-ксилола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Около 3 г (точная навеска) испытуемой субстанции интенсивно взбалтывают в течение 2 мин с 3,0 мл внутреннего стандарта. Выдерживают в течение 1 ч и отбирают для анализа верхний, метанольный слой, фильтруют.

Раствор сравнения. Около 35 мг (точная навеска) бутанола и около 30 мг (точная навеска) винил-*н*-бутилового эфира помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объём тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 0,50 мкм;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Газ-носитель	азот для хроматографии;
Линейная скорость	1,1 мл/мин;

Скорость подачи водорода	45 мл/мин;	
Скорость подачи воздуха	450 мл/мин;	
Объем пробы	0,6 мкл;	
Температура	колонка	100 °С;
	инжектор	180 °С;
	детектор	190 °С;
Деление потока	1:80*;*	
Время хроматографирования	Раствор сравнения – 7 мин Испытуемый раствор – 14 мин	

Хроматографируют раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение (R)* между пиками метанола и бутанола должно быть не менее 3,5;

- *разрешение (R)* между пиками бутанола и винил-*н*-бутилового эфира должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (R)* между пиками винил-*н*-бутилового эфира и *о*-ксилола должно быть не менее 11;

- *факторы асимметрии* пиков (A_S) *о*-ксилола, бутанола и винил-*н*-бутилового эфира должны быть от 0,8 до 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика о-ксилола к площади бутанола/винил-н-бутилового эфира должно быть не более 10 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам *о*-ксилола, бутанола и винил-*н*-бутилового эфира, должна составлять не менее 18 000 теоретических тарелок.

Относительные времена удерживания соединений. о-Ксилол – 1 (около 5 мин); бутанол – около 0,55; винил-*н*-бутиловый эфир – около 0,58; дибутилацеталь – около 2,3.

Вычисляют поправочный коэффициент К для бутанола и винил-*н*-бутилового эфира по формуле:

$$К = \frac{S_{0C} \cdot a_{ПС} \cdot 25}{S_{ХС} \cdot a_0 \cdot 10}$$

где S_{0C} – площадь пика *о*-ксилола на хроматограмме раствора сравнения;

$a_{ПС}$ – навеска стандартного образца соответствующей примеси, мг;

$S_{ХС}$ – площадь пика бутанола или винил-*н*-бутилового эфира на хроматограмме раствора сравнения;

a_0 навеска стандартного образца *о*-ксилола, мг.

Для бутилацеталя поправочный коэффициент принимают равным 1.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х = \frac{K \cdot S_{ХИ} \cdot 3 \cdot a_0 \cdot 100}{S_{0И} \cdot a_Х \cdot 25}$$

где К – поправочный коэффициент К

$S_{ХИ}$ – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

a_0 – навеска стандартного образца *о*-ксилола, мг;

$S_{0И}$ площадь пика *о*-ксилола на хроматограмме испытуемого раствора;

$a_Х$ – навеска субстанции, мг.

Допустимое содержание примесей: суммарное содержание бутанола, винил-*н*-бутиловый эфира и дибутилацеталя – не более 8,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 8 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в бюксе с диаметром 40–45 мм при температуре 90–95 °С.

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

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

Количественное определение. Расчетный метод. Вычитается процентное содержание посторонних примесей.

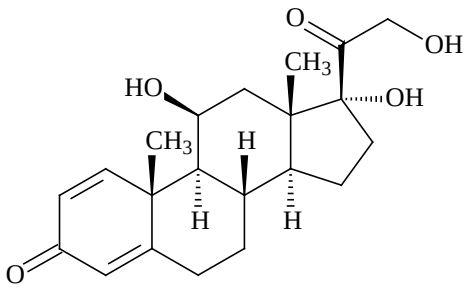
Хранение. В герметично укупоренной упаковке.

Преднизолон **ФС.2.1.0164.18**

Преднизолон

Prednisolonum **Взамен ФС 42-2780-91**

11β,17,21-Тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион



$C_{21}H_{28}O_5$ М.м. 360,44

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % преднизолона $C_{21}H_{28}O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

*Гигроскопичен. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Растворим в метаноле, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца преднизолона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец преднизолона растворяют в минимальном объёме ацетона, выпаривают досуха и регистрируют спектры сухих остатков.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б («Количественное определение»).

3. Качественная реакция. К 2 мг испытуемой субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и оставляют на 2–3 мин. Должно появиться красное окрашивание. К полученному раствору осторожно прибавляют 10 мл воды. Окраска должна исчезнуть и образоваться серый хлопьевидный осадок.

Удельное вращение. От +113 до +119 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в 96 % этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Подвижная фаза (ПФА). Вода—ацетонитрил 77:23.

Подвижная фаза (ПФБ). Вода—ацетонитрил 60:40.

Растворитель. Вода – ацетонитрил 50:50.

Испытуемый раствор А. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до 25,0 мл.

Испытуемый раствор Б. 2,0 мл испытуемого раствора А доводят растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца преднизолона растворяют в 10 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до 25,0 мл.

Раствор сравнения Б. 2,0 мл раствора сравнения А доводят растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. 2,0 мл раствора сравнения Б доводят растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл раствора сравнения В доводят растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения Д. 12 мг гидрокортизона растворяют в 10 мл растворителя. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения А до 20 мл.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 30 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм
Температура колонки	40 °С
Скорость потока	1,5 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм
Объём пробы	20 мкл

Градиентное элюирование

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0	100	0	Изократический
0–25	100	0	Изократический
25–45	100→0	0→100	Линейный градиент
45–60	0	100	Изократический
60–61	0→100	100→0	Линейный градиент
61–100	100	0	Изократический

Хроматографируют растворы сравнения В, Г, Д и испытуемый раствор А.

Относительные времена удерживания: преднизолон – 1, гидрокортизон – 1,06 соответственно.

Пригодность хроматографической системы:

– на хроматограмме раствора сравнения Д *отношение p/v* между наименьшим пиком и линией, соединяющей его с пиком преднизолона должно быть не менее 2;

– на хроматограмме раствора сравнения В относительное стандартное отклонение площади пика преднизолона не должно превышать 5,0 % (6 определений).

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

$$X = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot 25 \cdot 100}{S_0 \cdot a_i \cdot 2500}$$

где S_i – площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика преднизолона на хроматограмме раствора сравнения В;

a_i – навеска субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора А, мг;

a_0 – навеска стандартного образца преднизолона, мг.

Допустимое содержание примесей.

– Любой примеси должно быть не более 1,0 %;

– только одной примеси может быть более 0,5 %;

– сумма примесей не должна превышать 2,0%.

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси». Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б.

Содержание преднизолона $C_{21}H_{28}O_5$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика преднизолона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика преднизолона на хроматограмме стандартного раствора;

a – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца преднизолона, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце преднизолона, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

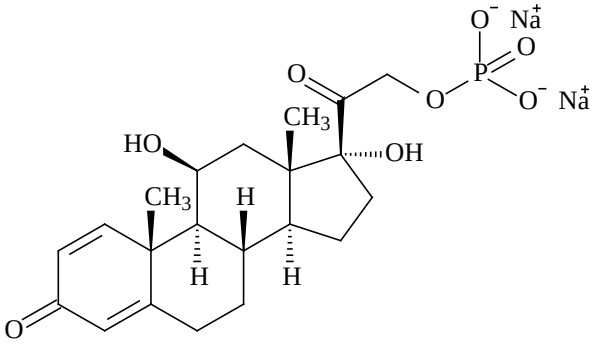
*Приводится для информации.

Преднизолона натрия фосфат **ФС.2.1.0165.18**

Преднизолон

Prednisoloni natrii phosphas **Вводится впервые**

(11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ил)фосфат динатрия



$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ М.м. 484,4

Содержит не менее 96,0 % и не более 103,0 % преднизолона натрия фосфата $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в диапазоне от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению

полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца преднизолона натрия фосфата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец преднизолона натрия фосфата растворяют в минимальном объёме спирта 96 %, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. 10 мг субстанции растворяют в 5,0 мл воды и доводят объём безводным этанолом до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с пришлифованной пробкой, прибавляют 10,0 мл фенилгидразина раствор в серной кислоте, перемешивают и нагревают при 60 ^{o}C в течениие 20 мин. Быстро охлаждают. Оптическая плотность в максимуме поглощения при 415 нм должна быть от 0,10 до 0,20.

3. Качественная реакция. К 40 мг субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до выделения белых паров, прибавляют по каплям азотную кислоту концентрированную, продолжают нагревание до почти полного обесцвечивания раствора, после чего охлаждают. Прибавляют 2 мл воды, нагревают до повторного выделения белых паров, охлаждают, прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют по красной лакмусовой бумаге аммиака раствором разведённым 3,4%. Полученный раствор должен давать реакцию А на натрий и реакцию Б на фосфаты.

4. Качественная реакция. К 2 мг испытуемой субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и оставляют на 2-3 мин. Должно появиться красное окрашивание. К полученному раствору осторожно прибавляют 10 мл воды. Окраска должна исчезнуть и образоваться серый хлопьевидный осадок.

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Удельное вращение. От +94 до +100 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 7,5 до 9,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). К 1,36 г калия дигидрофосфата прибавляют 0,8 мл гексиламина, перемешивают и оставляют на 10 мин. Прибавляют 185 мл воды, перемешивают до растворения, прибавляют 65 мл ацетонитрила, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Испытуемый раствор. Около 62,5 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объём до 25,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца преднизолона натрия фосфата и 25 мг стандартного образца преднизолона растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 25 мл.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл.

Раствор сравнения В. 2,5 мл раствора сравнения Б доводят ПФ до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 15 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;

Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор А и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А разрешение (*R*) между пиками преднизолона и преднизолона натрия фосфата должно быть не менее 4,5.

Относительные времена удерживания компонентов. Преднизолона натрия фосфат – 1 (около 6,5 мин); преднизолон – около 1,31.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 2 %);

– площадь не более 1 пика может превышать половину площади пика преднизолона натрия фосфата на хроматограмме раствора сравнения Б (более 1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 3 %).

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

Вода. Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г субстанции.

Неорганические фосфаты. Не более 1,0 %. 50 мг субстанции растворяют в воде и доводят объём водой до 100,0 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива. Перемешивают и оставляют на 5 мин. Степень жёлтого окрашивания не должна превышать

таковой одновременно и аналогичным образом приготовленного раствора сравнения с использованием 10 мл стандартного раствора 5 мкг/мл фосфат-иона (ОФС «Фосфаты»).

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,16 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии.

Метод 1.

Буферный раствор борной кислоты и магния хлорида, pH 9,0. 3,1 г борной кислоты растворяют в 210 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, прибавляют 2,0 мл 10 % раствора магния хлорида, доводят pH раствора до 9,0±0,1 0,2 М раствором борной кислоты или 0,1 М раствором натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

Раствор щелочной фосфатазы. 0,1 г щелочной фосфатазы растворяют в 10 мл буферного раствора борной кислоты и магния хлорида, pH 9,0.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора щелочной фосфатазы и оставляют на 2 ч с периодическим перемешиванием. К полученному раствору прибавляют 20,0 мл октанола и тщательно взбалтывают. Раствор центрифугируют, отбирают 10,0 мл слоя октанола и доводят его объём октанолом до 50,0 мл.

Раствор сравнения. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца преднизолона, предварительно высушенного в течение 3 ч при 105 °С, растворяют в октаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. К 6,0 мл полученного раствора прибавляют смесь 1,0 мл раствора

щелочной фосфатазы с 2,0 мл воды и оставляют на 2 ч с периодическим перемешиванием. К полученному раствору прибавляют 14,0 мл октанола и тщательно взбалтывают. Раствор центрифугируют, отбирают 10,0 мл слоя октанола и доводят его объём тем же растворителем до 50,0 мл.

Определяют оптическую плотность испытуемого раствора (A_1) и раствора сравнения (A_0) при 245 нм.

Содержание преднизолона натрия фосфата $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100}{A_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)} \cdot 3 \cdot 1{,}344 \cdot 100$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца преднизолона, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

1,344 – коэффициент пересчёта преднизолона в преднизолона натрия фосфат;

3 – коэффициент разбавления.

Метод 2 (альтернативный)

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250,0 мл. Измеряют оптическую плотность при 247 нм.

Содержание преднизолона натрия фосфата $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 5000 \cdot 100 \cdot 100}{312 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

a_1 – навеска субстанции, г;

312 – удельный показатель поглощения, мл·см/г;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

5000 – фактор разведения.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

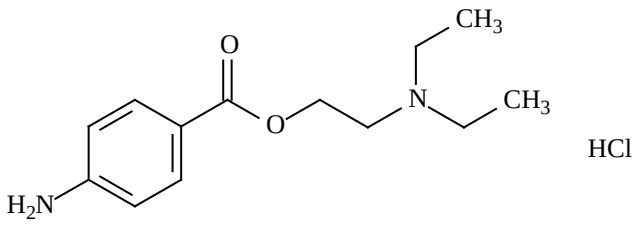
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Прокаина гидрохлорид **ФС.2.1.0166.18**

Прокаин

Procaini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0265-07**

[2-(Диэтиламино)этил]-4-аминобензоата гидрохлорид



$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ М.м. 272,77

Содержит не менее 99,5 % и не более 101,0 % прокаина гидрохлорида $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

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

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца прокаина гидрохлорида или рисунку спектра субстанции (Приложение).

2. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл воды. Раствор должен давать характерную реакцию на первичные ароматические амины с образованием оранжево-красного окрашивания, переходящего в вишнево-красное (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,15 мл серной кислоты разведенной 16 % и 1 мл 0,1 М раствора калия перманганата; фиолетовое окрашивание должно сразу исчезнуть.

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

Температура плавления. От 154 до 158 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора» должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 6,0 до 7,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

4-Аминобензойзойная кислота и бензокаин. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Бензол—ацетон 4:1.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 0,6 мл воды и доводят объем спиртом 96 % до 10,0 мл.

Раствор сравнения. 10 мг 4-аминобензойной кислоты и 10 мг бензокаина (этил(4-аминобензоат), CAS 94-09-7) растворяют в 100 мл спирта 96 %. 2,0 мл полученного раствора доводят спиртом 96 % до 20,0 мл.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (400 мкг) испытуемого раствора и 20 мкл (0,2 мкг 4-аминобензойзойной кислоты и 0,2 мкг бензокаина) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами

высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции примесей по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать находящиеся на том же уровне на хроматограмме раствора сравнения зоны адсорбции 4-аминобензойной кислоты и бензокаина (не более 0,05 % каждой примеси).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с 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 0,14 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 100 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 400 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Полученный раствор титруют нитритометрически (ОФС «Нитритометрия»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,28 мг прокаина гидрохлорида $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

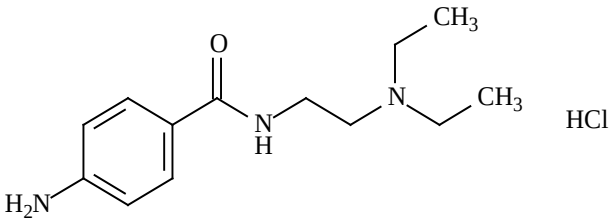
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Прокаинамида гидрохлорид **ФС.2.1.0167.18**

Прокаинамид

Procainamidi hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 464**

4-Амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида гидрохлорид



$C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ М.м. 271,79

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % прокаинамида гидрохлорида $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

*Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца прокаинамида гидрохлорида.

2. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на первичные ароматические амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Температура плавления. От 165 до 169 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 5,0 до 6,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). Вода—метанол—триэтиламин 140:60:1; доводят фосфорной кислотой до pH 7,5±0,1.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор стандартного образца 4-аминобензойной кислоты. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца 4-аминобензойной кислоты растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 25 мг стандартного образца прокаинамида гидрохлорида растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 50,0 мл. 10,0 мл полученного раствора и 4,0 мл раствора стандартного образца 4-аминобензойной кислоты доводят вместе ПФ до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	0,39×30 см, силикагель октадецилсилильный (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца 4-аминобензойной кислоты и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Идентификация примесей. Для идентификации 4-аминобензойной кислоты используется хроматограмма раствора раствора стандартного образца 4-аминобензойной кислоты.

Относительное время удерживания соединений. Прокаинамид – 1; 4-аминобензойная кислота – около 0,5.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками 4-аминобензойной кислоты и прокаинамида должно быть не менее 5,0;

- *фактор асимметрии* пика (A_S) 4-аминобензойной кислоты должен быть не более 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца 4-аминобензойной кислоты *относительное стандартное отклонение* площади пика 4-аминобензойной кислоты должно быть не более 3,0 % (6 определений).

Содержание 4-аминобензойной кислоты в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 1000}$$

где S_1 – площадь пика 4-аминобензойной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика 4-аминобензойной кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца 4-аминобензойной кислоты;

a_1 – навеска субстанции прокаинамида гидрохлорида, мг;

a_0 – навеска стандартного образца 4-аминобензойной кислоты, мг;

P – содержание 4-аминобензойной кислоты в стандартном образце 4-аминобензойной кислоты.

Допустимое содержание 4-аминобензойной кислоты – не более 0,1 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг прокаинамида гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют тропеолин ОО в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,18 мг прокаинамида гидрохлорида $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

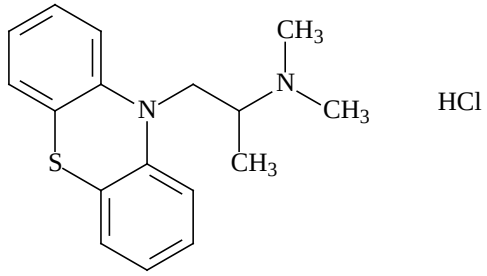
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Прометазина гидрохлорид **ФС.2.1.0168.18**

Прометазин

Promethazini hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 228**

(2*RS*)-*N*,*N*-Диметил-1-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амина гидрохлорид



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ М.м. 320,88

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % прометазина гидрохлорида $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или желтоватый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, метиленхлориде и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца прометазина гидрохлорида.

2. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл бромной воды и нагревают до кипения; должно появиться тёмно-вишневое окрашивание с взвешенным осадком.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 0,5 мл 10 % раствора натрия гидроксида, тотчас же должен выпасть осадок белого цвета; через 5 мин фильтруют; фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 221 до 225 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 0,25 г препарата в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,0 до 5,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения защищают от света и используют свежеприготовленными.

Раствор калия дигидрофосфата. 3,4 г калия дигидрофосфата растворяют в 500 мл воды, доводят pH калия гидроксида раствором 10 % до 7,0±0,05 и доводят объём раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—ацетонитрил—раствор калия дигидрофосфата 20:30:50.

Смесь растворителей. Триэтиламин—метанол 1:1000.

Испытуемый раствор. Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 2,5 мг стандартного образца прометазина для идентификации пиков, содержащего примеси A, B и C, растворяют в 5,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения В. 5,0 мг стандартного образца примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят смесью растворителей до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят смесью растворителей до метки.

Примечание:

примесь A: 10*H*-фенотиазин, CAS 92-84-2;

примесь B: (2*RS*)-*N*,*N*-диметил-2-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин, CAS 303-14-0;

примесь C: (2*RS*)-*N*-метил-1-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин, CAS 37707-23-6;

примесь D: (2*RS*)-*N*,*N*-диметил-1-(5-оксо-10*H*-5λ^4-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин, CAS 7640-51-9.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии с полярными группами (C8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Идентификация примесей. Хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу прометазина для идентификации примесей и хроматограмма раствора сравнения А используются для идентификации

пиков примесей A, B и C. Хроматограмма раствора сравнения B используется для идентификации пика примеси D.

Относительное время удерживания соединений. Прометазин – 1 (около 18 мин); примесь D – около 0,2; примесь C – около 0,5; примесь B – около 1,4; примесь A – около 1,8.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями. На хроматограмме раствора сравнения А:

– *разрешение (R)* между пиками примесей A и B должно быть не менее 2;

– расположение пиков должно быть аналогично таковому на хроматограмме, прилагаемой к стандартному образцу прометазина для идентификации примесей.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси A умножается на 0,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси B должна быть не более 8-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,8 %);

– площадь пика примеси C должна быть не более 2-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси A должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси D должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 12-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,2 %).

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

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 5,0 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) предварительно высушенной субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусного ангидрида и безводной уксусной кислоты 7:3 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

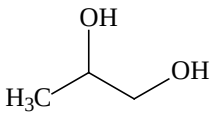
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,09 мг прометазина гидрохлорида $C_{17}H_{20}N_2S{\cdot}HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Пропиленгликоль	**ФС.2.1.0169.18**
Пропиленгликоль	
Propyleneglycolum	**Вводится впервые**

2(*RS*)-Пропан-1,2-диол



$C_3H_8O_2$ М.м. 76,09

Содержит не менее 99,5 % пропиленгликоля $C_3H_8O_2$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Вязкая, прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость.

Растворимость. Смешивается с водой и спиртом 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 $см^{-1}$ до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пропиленгликоля.

2. ГХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Родственные примеси»).

3. Температура плавления. К 0,5 мл испытуемой субстанции прибавляют 5 мл пиридина и 2 г тонко измельченного нитробензоилхлорида. Кипятят в течение 1 мин и вливают раствор при взбалтывании в 15 мл холодной воды. Фильтруют, осадок промывают 20 мл насыщенного раствора натрия гидрокарбоната и затем водой, после чего высушивают. Растворяют в кипящем спирте 80 % (о/о) и полученный горячий раствор фильтруют. При остывании должны образоваться кристаллы, которые после высушивания при 100–105 °С плавятся при температуре от 121 до 128 °С.

Температура кипения. От 184 до 189 °С (ОФС «Температурные пределы перегонки и точка кипения»).

Относительная плотность. От 1,035 до 1,040 (ОФС «Плотность», метод 1).

Показатель преломления. От 1,431 до 1,433 (ОФС «Рефрактометрия»).

***Прозрачность.** Субстанция должна быть прозрачной (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность.** Субстанция должна быть бесцветной (ОФС «Степень окраски жидкостей, метод 2).

Кислотность. К 10 мл субстанции прибавляют 40 мл воды и 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Раствор должен быть зеленовато-желтым. Для изменения окраски раствора на голубую должно потребоваться не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Около 20,0 мг (точная навеска) 2,2,2-трихлорэтанола помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Около 0,5 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в

растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца этиленгликоля и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца диэтиленгликоля помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пропиленгликоля помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворе сравнения А и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, кварцевая капиллярная 30 м×0,53 мм, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксана, 3 мкм, деактивированный лайнер для делителя потока со стекловолокном;				
Детектор	пламенно-ионизационный;				
Газ-носитель	гелий для хроматографии;				
Линейная скорость	4,5 мл/мин;				
Объем пробы	1 мкл;				
Температура	колонка	… °С			
		начальная	°/мин	конечная	время при конечной
		100	-	100	4
		100	50	120	10
		120	50	220	6
	инжектор	220 °С;			
	детектор	250 °С;			
Деление потока	10:1;				
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.				

Хроматографируют раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме

раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками этиленгликоля и пропиленгликоля должно быть не менее 5.

Относительное время удерживания соединений. Пропиленгликоль – 1 (около 4 мин); этиленгликоль – около 0,8; 2,2,2-трихлорэтанол – около 1,7; диэтиленгликоль – около 2,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– отношение отклика пика диэтиленгликоля к отклику пика 2,2,2-трихлорэтанола не должно превышать это отношение на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– отношение отклика пика этиленгликоля к отклику пика 2,2,2-трихлорэтанола не должно превышать это отношение на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

Вода. Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) субстанции.

Восстанавливающие вещества. К 1 мл субстанции прибавляют 1 мл 10 % раствора аммиака и нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 5 мин. Раствор должен оставаться бесцветным. Немедленно прибавляют 0,15 мл 0,1 М раствора нитрата серебра и выдерживают в течение 5 мин. Внешний вид раствора не должен измениться.

Окисляющие вещества. К 10 мл субстанции прибавляют 5 мл воды, 2 мл 16,6 % раствора калия йодида и 2 мл серной кислоты разведенной 9,8 %. Выдерживают в колбе с притертой пробкой в защищенном от света месте в течение 15 мин. Титруют 0,05 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 1 % раствора крахмала. Должно быть израсходовано не более 0,2 мл титранта.

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1) 5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфатная зола. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения около 50 г (точная навеска) субстанции нагревают до воспламенения и сжигают. Остаток охлаждают, смачивают концентрированной серной кислотой и озоляют. Операцию повторяют.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Микробиологическая чистота. В соответствие с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ГХ с внутренней нормализацией (ОФС «Хроматография»).

Испытуемый раствор. Субстанция.

Хроматографические условия

Колонка	1 м × 4 мм, 5 % сополимера полиэтиленгликоля и диэпоксида со средней молекулярной массой 15 000 на высокомолекулярном политетрафторэтилене;	
Детектор	катарометр;	
Газ-носитель	гелий для хроматографии;	
Объем пробы	10 мкл;	
Температура	колонка	увеличение со 120 °С до 200 °С со скоростью 5 °С/мин;
	инжектор	240 °С;
	детектор	250 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор. Время удерживания пропиленгликоля – около 5,7 мин.

Содержание пропиленгликоля $C_3H_8O_2$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 100}{\sum S_i}$$

где S_1 – площадь пика пропиленгликоля;

ΣS_i – сумма площадей всех пиков, кроме воздуха и воды.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

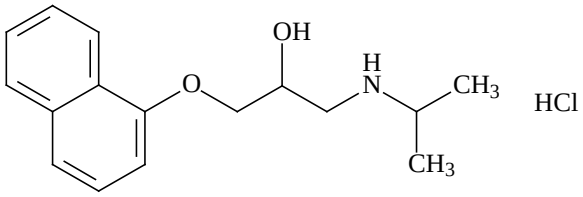
*Контроль по показателям качества «Прозрачность» и «Цветность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Пропранолола гидрохлорид **ФС.2.1.0170.18**

Пропранолол

Propranololi hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0273-07**

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



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ М.м. 295,80

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пропранолола гидрохлорида $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пропранолола гидрохлорида.

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

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

Удельное вращение. От –1,0 до +1,0 (4 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 0,2 мл раствора метилового красного и 0,2 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор должен стать красным. Прибавляют 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор должен стать желтым.

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

Подвижная фаза (ПФ). 1,6 г натрия лаурилсульфата и 0,31 г тетрабутиламмония дигидрофосфата растворяют в смеси 450 мл воды, 550 мл ацетонитрила и 1 мл серной кислоты концентрированной и доводят pH раствора раствором натра едкого до 3,3.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят ПФ до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 10 мг стандартной смеси пропранолола гидрохлорида и примесей (Propranolol hydrochloride for

performance test CRS, стандарт BP) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с октадецилсилилсиликагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 292 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Полученная хроматограмма по виду и параметрам разделения должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к образцу стандартной смеси.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика пропранолола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусный ангидрид – уксусная кислота безводная 7:3 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,58 мг пропранолола гидрохлорида $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

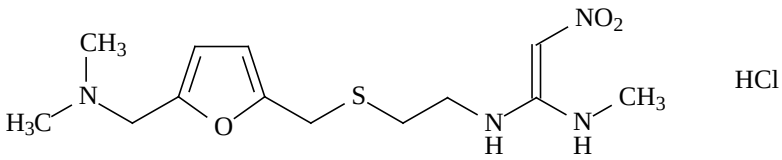
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ранитидина гидрохлорид **ФС.2.1.0171.18**

Ранитидин

Ranitidini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0274-07**

N-{2-[({5-[(Диметиламино)метил]фуран-2-ил}метил)сульфанил]этил}-*N*'-метил-2-нитроэтен-1,1-диамина гидрохлорид



$C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ М.м. 350,86

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % ранитидина гидрохлорида $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок. *Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ранитидина гидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола,

растворитель отгоняют в вакууме при температуре бани 40 ºС, остаток сушат в вакууме при 60 °С в течение 1 ч и записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. 10 мг субстанции растворяют в воде и доводят водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 50,0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора субстанции в области длин волн от 220 до 360 нм должен иметь максимумы при 229 нм и 315 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

Температура плавления. От 137 до 143 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

****Прозрачность раствора**. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкости»).

****Цветность раствора**. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм не должна превышать 0,2.

pH. От 4,5 до 6,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). 2-Пропанол—этилацетат—аммиак водный—вода 30:50:8:4.

Испытуемый раствор. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем метанолом до метки.

Раствор сравнения А. 0,3 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят метанолом до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца примеси А (*N*,*N*'-

бис{2-[({5-[(диметиламино)метил]-2-фурил}метил)сульфанил]этил}-2-нитроэтен-1,1-диамин, CAS 72126-78-4) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём метанолом до метки.

Раствор сравнения В. 10 мг стандартного образца примеси В (2-[({5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил}метил)сульфанил]этан-1-амин, CAS 66356-53-4) растворяют в 10 мл испытуемого раствора.

Раствор сравнения Г. Смешивают 1 мл раствора сравнения А и 5 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения А (0,6 мкг), раствора сравнения Б (1 мкг), раствора сравнения В (10 мкг примеси В и 0,2 мкг субстанции) и раствора сравнения Г (0,1 мкг).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и помещают в камеру с парами йода.

Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Любая другая зона адсорбции примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения В видны две четко разделенных зоны адсорбции, а на хроматограмме раствора сравнения Г отчетливо видна одна

зона адсорбции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,75 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре 60 °С в вакууме до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола». Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 7,0 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,28 г (точная навеска) субстанции растворяют в 35 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М натрия гидроксида соответствует 35,09 мг ранитидина гидрохлорида $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

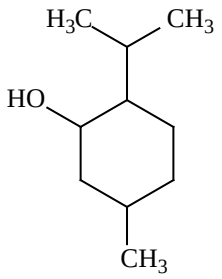
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Рацементол **ФС.2.1.0026.15**

Рацементол

Racementholum

rac-(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексан-1-ол



$C_{10}H_{20}O$ М.м. 156,27

Содержит не менее 99,0 % рацементола $C_{10}H_{20}O$.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок или плавящаяся масса с сильным запахом мяты перечной.

Растворимость. Очень легко растворим в спирте 96 %, эфире, уксусной кислоте, легко растворим в жидком парафине и жирных маслах, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра ментола рацемического (Приложение).

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 1 мл серной кислоты концентрированной и прибавляют 1 мл раствора ванилина в серной

кислоте; должно появиться желтое окрашивание, которое при прибавлении 1 мл воды переходит в малиново-красное.

Температура затвердевания. От 27 до 32 °С (ОФС «Температура затвердевания»).

Угол вращения. От –0,2° до +0,2° (10 % раствор в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

Кислотность. 1 г субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 %. К полученному раствору прибавляют 50 мкл 0,1 % спиртового раствора метилового красного; розовая окраска должна перейти в желтую от прибавления не более 50 мкл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метиленхлориде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 20 мг субстанции и 20 мг изоментола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метиленхлориде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка		стеклянная 2,0 м × 2 мм, 15 % полиэтиленгликоль 1500 на кальцинированном кизельгуре, промытом хлористоводородной кислотой, 0,125–0,180 мм (80–120 меш);
Детектор		пламенно-ионизационный;
Температура:	колонки	120 °С;
	детектора	200 °С;
	испарителя	150 °С;
Скорость газа-носителя (азот)		30 мл/мин;
Время хроматографирования		двукратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками изоментола и ментола должно быть не менее 1,4.

Хроматографируют по 1 мкл растворителя (метиленхлорида) и испытуемого раствора.

Содержание любой родственной примеси в процентах (X_i) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S}$$

где S_i – площадь пика *i*-ой примеси;

ΣS – сумма площадей всех пиков, за исключением пика растворителя (метиленхлорида).

Суммарное содержание родственных примесей в субстанции не должно превышать 3,0 %.

Нелетучий остаток. Не более 0,05 %. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в фарфоровую чашку и нагревают на водяной бане; образуется бесцветная прозрачная жидкость, которая при дальнейшем нагревании улетучивается. Сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С.

Легко окисляющиеся вещества. 0,5 г субстанции помещают в сухую пробирку, прибавляют 10 мл раствора калия перманганата, приготовленного доведением 3 мл 0,1 М раствора калия перманганата водой до 100 мл, и пробирку с содержимым помещают в водяную баню с температурой от 40 до 50 °С. Каждые 30 с пробирку вынимают из водяной бани и встряхивают; пурпурное окрашивание должно сохраняться в течение 5 мин.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с обратным холодильником, прибавляют 10 мл 12 % (о/о) раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине. Нагревают с обратным холодильником на песчаной бане при слабом кипении в течение 2 ч, затем прибавляют через холодильник 25 мл воды и, по охлаждении, титруют образовавшуюся уксусную кислоту 0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 1 капля 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 78,13 мг рацементола $C_{10}H_{20}O$.

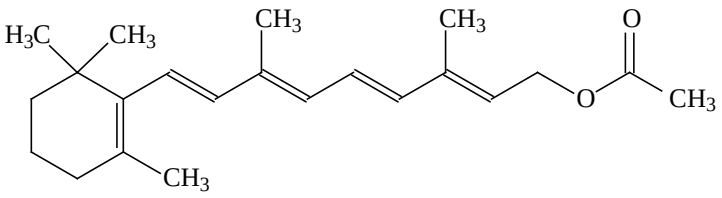
Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

Ретинола ацетат **ФС.2.1.0172.18**

Ретинол

Retinoli acetas **Взамен ФС 42-3029-94**

[(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраен-1-ил]ацетат



$C_{22}H_{32}O_2$ М.м. 328,49

Содержит не менее 95,0 % и не более 110,0 % ретинола ацетата от заявленной активности. Активность не менее 0,5 млн МЕ/г.

Для выражения активности ретинола ацетата используют Международные Единицы (МЕ). 1 МЕ ретинола ацетата соответствует активности 0,3 мкг неэтерифицированного ретинола. 1 МЕ ретинола соответствует активности 0,344 мкг ретинола ацетата. Активность 1 мг 100 % ретинола ацетата составляет 2907 МЕ.

Описание. Бледно-жёлтые кристаллы.

*После однократного плавления склонен давать переохлаждённый расплав. Очень чувствителен к действию воздуха, окислителей, кислот, света и тепла.

Растворимость. Легко растворим в петролейном эфире, растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного в испытании «Родственные примеси», должен иметь максимум поглощения при длине волны 326 ± 1 нм.

2. Тонкослойная хроматография.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Эфир—циклогексан 20:80.

Растворитель. 0,1 г бутилгидрокситолуола растворяют в циклогексане и доводят объём циклогексаном до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. 3300 МЕ субстанции в 1,0 мл растворителя.

Раствор сравнения. Раствор стандартного образца, содержащий по 3300 МЕ ретинола ацетата и ретинола пальмитата в 1,0 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 3 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 4% раствором фосфорномолибденовой кислоты.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения должны наблюдаться две чётко разделённые зоны адсорбции сине-зелёного цвета. Порядок расположения снизу вверх: ретинола ацетат, ретинола пальмитат.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции ретинола ацетата на хроматограмме раствора сравнения.

Родственные примеси. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5,0 мл пентана и разбавляют 2-пропанолом так, чтобы получить концентрацию от 10 до 15 МЕ/мл. Измеряют оптические плотности полученного раствора при 300 нм, 326 нм, 350 нм и 370 нм.

Рассчитывают отношения A_{300}/A_{326}, A_{350}/A_{326}, A_{370}/A_{326}.

Допустимые пределы:

– A_{300}/A_{326} не более 0,60;

– A_{350}/A_{326} не более 0,54;

– A_{370}/A_{326} не более 0,14.

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

Активность. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Готовят раствор, как описано в «Родственные примеси». Измеряют оптическую плотность при 326 нм.

Активность ретинола ацетата $C_{22}H_{32}O_2$ в МЕ/г вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{326} \cdot V \cdot 1900}{100 \cdot a}$$

где A_{326} – оптическая плотность при 326 нм;

a – навеска субстанции, г;

V – объём раствора, мл.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, заполненной инертным газом, в защищённом от света месте при температуре не выше 15 °С.

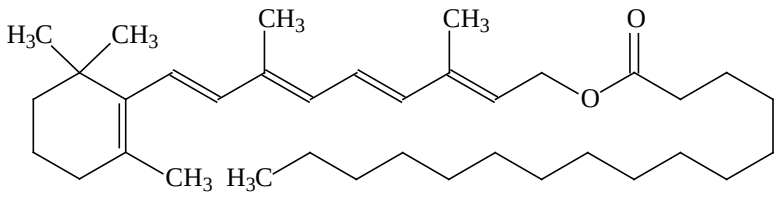
*Приводится для информации.

Ретинола пальмитат **ФС.2.1.0173.18**

Ретинол

Retinoli palmitas **Взамен ФС 42-2229-94**

[(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраен-1-ил]гексадеканоат



$C_{36}H_{60}O_2$ М.м. 524,9

Содержит не менее 95,0 % и не более 110,0 % ретинола пальмитата от заявленной активности. Активность не менее 1,0 млн МЕ/г.

Для выражения активности витамина А используют Международные Единицы (МЕ). 1 МЕ ретинола пальмитата соответствует активности 0,3 мкг неэтерифицированного ретинола. 1 МЕ ретинола соответствует активности 0,550 мкг ретинола пальмитата. Активность 1 мг 100 % ретинола пальмитата составляет 1817 МЕ.

Описание. Жироподобное светло-жёлтое твёрдое вещество или жёлтая масляная жидкость в расплавленном состоянии.

Растворимость. Легко растворим в 2-пропаноле, мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектр раствора субстанции, приготовленного в испытании «Родственные примеси», должен иметь максимум поглощения при длине волны 326 ± 1 нм.

2. Тонкослойная хроматография.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Эфир—циклогексан 20:80.

Растворитель. 0,1 г бутилгидрокситолуола растворяют в циклогексане и доводят объём циклогексаном до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. 3300 МЕ субстанции в 1,0 мл растворителя.

Раствор сравнения. Раствор стандартного образца, содержащий по 3300 МЕ ретинола пальмитата и ретинола ацетата в 1,0 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 3 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 4% раствором фосфорномолибденовой кислоты.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения должны наблюдаться две чётко разделённые зоны адсорбции сине-зелёного цвета. Порядок расположения снизу вверх: ретинола ацетат, ретинола пальмитат.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции ретинола пальмитата на хроматограмме раствора сравнения.

Родственные примеси. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5,0 мл пентана и разбавляют 2-пропанолом так, чтобы получить концентрацию от 10 до

15 МЕ/мл. Измеряют оптические плотности полученного раствора при 300 нм, 326 нм, 350 нм и 370 нм.

Рассчитывают отношения A_{300}/A_{326}, A_{350}/A_{326}, A_{370}/A_{326}.

Допустимые пределы:

– A_{300}/A_{326} не более 0,60;

– A_{350}/A_{326} не более 0,54;

– A_{370}/A_{326} не более 0,14.

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

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

Активность. Определение проводят методом спектрофотометрии, как описано в разделе «Родственные примеси». Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора при 326 нм.

Активность ретинола пальмитата $C_{36}H_{60}O_2$ в МЕ/г вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{326} \cdot V \cdot 1900}{100 \cdot a}$$

где A_{326} – оптическая плотность при 326 нм;

a – навеска субстанции, г;

V – объём раствора, мл.

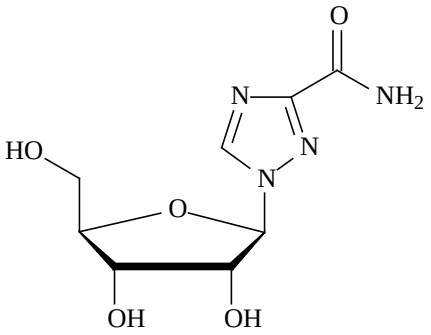
Хранение. В плотно закрытой упаковке, заполненной инертным газом, в защищённом от света месте при температуре не выше 15 °С.

Рибавирин **ФС.2.1.0031.15**

Рибавирин

Ribavirinum

1-(β-D-Рибофуранозил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



$C_8H_{12}N_4O_5$ М.м. 244,20

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом*.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, мало или очень мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рибавирина.

2. Тонкослойная хроматография

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). 0,1 М раствор аммония хлорида – ацетонитрил 2:9.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции помещают в пробирку, растворяют в 1 мл воды и перемешивают.

Раствор стандартного образца рибавирина. 10 мг стандартного образца рибавирина помещают в пробирку, растворяют в 1 мл воды и перемешивают.

Раствор анисового альдегида. 5 мл анисового альдегида смешивают с 90 мл спирта 96 %, 5 мл серной кислоты концентрированной и 1 мл уксусной кислоты ледяной.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг рибавирина) и раствора стандартного образца рибавирина (100 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают в токе воздуха в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в токе воздуха в течение 15 мин, опрыскивают раствором анисового альдегида, затем сушат при температуре 110 °С в течение 30 мин и просматривают при дневном свете.

Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, окраске и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина.

Удельное вращение. От –33 до –37 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»). Измерение проводят в течение 10 мин после приготовления раствора.

****Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,0 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Раствор А (0,1 % раствор трифторуксусной кислоты). 1 г трифторуксусной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Раствор В. 450 мл раствора А смешивают с 50 мл метанола и дегазируют.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл раствора А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора раствором А до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг стандартного образца рибавирина и 5 мг гуанозина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл раствора А и доводят объём раствора раствором А до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	ПФ А: 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты; ПФ Б: смесь раствора А и метанола 90:10;
Температура колонки	30 °С;

Скорость потока 0,4 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 210 нм;

Объём пробы 20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %
0–5	90	10
5–15	90→0	10→100
15–17	0	100
17–19	0→90	100→10
19–35	90	10

Колонку уравновешивают смесью ПФ А и Б 90:10 до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографируют последовательно раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор А. Пики раствора А на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками рибавирина и гуанозина должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков рибавирина и гуанозина должно быть не более 2,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратной площади пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,15 ЕЭ на 1 мг рибавирина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор 1. 10,0 мл испытуемого раствора (см. раздел «Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора раствором А до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор стандартного образца рибавирина. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора раствором А до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

Режим элюирования – изократический, подвижная фаза – смесь растворов А и В 90:10.

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора 1;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме раствора стандартного образца рибавирина;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, г;

P – содержание основного вещества в стандартном образце рибавирина, %.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Рибавирин, капсулы **ФС.3.1.0088.18**

Рибавирин, капсулы

Ribavirini capsulae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рибавирин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях раздела «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объем среды растворения:	1000 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;

Время растворения: 45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещают одну капсулу, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и разводят средой растворения до получения концентрации рибавирина 0,04 мг/мл. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Последовательно хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Количество рибавирина, перешедшее в раствор в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 1000 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 2}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

L – заявленное содержание рибавирина в одной капсуле, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$.

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

Подвижная фаза А (ПФА) – 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты. 0,7 мл трифторуксусной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Подвижная фаза Б (ПФБ). ПФА – метанол 450 : 50.

Испытуемый раствор. Навеску тщательно растертого содержимого капсул, содержащую 50 мг рибавирина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл раствора ПФА и встряхивают в течение 10 мин. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора раствором ПФА до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг стандартного образца рибавирина и 5 мг гуанозина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл раствора ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	0,4 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–5	90	10	Изократический
5–15	90→0	10→100	Линейный градиент
15–17	0	100	Изократический

17–19	0→90	100→10	Линейный градиент
19–35	90	10	Изократический, уравновешивание колонки

Колонку уравновешивают смесью ПФА и ПФБ 90:10 до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографируют последовательно раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор ПФА. Пики раствора ПФА на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками рибавирина и гуанозина должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков рибавирина и гуанозина должно быть не более 2,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратной площади пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Содержимое одной капсулы количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл ПФА и перемешивают в течение 15 мин. Смесь обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, после охлаждения доводят объем раствора ПФА до метки и фильтруют. Далее полученный раствор разводят ПФА до получения концентрации рибавирина 0,04 мг/мл.

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 250 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 2}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

L – заявленное содержание рибавирина в одной капсуле, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения родственных примесей.

Испытуемый раствор. Точную навеску тщательно растертого содержимого капсул, содержащую около 50 мг рибавирина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл раствора ПФА и встряхивают в течение 10 мин. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора раствором ПФА до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора раствором ПФА до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Режим элюирования – изократический, подвижная фаза – смесь растворов ПФА и ПФБ 90:10.

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot 10 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2{,}5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска содержимого капсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

G – средняя масса содержимого капсулы, мг;

L – заявленное содержание рибавирина в одной капсуле, мг.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

Рибавирин, крем для местного и наружного применения	**ФС.3.1.0089.18**
Рибавирин, крем для местного и наружного применения	
Ribavirini cremor ad usum localem et externum	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рибавирин, крем для местного и наружного применения. Рибавирин, крем для местного и наружного применения содержит рибавирин в подходящей основе. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Мази».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (раздел «Количественное определение»).

pH. От 5,0 до 7,5 (2 % водная эмульсия, в соответствии с ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением рибавирина.

На хроматограмме испытуемого раствора рассчитывают площадь пика любой примеси (S_i), сумму площадей пиков всех примесей ($\sum \boldsymbol{S_i}$), сумму

площадей всех пиков ($\sum \boldsymbol{S}$). Пики с коэффициентом удерживания менее 1 не учитываются.

Содержание любой примеси (X_i), общее содержание примесей ($\sum \boldsymbol{X_i}$), в процентах, вычисляют по формулам:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S}; \qquad \sum X_i = \frac{\sum S_i \cdot 100}{\sum S}$$

Содержание любой примеси должно быть не более 0,25 %.

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,0 %.

Масса содержимого упаковки. Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Раствор кислоты ортофосфорной 0,15 %. 0,9 мл кислоты ортофосфорной концентрированной помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Подвижная фаза А (ПФА) 1,0 мл ацетонитрила помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора кислотой ортофосфорной 0,15 % до метки и перемешивают.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 25,0 мл ацетонитрила помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора кислотой ортофосфорной 0,15 % до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. Точную навеску крема, содержащую около 200 мг рибавирина, помещают в плоскодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 70 мл гексана, 30 мл метанола, помещают в ультразвуковую баню до образования однородной суспензии, интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Содержимое колбы количественно переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл. После разделения слоев, нижний

(метанольный) слой помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл. Плоскодонную колбу ополаскивают 20 мл метанола, смыв переносят в делительную воронку, содержимое встряхивают в течение 1 мин. После разделения слоев, нижний (метанольный) слой помещают в ту же мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора кислотой ортофосфорной 0,15 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр из нейлона с размером пор 0,45 мкм.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора кислотой ортофосфорной 0,15 % до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФ А,%	ПФ Б,%	Режим
0–5	100	0	Изократический
5–15	100→0	0→100	Линейный градиент
15–16	0	100	Изократический

Колонку уравновешивают ПФА до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографируют последовательно стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограммах стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* значений времени удерживания и площади пика рибавирина должно быть не более 2,0 %;

- *эффективность колонки (N)*, рассчитанная по пику рибавирина, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* (A_s), рассчитанный для пика рибавирина, должен быть не более 1,5.

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в креме в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 4}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска крема, г;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

L – заявленное содержание рибавирина в креме, мг/г.

Хранение. В защищённом от света месте.

Рибавирин, таблетки	**ФС.3.1.0090.18**
Рибавирин, таблетки	
Ribavirini tabulettae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рибавирин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержат не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях раздела «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	1000 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и разводят средой растворения до получения концентрации рибавирина 0,04 мг/мл. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия приведены в разделе «Количественное определение».

Последовательно хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Количество рибавирина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 1000 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 2}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

L – заявленное содержание рибавирина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$.

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

Подвижная фаза А (ПФА) – 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты. 0,7 мл трифторуксусной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Подвижная фаза Б (ПФБ). ПФА – метанол 450 : 50.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг рибавирина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл раствора ПФА и встряхивают в течение 10 мин. Доводят объём полученного раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора раствором ПФА до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг стандартного образца рибавирина и 5 мг гуанозина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл раствора ПФА и доводят объём раствора раствором ПФА до метки.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	0,4 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 210 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–5	90	10	Изократический
5–15	90→0	10→100	Линейный градиент
15–17	0	100	Изократический
17–19	0→90	100→10	Линейный градиент
19–35	90	10	Изократический, уравновешивание колонки

Колонку уравновешивают смесью ПФА и ПФБ 90:10 до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор ПФА. Пики раствора ПФА на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками рибавирина и гуанозина должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков рибавирина и гуанозина должно быть не более 2,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратной площади пика рибавирина на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл ПФА и перемешивают в течение

15 мин. Смесь обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, после охлаждения доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют. Далее полученный раствор разводят ПФА до получения концентрации рибавирина 0,04 мг/мл.

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в одной таблетке в процентах (X) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 250 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 2}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

L – заявленное содержание рибавирина в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения родственных примесей.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг рибавирина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл раствора ПФА и встряхивают в течение 10 мин. Доводят объём полученного раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора раствором ПФА до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца рибавирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу

вместимостью 50 мл и доводят объём раствора раствором ПФА до метки. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

Режим элюирования – изократический, подвижная фаза – смесь растворов ПФА и ПФБ 90:10.

Содержание рибавирина $C_8H_{12}N_4O_5$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot 10 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 50 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2{,}5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика рибавирина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рибавирина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца рибавирина, мг;

P – содержание рибавирина в стандартном образце рибавирина, %;

G – средняя масса таблетки, мг;

L – заявленное содержание рибавирина в одной таблетке, мг.

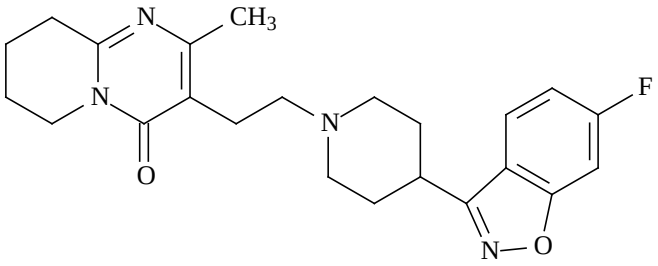
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Рисперидон **ФС.2.1.0174.18**

Рисперидон

Risperidonum **Вводится впервые**

2-Метил-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он



$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ М.м. 410,5

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % рисперидона $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. *Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в этаноле 96%, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рисперидона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,004 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 270 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при длинах волн 290 нм, 306 нм и 319 нм.

Температура плавления. От 169 до 173 °С (ОФС «Температура плавления»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 100 мл 7,5 % винной кислоты должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Подвижная фаза А (ПФА). Аммония ацетат 0,5 % раствор.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят метанолом до метки.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца рисперидона для проверки пригодности системы, содержащего примеси А–Е растворяют в 1,0 мл метанола.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят метанолом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят метанолом до метки.

Раствор сравнения В. Содержимое флакона со стандартным образцом примеси К растворяют в 1,0 мл метанола.

Примечание

Примесь A:3-(2-{4-[(*E*)-(гидроксиимино)(2,4-дифторфенил)метил]пиперидин-1-ил}этил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 691007-09-7;

примесь B: 3-(2-{4-[(*Z*)-(гидроксиимино)(2,4-дифторфенил)метил]пиперидин-1-ил}этил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 132961-05-8;

примесь C: (9*RS*)-9-гидрокси-2-метил-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 144598-75-4;

примесь D: 2-метил-3-{2-[4-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 1199589-74-6;

примесь E: (6*RS*)-2,6-диметил-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 1346602-28-5;

примесь K: (3-{2-[4-(1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он), CAS 106266-09-5.

Хроматографические условия

Колонка	100 × 0,46 см, деактивированный по отношению к основаниям октадецилсилил силикагель, 3 мкм
Температура колонки	25 °C
Скорость потока	1,5 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм
Объём пробы	10 мкл

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–2	70	30	Изократический
2–17	70→30	30→70	Линейный градиент
17–22	30	70	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. Хроматограмма раствора сравнения А должна быть аналогична прилагаемой к стандартному образцу и

отношение *p/v* между пиками примеси D и рисперидона должно быть не менее 1,5.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А и поставляемая со стандартным образцом для проверки пригодности системы используются для идентификации пиков примесей A, B, C, D и E; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси К.

Относительные времена удерживания компонентов. Рисперидон – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,7; примесь В – около 0,75; примесь С – около 0,8; примесь К – около 0,9; примесь D – около 0,94; примесь Е – около 1,1.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой из примесей A, B, C, D и E должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси К должна быть не более 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков должна быть не более 1,5 площади основного пика раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,16 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл смеси 1 объёма безводной уксусной кислоты и 7 объёмов метилэтилкетона и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,52 мг рисперидона $C_{23}H_{27}FN_4O_2$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Приводится для информации.

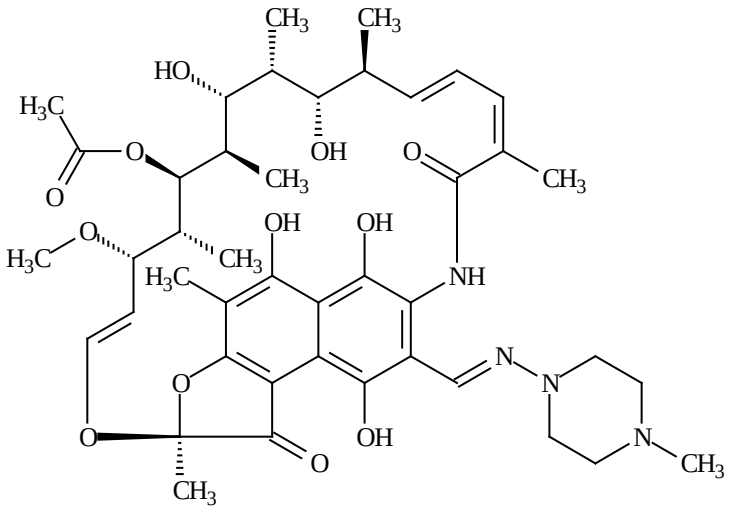
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Рифампицин **ФС.2.1.0032.15**

Рифампицин

Rifampicinum

[(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-Пентагидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)метанимидоил]-23-метокси-1,11-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеноимино)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ М.м. 823,0

Рифампицин – полусинтетический антибиотик, получаемый из рифамицина SV.

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Красно-коричневый или коричнево-красный кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в метаноле, мало растворим в ацетоне, спирте 96 % и воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рифампицина.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 220 до 500 нм должен иметь максимумы при 237, 254, 334 и 475 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при 334 нм к оптической плотности в максимуме при 475 нм должно быть около 1,75.

pH. От 4,5 до 6,5 (1 % суспензия субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Раствор для приготовления подвижной фазы. 1,9 г натрия перхлората растворяют в 200 мл воды, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной, 5,9 г лимонной кислоты, 20,9 г калия фосфата однозамещенного, доводят водой до 1 л и перемешивают.

Подвижная фаза. Смешивают 35 объёмов ацетонитрила и 65 объёмов раствора для приготовления подвижной фазы.

Смесь растворителей. К 10 объёмам 21,01 % раствора лимонной кислоты прибавляют 23 объёма 13,61 % раствора калия фосфата однозамещенного, 77 объёмов 17,42 % раствора калия фосфата двузамещенного, 250 объёмов ацетонитрила и 640 объёмов воды.

Испытуемый раствор. 20,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в

мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Стандартный раствор. 20,0 мг стандартного образца рифампицина хинона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Рифампицина хинон – ([(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,17,19-Тригидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)метанимидоил]-23-метокси-1,6,9,11-тетраоксо-1,2,6,9-тетрагидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеноимино)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат, CAS 13983-13-6.

Хроматографические условия

Колонка	12 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *разрешение* (*R*) между пиками рифампицина и рифампицина хинона должно быть не менее 4,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика рифампицина хинона должна быть не более 1,5-кратной площади пика рифампицина хинона на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,5 %);

– площадь любого пика, кроме пиков рифампицина и рифампицина хинона, должна быть не более площади пика рифампицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пика рифампицина хинона, не должна более чем в 3,5 раза превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 3,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 0,67 кПа в течение 4 ч.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Определение проводят 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».

***Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 10 мг субстанции в 0,5 мл 1 % раствора желатина на мышь, внутрь. Срок наблюдения 48 ч.

Для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных форм для парентерального введения, испытание проводится следующим образом.

Тест-доза – 4 мг субстанции в 0,5 мл приготовленного раствора на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Испытуемый раствор. Около 300 мг (точная навеска) субстанции помещают в стерильную ступку, растирают. 30 мг аскорбиновой кислоты и 6 мг натрия сульфита помещают в мерную колбу вместимостью 15 мл, доводят объём раствора водой для инъекций до метки и перемешивают. Полученный раствор при постоянном перемешивании прибавляют к навеске

субстанции, а затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор 2 М (около 50 – 200 мкл) до полного растворения субстанции (pH 8 – 10). Концентрация рифампицина в полученном растворе – 20 мг в 1 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 3 мл воды для инъекций для приготовления испытуемого раствора с концентрацией рифампицина 8 мг в 1 мл.

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг рифампицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % с концентрацией 5 мг/мл, а затем разводят его водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 40 раз.

***Испытание на депрессорные вещества**. Субстанция не должна обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 2 мг субстанции в 0,5 мл приготовленного испытуемого раствора на 1 кг массы животного, внутривенно.

Испытуемый раствор. См. раздел «Аномальная токсичность» для субстанции, предназначенной для приготовления лекарственных форм для парентерального применения.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют фосфатный буферный раствор pH 7,4 и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 7,4 до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют фосфатный буферный раствор pH 7,4.

Содержание рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{187 \cdot a \cdot (100 - W) \cdot 2},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска субстанции, г;

W – потеря в массе при высушивании, %;

187 – удельный показатель поглощения рифампицина при длине волны 475 нм.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Испытание на депрессорные вещества» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Рифампицин, капсулы **ФС.3.1.0091.18**

Рифампицин, капсулы

Rifampicini capsulae **Взамен ФС 42-2058-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рифампицин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рифампицина$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рифампицина на хроматограмме раствора стандартного образца рифампицина (раздел «Родственные примеси»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 220 до 500 нм должен иметь максимумы при 237±2, 254±2, 334±2 и 475±2 нм.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и разводят средой растворения до получения концентрации рифампицина около 13 мкг/мл. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца рифампицина. Около 33 мг (точная навеска) стандартного образца рифампицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл среды растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца рифампицина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество рифампицина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 900 \cdot 1 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 25} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 0{,}36}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина;

a_0 – навеска стандартного образца рифампицина, мг;

P – содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %;

L – заявленное количество рифампицина в одной капсуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$.

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

Раствор для приготовления подвижной фазы. Растворяют 1,9 г натрия перхлората в 200 мл воды, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной, 5,9 г лимонной кислоты, 20,9 г калия дигидрофосфата, доводят водой до 1000 мл и перемешивают.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—раствор для приготовления подвижной фазы 35:65.

Смесь растворителей. К 10 объёмам 21,01 % раствора лимонной кислоты прибавляют 23 объёма 13,61 % раствора калия дигидрофосфата, 77 объёмов 17,42 % раствора дикалия гидрофосфата, 250 объёмов ацетонитрила и 640 объёмов воды.

Испытуемый раствор. Навеску тщательно растертого содержимого капсул, эквивалентную 20,0 мг рифампицина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 3 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора смесью растворителей до меткии фильтруют.

Раствор стандартного образца рифампицина. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл

полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина хинона, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца рифампицина и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Рифампицина хинон: [(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,17,19-Тригидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)метанимидоил]-23-метокси-1,6,9,11-тетраоксо-1,2,6,9-тетрагидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеноимино)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат, CAS 13983-13-6.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания рифампицина.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца рифампицина и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение* (*R*) между пиками рифампицина и рифампицина хинона должно быть не менее 4,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рифампицина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика рифампицина хинона должна быть не более четырехкратной площади пика рифампицина хинона на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %);

– площадь любого пика, кроме пиков рифампицина и рифампицина хинона, должна быть не более площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь только одного пика, кроме пиков рифампицина и рифампицина хинона, может быть более площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения, но не более чем в 1,5 раза (не более 1,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пика рифампицина хинона, не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения(не более 4,0 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Содержимое одной капсулы количественно переносят в соответствующую мерную колбу таким образом, чтобы при разбавлении до необходимого объёма, как указано в условиях испытания «Количественное определение», каждый мл раствора содержал около 20 мкг рифампицина.

Содержание рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 2500}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина;

a_0 – навеска стандартного образца рифампицина, мг;

P – содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %;

L – заявленное количество рифампицина в одной капсуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 2,0 г (точная навеска) содержимого капсул сушат при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 0,67 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, эквивалентную около 0,1 г рифампицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл метанола и встряхивают в течение 3 мин. Доводят объём полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 7,4 до метки.

Раствор стандартного образца рифампицина. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца рифампицина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола, перемешивают до полного растворения навески и доводят объём полученного раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 7,4 до метки.

Раствор сравнения. Фосфатный буферный раствор pH 7,4.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца рифампицина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина;

a_1 – навеска содержимогокапсул, мг;

a_0 – навеска стандартного образца рифампицина, мг;

P – содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %;

G – средняя масса содержимого капсулы, мг;

L – заявленное количество рифампицина в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

Рифампицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий **ФС.3.1.0092.18**

Рифампицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Rifampicini lyophilisatum pro solutione infusionali **Взамен ФС 42-2965-93**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рифампицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество рифампицина и вспомогательных веществ.

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в одном флаконе или ампуле.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лиофилизаты».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рифампицина на хроматограмме раствора стандартного образца рифампицина (раздел «Родственные примеси»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 220 до 500 нм должен иметь максимумы при 237±2, 254±2, 334±2 и 475±2 нм.

Время растворения. Не более 2 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимомуфлакона или ампулы прибавляют воду для инъекций из расчета 2,5 мл на каждые 150 мг препарата и непрерывно встряхивают до полного растворения.

Прозрачность раствора. 10 % раствор препарата в воде для инъекций должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

pH. От 7,5 до 9,0 (10 % раствор препарата в воде для инъекций, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Раствор для приготовления подвижной фазы. Растворяют 1,9 г натрия перхлората в 200 мл воды, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной, 5,9 г лимонной кислоты, 20,9 г калия дигидрофосфата, доводят водой до 1000 мл и перемешивают.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—раствор для приготовления подвижной фазы 35:65.

Смесь растворителей. К 10 объемам 21,01 % раствора лимонной кислоты прибавляют 23 объема 13,61 % раствора калия дигидрофосфата, 77 объемов 17,42 % раствора дикалия гидрофосфата, 250 объемов ацетонитрила и 640 объемов воды.

Испытуемый раствор. Навеску содержимого ампул или флаконов, эквивалентную 20,0 мг рифампицина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора смесью растворителей до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца рифампицина. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина хинона, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца рифампицина и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Рифампицина хинон: [(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,17,19-Тригидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)метанимидоил]-23-метокси-1,6,9,11-тетраоксо-1,2,6,9-тетрагидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеноимино)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат, CAS 13983-13-6.

Хроматографические условия

Колонка	10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время	двукратное от времени удерживания

хроматографирования рифампицина.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца рифампицина и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение* (*R*) между пиками рифампицина и рифампицина хинона должно быть не менее 4,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рифампицина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика рифампицина хинона должна быть не более 1,5-кратной площади пика рифампицина хинона на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

– площадь любого пика, кроме пиков рифампицина и рифампицина хинона, должна быть не более площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пика рифампицина хинона, не должна более чем в 3,5 раза превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 0,5 г (точная навеска) содержимого ампул или флаконов сушат при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 0,67 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 4 ч.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Содержимое одного флакона или ампулы количественно переносят в соответствующую мерную колбу таким образом, чтобы при разбавлении до необходимого объема, как указано в условиях

испытания «Количественное определение», каждый мл раствора содержал около 20 мкг рифампицина.

Содержание рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в одном флаконе или одной ампуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 2500}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина;

a_0 – навеска стандартного образца рифампицина, мг;

P – содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %;

L – заявленное количество рифампицина в одном флаконе или одной ампуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг рифампицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Аномальная токсичность. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 4 мг рифампицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого ампул или флаконов, содержащую около 0,1 г рифампицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл метанола и встряхивают в течение 3 мин. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл

полученного раствора и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 7,4 до метки.

Раствор стандартного образца рифампицина. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца рифампицина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола, перемешивают до полного растворения навески и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором pH 7,4 до метки.

Раствор сравнения. Фосфатный буферный раствор pH 7,4.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца рифампицина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание рифампицина $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в одном флаконе или одной ампуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина;

a_1 – навеска содержимого ампул или флаконов, мг;

a_0 – навеска стандартного образца рифампицина, мг;

P – содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %;

G – средняя масса содержимого ампулы или флакона, мг;

L – заявленное количество рифампицина в одном флаконе или одной ампуле, мг.

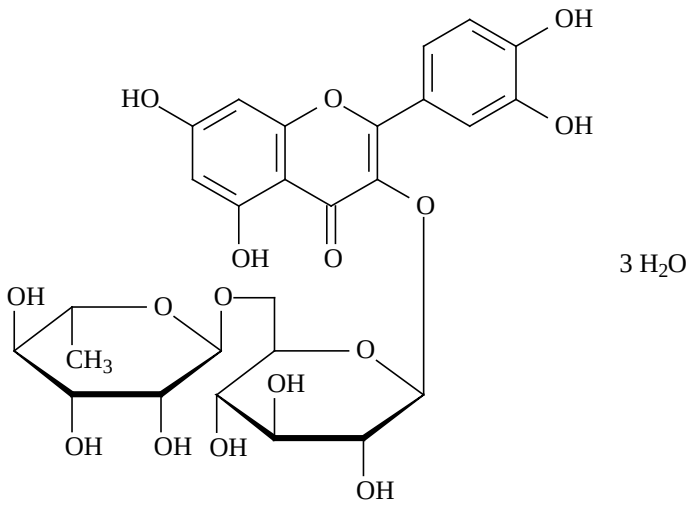
Хранение. В защищённом от света месте.

Рутозида тригидрат **ФС.2.1.0175.18**

Рутозид

Rutosidum trihydricum **Взамен ГФ X, ст. 587**

5,7-Дигидрокси-3-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он тригидрат



$C_{27}H_{30}O_{16}\cdot 3H_2O$ М.м. 664,6

Содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 % рутозида $C_{27}H_{30}O_{16}$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Жёлтый или зеленовато-жёлтый мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в метаноле, умеренно или мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рутозида тригидрата.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 210 до 450 нм должен иметь максимумы при 257 нм и 358 нм с удельным показателем поглощения при 358 нм от 305 до 330.

3. Качественная реакция. 5 мг субстанции растворяют в 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М; должно появиться жёлто-оранжевое окрашивание.

4. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 5 мл горячего спирта 96 %, прибавляют несколько капель хлористоводородной кислоты концентрированной и 50 мг цинка порошка; раствор должен постепенно окраситься в красный цвет.

Вещества нерастворимые в метаноле. Не более 3,0 %. 2,5 г субстанции встряхивают в течение 15 мин в 50 мл метанола при температуре 20–25 °С. Раствор фильтруют при пониженном давлении через предварительно высушенный при температуре 100–105 °С, охлаждённый в эксикаторе и взвешенный стеклянный фильтр (диаметр пор не более 1,0–1,6 мкм). Промывают три раза по 20 мл метанола. Фильтр сушат при температуре 100–105 °С в течение 30 мин и охлаждают в эксикаторе. Масса осадка не должен превышать 75 мг.

Светопоглощающие примеси. 0,2 г субстанции растворяют в 40 мл 2-пропанола, перемешивают в течение 15 мин, доводят объём раствора до 50,0 мл и фильтруют. Оптическая плотность полученного раствора в области длин волн от 450 до 800 нм в кювете с толщиной слоя 1 см не должна превышать 0,10, раствор сравнения – 2-пропанол.

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

Буферный раствор. 15,6 г натрия дигидрофосфата растворяют в 600 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0 и доводят объём раствора до 1,0 л.

Подвижная фаза А (ПФА). Тетрагидрофуран—буферный раствор 5:95.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Тетрагидрофуран—буферный раствор 40:60.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл метанола и доводят объём раствора ПФБ до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят ПФБ до метки.

Раствор стандартного образца рутозида тригидрата. Около 20 мг стандартного образца рутозида тригидрата, содержащего примесь B, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 4,0 мл метанола и доводят объём раствора ПФБ до метки.

Примечание.

Примесь A: 5,7-дигидрокси-3-(β-D-глюкофуранозилокси)-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он, CAS 21637-25-2;

примесь B: 5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-{[6-*O*-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси}-4*H*-1-бензопиран-4-он, CAS 17650-84-9;

примесь C: 3,5,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он, CAS 117-39-5.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, силикагель октадецилилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 280 нм;
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–10	50→0	50→100
10–15	0	100
15–16	0→50	100→50
16–20	50	50

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения и раствор стандартного образца рутозида тригидрата.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца рутозида тригидрата *разрешение (R)* между пиками рутозида и примеси В должно быть не менее 2,5.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу рутозида тригидрата.

Относительное время удерживания соединений. Рутозид – 1 (около 7 мин); примесь В – около 1,1; примесь А – около 1,2; примесь С – около 2,5.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,8; примесь С – 0,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь каждого из пиков примесей А, В и С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

Вода. От 7,5 % до 9,5 %.(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 30,53 мг безводного рутозида $C_{27}H_{30}O_{16}$.

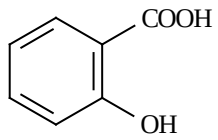
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

Салициловая кислота **ФС.2.1.0033.15**

Салициловая кислота

Acidum salicylicum

2-Гидроксибензойная кислота



$C_7H_6O_3$ М.м. 138,12

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % салициловой кислоты $C_7H_6O_3$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белые или бесцветные мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок от белого до почти белого цвета, без запаха.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в кипящей воде, умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца салициловой кислоты.

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на салицилаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Качественная реакция. 1,0 г субстанции нагревают с 2 мл серной кислоты концентрированной и выделяющийся газ пропускают через раствор кальция гидроксида; должно появиться помутнение раствора.

Температура плавления. От 158 до 161 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

Подвижная фаза (ПФ). Вода—метанол—уксусная кислота ледяная 60:40:1.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 10 мг фенола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 5 мг 4-гидроксиизофталевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 50 мг 4-гидроксибензойной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 1,0 мл раствора сравнения А, 1,0 мл раствора сравнения Б и 1,0 мл раствора сравнения В помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Д. 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Скорость потока	0,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 270 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения Г и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– время удерживания третьего пика должно соответствовать времени удерживания пика фенола, полученного на хроматограмме раствора сравнения Г;

– *разрешение* (*R*) между пиками 4-гидроксиизофталевой кислоты и фенола должно быть не менее 1,0. Для достижения необходимого разрешения возможно изменить количество уксусной кислоты ледяной в составе ПФ.

Относительные времена удерживания соединений. Фенол – 1, 4-гидроксибензойная кислота – около 0,70; 4-гидроксиизофталевая кислота – около 0,90.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения Д.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика 4-гидроксибензойной кислоты должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,1 %);

– площадь пика 4-гидроксиизофталевой кислоты должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,05 %);

– площадь пика фенола должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,02 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика 4-гидроксиизофталевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,05 %).

Сумма примесей не должна превышать 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 1,0 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Д.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 1,5 г субстанции растворяют в 30 мл кипящей воды, охлаждают и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

Железо. Не более 0,006 % (ОФС «Железо»). Для определения используют сульфатную золу из 0,5 г субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г субстанции (точная навеска) высушивают до постоянной массы при температуре 60 °С.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления красновато-фиолетовой окраски (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора фенолового красного).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

Салициловая кислота, мазь для наружного применения **ФС.3.1.0093.18**

Салициловая кислота, мазь для наружного применения

Acidi salicylici unguentum ad usum externum **Взамен ФС 42-215-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат салициловая кислота, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность. *Качественная реакция.* К навеске препарата, содержащей около 10 мг салициловой кислоты, прибавляют 5 мл воды, интенсивно перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 1 каплю 3 % раствора железа(III) хлорида. Должно наблюдаться фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении 0,5 мл 30 % разведённой уксусной кислоты, но исчезает при прибавлении 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %.

Размер частиц. В соответствии с ОФС «Мази».

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, содержащую около 0,1 г салициловой кислоты, помещают в колбу Эрленмейера с притертой пробкой вместимостью 150 мл, растворяют в 20 мл хлороформа, прибавляют 20 мл воды, свободной от диоксида углерода и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с (индикатор – 2 капли 1 % раствора фенолфталеина).

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 13,81 мг салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.

Хранение. В защищенном от света месте.

Салициловая кислота, раствор для наружного применения спиртовой **ФС.3.1.0094.18**

Салициловая кислота, раствор для наружного применения спиртовой

Acidi salicylici solutio spirituosa ad usum externum **Взамен ФС 42-2215-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат салициловая кислота, раствор для наружного применения спиртовой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость с запахом спирта.

Подлинность. *Качественная реакция*. К 2 каплям препарата прибавляют 1 мл воды и 1 каплю 3 % раствора железа(III) хлорида. Должно появиться фиолетовое окрашивание, исчезающее при прибавлении 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %.

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

Содержание спирта. Не менее 65 % (в соответствии с ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах», метод дистилляции).

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точный объем препарата, содержащий около 0,1 г салициловой кислоты, титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – 1 мл раствора фенолфталеина).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.

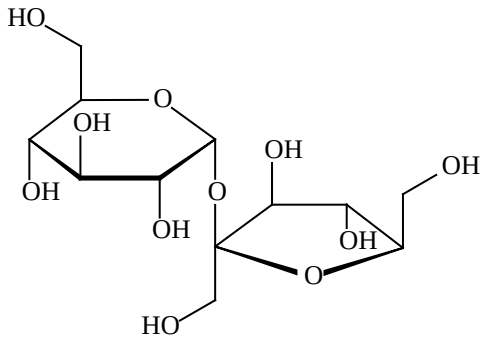
Хранение. В защищенном от света месте.

Сахароза **ФС.2.1.0034.15**

Сахароза

Saccharum

β-D-Фруктофуранозил-α-D-глюкопиранозид



$C_{12}H_{22}O_{11}$ М.м. 342,30

Описание. Бесцветные или белые кристаллы или белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сахарозы.

2. Тонкослойная хроматография (ОФС Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза. Раствор борной кислоты охлажденный – раствор уксусной кислоты – спирт 96 % – ацетон – этилацетат 10:15:20:60:60.

Раствор борной кислоты. К 3 г борной кислоты прибавляют 50 мл

воды, перемешивают в течение 10 мин и выдерживают в холодильнике в течение 2 ч. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор уксусной кислоты. 60 мл уксусной кислоты ледяной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор тимола. К 0,5 г тимола прибавляют смесь 5 мл серной кислоты концентрированной и 95 мл спирта 96 %.

Испытуемый раствор. 5 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл смеси вода – метанол 2:3 и доводят объем раствора той же смесью до метки.

Раствор сравнения. 5 мг стандартного образца сахарозы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл смеси вода – метанол 2:3 и доводят объем раствора той же смесью до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. По 5 мг стандартных образцов фруктозы, глюкозы, лактозы и сахарозы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл смеси вода – метанол 2:3 и доводят объем раствора той же смесью до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором тимола и нагревают в сушильном шкафу при температуре 130 °С в течение 10 мин. Пластинку охлаждают и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца сахарозы.

Хроматографическая система считается пригодной, если на

хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы наблюдается четкое разделение 4 зон адсорбции.

3. Качественная реакция. 0,5 г субстанции растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 мл 5 % раствора кобальта нитрата и 2 мл 10 % раствора натрия гидроксида; должно появиться фиолетовое окрашивание.

Удельное вращение. От +66,3 до +67,0 в пересчете на сухое вещество (26 % раствор в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Инвертированный сахар и другие восстанавливающие вещества. 1 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл медно-тартратного реактива и нагревают до кипения. Жёлтый или красный осадок не должен выпадать сразу.

Барий, стронций. 2 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %. Полученный раствор должен быть прозрачным в течение 10 мин.

Кальций. ОФС «Кальций». 2 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Не должно быть опалесценции.

Сульфаты. ОФС «Сульфаты». 2 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Не должно быть опалесценции.

Хлориды. ОФС «Хлориды». 2 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Не должно быть опалесценции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,1 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Вещества, осаждаемые спиртом. 4 г субстанции растворяют в 6 мл воды. К 2 мл полученного раствора прибавляют 5 мл спирта 96 %. Раствор должен быть прозрачным.

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

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

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Сера **ФС.2.2.0016.15**

Сера

Sulfur

Сера

S А.м. 32,07

Содержит не менее 99,5 % серы S в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Очень мелкий порошок от светло-жёлтого до жёлтого цвета без запаха.

Растворимость. Растворим при кипячении в смеси 10 % раствора натрия гидроксида раствора 10 % и спирта 96 % 20:25, мало растворим в растительных маслах при нагревании на водяной бане, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. Качественная реакция. Субстанция горит синим пламенем с выделением серы диоксида, который определяется по характерному запаху.

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции нагревают с 0,5 мл бромной воды до обесцвечивания, прибавляют 5 мл воды и фильтруют. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность. 5 г субстанции взбалтывают в течение 5 мин с 30 мл свежепрокипячённой и охлаждённой воды и фильтруют. Фильтрат должен окрашиваться в розовый цвет при прибавлении не более 0,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида (индикатор – 1 % раствор фенолфталеина).

Сульфиды. 1 г субстанции взбалтывают с 40 мл воды, нагревают до 40–50 °С и фильтруют. Фильтрат не должен вызывать потемнения бумаги, смоченной свинца ацетата раствором 10 %.

Хлориды. Не более 0,008 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного для испытания «Сульфиды».

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты»). 2 г субстанции взбалтывают с 20 мл воды, нагревают до температуры 40–50 °С и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, приготовленного из 1 мл стандартного раствора мышьяк-иона (1 мкг/мл). 1 г субстанции нагревают на водяной бане до температуры 35–40 °С с 20 мл 10 % раствора аммиака, выдерживают в течение 30 мин при той же температуре, часто взбалтывая, и после охлаждения фильтруют. Фильтрат выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 1 мл азотной кислоты, вновь выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 6 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. 3 мл полученного раствора помещают в прибор для определения мышьяка и прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %.

Селен. К 3 мл раствора, приготовленного для испытания «Мышьяк», прибавляют 5 мл раствора натрия гипофосфита и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин; не должно быть покраснения раствора.

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Общая зола. Не более 0,25 % (ОФС «Зола общая»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу вместимостью 200–250 мл, прибавляют 50 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового и 10 мл воды. Колбу помещают на кипящую водяную баню и нагревают до растворения серы и полного удаления спирта. Затем прибавляют 40 мл воды, в горлышко колбы вставляют маленькую воронку и содержимое колбы кипятят в течение 10 мин. В горячий раствор осторожно (небольшими порциями) прибавляют при перемешивании 4 мл водорода пероксида до обесцвечивания раствора. После охлаждения жидкости воронку в колбе промывают водой, прибавляют 2 капли метилового оранжевого раствора 0,1 % и избыток калия гидроксида титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового соответствует 8,017 мг серы S.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Сера, мазь для наружного применения **ФС.3.2.0014.18**

Сера, мазь для наружного применения

Sulfuris unguentum ad usum externum **Взамен ФС 42-1389-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат сера, мазь для наружного применения. Препарат содержит серу в подходящей мазевой основе, которая не должна обеспечивать всасывание действующего вещества. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества серы S.

Описание. Мазь желтого цвета.

Подлинность. *Качественная реакция.* Навеску препарата, содержащую 0,6-0,7 г серы, смешивают в стакане вместимостью 50 мл с 15 мл хлороформа, нагретого до 50 °С, и выдерживают до осаждения серы на дне стакана. Жидкость осторожно сливают с осадка. Часть осадка вносят в пламя; осадок должен гореть синим пламенем, распространяя запах сернистого ангидрида.

Размер частиц. Не более 90 мкм. Определение проводят в соответствии с ОФС «Размер частиц».

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, содержащую около 35 мг серы, помещают в колбу Эрленмейера вместимостью 1 л, растворяют в 10 мл хлороформа, прибавляют 30 мл 4 % раствора натрия сульфита, 50 мл спирта 96 %, взбалтывают и оставляют на 1 мин. Далее прибавляют 10 мл 35 % раствора формальдегида, доводят объём раствора водой до 500 мл, прибавляют 2 мл уксусной кислоты и титруют 0,05 М раствором йода (индикатор – 10 мл 1 % раствора крахмала) до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 3,207 мг серы S.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С.

Серебра нитрат **ФС.2.2.0033.18**

Серебра нитрат

Argenti nitras **Взамен ГФ X, ст. 75**

Нитрат серебра

$AgNO_3$

$AgNO_3$ М.м. 169,87

Содержит не менее 99,75 % и не более 100,5 % серебра нитрата $AgNO_3$ в пересчёте на сухое вещество.

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

*Под действием света темнеет.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим или мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. *1. Качественная реакция.* 20 мг субстанции дают характерную реакцию А на серебро (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. 20 мг субстанции дают характерную реакцию А на нитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Качественная реакция. 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды. К 2 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл аммиака раствора 10 % и 3 капли формальдегида раствора 35 %. Нагревают на водяной бане с температурой 50–

60 °С. На стенках пробирки должно выпасть металлическое серебро в виде зеркала.

Кислотность. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды и прибавляют 50 мкл метилового красного спиртового раствора 0,1 %; должно появиться розовое окрашивание, переходящее в желтое от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Висмут, медь, свинец. К 10 мл 10 % раствора субстанции прибавляют 5 мл аммиака раствора 10 %. Полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до перехода окраски в оранжевую (индикатор – 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 10 %).

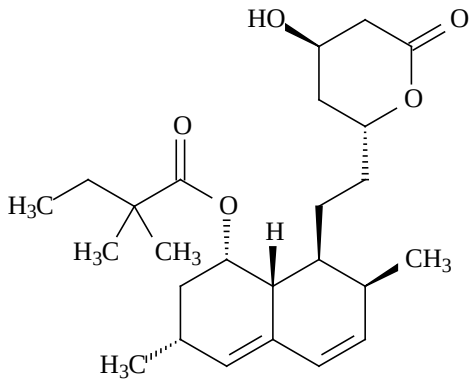
1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 16,99 мг серебра нитрата $AgNO_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

*Приводится для информации.

Симвастатин	**ФС.2.1.0176.18**
Симвастатин	
Simvastatinum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0276-07**

[(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-Гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбутаноат)



$C_{25}H_{38}O_5$ М.м. 418,6

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % симвастатина $C_{25}H_{38}O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.

Подлинность. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца симвастатина.

Удельное вращение. От +285 до +300 в пересчете на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в ацетонитриле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворитель. Раствор калия фосфата однозамещенного с концентрацией 1,4 г/л доводят до pH 4,0 фосфорной кислотой концентрированной. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

Испытуемый раствор А. Около 75 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем растворителем до метки.

Испытуемый раствор Б. Около 40 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца симвастатина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 1 мг стандартного образца симвастатина, 1 мг стандартного образца примеси E и 1 мг стандартного образца примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-{(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил}гептановая кислота, CAS 121009-77-6;

примесь B: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-(ацетилокси)-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбутаноат), CAS 145576-25-6;

примесь C: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,7-диметил-8-{2-[(2*R*)-6-оксо-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил]этил}-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбутаноат), CAS 210980-68-0;

примесь D: [(2*R*,4*R*)-2-{2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]этил}-6-оксооксан-4-ил]{(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-3,5-дигидрокси-8-

[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил]гептаноат}, CAS 476305-24-5;

примесь E: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8а*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил][(2*S*)-2-метилбутаноат], CAS 75330-75-5;

примесь F: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8а*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил][(2*R*)-2-метилбутаноат], CAS 79952-44-6;

примесь G: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8а*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбут-3-еноат), CAS 1449248-72-9.

Хроматографические условия

Колонка	33 × 0,46 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель (С18), 3 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Подвижная фаза (ПФ)	А: ацетонитрил – 0,1 % раствор фосфорной кислоты (1:1); Б: 0,1 % раствор фосфорной кислоты в ацетонитриле.
Скорость потока	3,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 238 нм;
Объем пробы	5 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–4,5	100	0	Изократический
4,5–4,6	100→95	0→5	Линейный градиент
4,6–8,0	95→25	5→75	Линейный градиент
8,0–11,5	25	75	Изократический
11,5–11,6	25→100	75→0	Линейный градиент
11,6–13	100	0	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор А и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В разрешение (*R*) между объединённым пиком ловастатина и эпиловастатина и пиком симвастатина должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора сравнения Б относительное стандартное отклонение площади пика симвастатина должно быть не более 2,0 %.

Идентификация примесей. Примеси идентифицируют по временам удерживания относительно симвастатина (время удерживания около 2,6 мин): примесь A 0,45–0,5; примеси E и F около 0,6; примесь G около 0,8; примеси B и C 2,4; примесь D 3,4–3,8.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора А:

– площадь объединённого пика примесей E и F не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

– площадь объединённого пика примесей B и C не должна более чем в 1,6 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,8 %);

– площадь каждой из примесей A, D и G не должна более чем в 0,8 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков любых примесей, кроме объединённого пика примесей E и F, не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 % площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре 60 °С при остаточном давлении не более 670 Па.

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

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

Количественное определение. Испытание проводят методом ВЭЖХ по методике, описанной в разделе «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б. Содержание симвастатина в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика симвастатина на хроматограмме испытуемого раствора Б;

S_0 – площадь пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения Б;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца симвастатина, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце симвастатина, %.

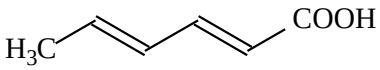
Хранение. В защищенном от света месте.

Сорбиновая кислота **ФС.2.1.0035.15**

Сорбиновая кислота

Acidum sorbicum

(2*E*,4*E*)-Гекса-2,4-диеновая кислота



$C_6H_8O_2$ М.м. 112,13

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сорбиновой кислоты $C_6H_8O_2$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр поглощения субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца или рисунку спектра сорбиновой кислоты (Приложение).

2. Спектрофотометрия. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. Ультрафиолетовый спектр поглощения

полученного раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 264 нм.

3. Качественная реакция. К 1 мл 5 % раствора субстанции прибавляют 2 мл йода раствора 0,1 М; раствор должен обесцветиться.

Температура плавления. От 132 до 136 °С (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 1,25 г субстанции в 25 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Альдегиды. Не более 0,15 % в пересчете на ацетальдегид.

Испытуемый раствор. 1,0 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл смеси, состоящей из 30 мл воды и 50 мл 2-пропанола, доводят pH раствора до 4,0 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М или натрия гидроксида раствором 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Стандартный раствор ацетальдегида (100 мкг/мл). 1,0 г ацетальдегида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2-пропаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Эталонный раствор. К 1,5 мл стандартного раствора ацетальдегида (100 мкг/мл) прибавляют 4 мл 2-пропанола и 4,5 мл воды.

К 10 мл испытуемого раствора и эталонного раствора прибавляют по 1 мл 0,1 % раствора фуксина обесцвеченного. Через 30 мин окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталонного раствора.

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %.

Испытуемый раствор. 12 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора».

Стандартный раствор 1 мкг/мл свинец-иона. 1,0 мл стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Эталонный раствор. К 5 мл стандартного раствора свинец-иона (1 мкг/мл) прибавляют 5 мл спирта 96 % и 2 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора».

Контрольный раствор. К 10 мл спирта 96 % прибавляют 2 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора».

К испытуемому, эталонному и контрольному растворам прибавляют по 2 мл буферного раствора pH 3,5, перемешивают, прибавляют по 1,2 мл тиоацетамида реактива и немедленно перемешивают. Через 2 мин сравнивают окраску растворов. Окраска испытуемого раствора не должна превышать окраску эталонного раствора.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл спирта 96 % и титруют полученный раствор 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 4 капли фенолфталеина раствора 0,1 %) или определяют точку эквивалентности потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

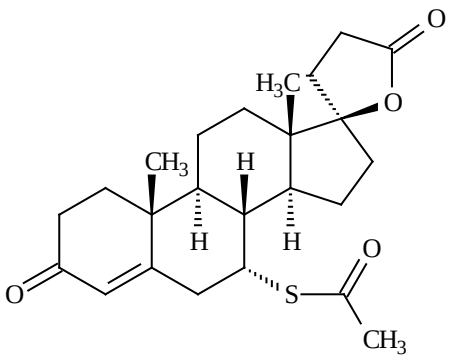
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 11,21 мг сорбиновой кислоты $C_6H_8O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Спиронолактон	**ФС.2.1.0177.18**
Спиронолактон	
Spironolactonum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0277-07**

(2'*R*)-7α-(Ацетилсульфанил)-3',4'-дигидро-5'*H*-спиро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-3,5'-дион



$C_{24}H_{32}O_4S$ М.м. 416,6

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % спиронолактона $C_{24}H_{32}O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до желтовато-белого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца спиронолактона.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции, в метаноле («Количественное определение»), в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 238 нм.

3. Качественная реакция. К 0,01 г субстанции прибавляют 2 мл 50 % раствора серной кислоты и встряхивают. Образуется оранжевый раствор с интенсивной желтовато-зеленой флуоресценцией. Осторожно нагревают раствор; цвет становится интенсивно красным и выделяется сероводород, вызывающий почернение свинцово-ацетатной бумаги. Прибавляют 10 мл воды, образуется зелено-желтое окрашивание с флуоресценцией или выпадает осадок.

Удельное вращение. От –33 до –37 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в хлороформе, ОФС «Поляриметрия»).

Меркаптосоединения. 2 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 20 мл воды и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,01 М раствора йода и 0,1 мл крахмала раствора 0,1 % и перемешивают; при отсутствии меркаптосоединений появляется голубое окрашивание.

Хром. Не более 0,005 %.

Раствор сравнения. К 1 мл серной кислоты разведённой 16 % прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного раствора калия бихромата (концентрация 28,3 мг/л), доводят водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида.

0,2 г субстанции помещают в платиновый тигель, прибавляют 1 г калия карбоната и 0,3 г калия нитрата. Осторожно нагревают до расплавления и сжигают при температуре от 600 до 650 °С до прекращения дымления. Охлаждают, осадок растворяют при осторожном нагревании в 10 мл воды, фильтруют и доводят водой до 20 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,5 г мочевины и затем серной кислоты разведённой 16 % до получения кислого раствора. После прекращения газовыделения прибавляют еще 1 мл серной кислоты разведённой 16 %, доводят водой до 20 мл и

прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида. Раствор должен быть не более интенсивно окрашен, чем раствор сравнения.

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – тетрагидрофуран – вода 8:18:74.

Испытуемый раствор. 0,0625 г субстанции растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объем раствора ПФ до 25мл.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. 25 мг стандартного образца канренона ((2'*R*)-7α-3',4'-Дигидро-5'*H*-спиро[андрост-4,6-диен-17,2'-фуран]-3,5'-дион, CAS 976-71-6) растворяют в 1 мл тетрагидрофурана и доводят объем раствора ПФ до 10 мл.

Раствор сравнения В. 1 мл раствора сравнения Б доводят раствором ПФ до 100,0 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы 1. Смешивают 1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения Б и доводят ПФ до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы 2. 1 мл раствора сравнения А доводят ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 и 283 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы для проверки пригодности хроматографической системы 1 (детектирование при 283 нм) и 2 (детектирование при 254 нм), растворы сравнения А (детектирование при 254

нм) и В (детектирование при 283 нм), а также испытуемый раствор (детектирование при 254 и 283 нм).

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы 1 *разрешение* (*R*) между пиками канренона и спиронолактона должно быть не менее 1,4.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы 2 *отношение сигнал/шум (S/N)* должно быть не менее 6.

На хроматограмме раствора сравнения А *относительное стандартное отклонение* площади пика спиронолактона должно быть не более 5 % (5 определений).

Относительные времена удерживания соединений. Спиронолактон – 1 (около 30 мин); канренон – около 1,2.

Допустимое содержание примесей.

Площадь пика любой примеси, кроме пика канренона на хроматограмме испытуемого раствора, должна быть не более 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %).

Площадь пика канренона на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,3 %).

Суммарная площадь пиков канренона и других примесей, определенных при двух волнах детектирования, должна быть не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС "Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях").

Около 50 мг субстанции (точная навеска), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом до 50,0 мл.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при 238 нм.

Содержание спиронолактона $C_{24}H_{32}O_4S$ в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{238} \cdot 5\,000\,000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot a \cdot (100 - W)}$$

где A_{238} – оптическая плотность испытуемого раствора при 238 нм;

a – навеска субстанции, мг;

$A_{1см}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения спиронолактона при 238 нм, равный 470;

W – потеря в массе при высушивании, %.

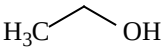
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Спирт этиловый 90 %, 70 %, 40 % **ФС.2.1.0178.18**

Этанол

Ethanolum 90 %, 70 %, 40 % **Взамен ГФ X, ст. 632**

Этанол



C_2H_6O М.м. 46,07

Спирт этиловый 90 % содержит от 89,8 % до 91,0 % этанола C_2H_6O (о/о), от 85,4 % до 86,9 % (м/м);

спирт этиловый 70 % содержит от 69,8 % до 71,0 % этанола (о/о), от 62,2 % до 63,5 % (м/м);

спирт этиловый 40 % содержит от 39,4 % до 40,7 % этанола (о/о), от 32,8 % до 33,9 % (м/м).

Настоящая фармакопейная статья распространяется на спирт этиловый 90 %, спирт этиловый 70 % и спирт этиловый 40 %, получаемые из фармацевтической субстанции спирта этилового 95 % или 96 %, и используемые для изготовления лекарственных препаратов (ФС «Спирт этиловый 95 %, 96 %»).

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом.

Подлинность

1. Качественная реакция. 2 мл субстанции смешивают с 0,5 мл уксусной кислоты ледяной и 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают до кипения; должен появиться характерный запах этилацетата.

2. Качественная реакция. 0,5 мл субстанции смешивают с 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, прибавляют 2 мл йода раствора 0,05 М; должен появиться запах йодоформа и постепенно образоваться желтый осадок.

Для получения спирта этилового 90 %, 70 % и 40 % из фармацевтической субстанции спирт этиловый 95 %, 96 % необходимо пользоваться алкоголеметрическими таблицами.

Спирт этиловый 90 %

Плотность 0,830–0,826, что соответствует содержанию C_2H_6O 89,8–91,0 % (об.).

Спирт этиловый 70 %

Плотность 0,886–0,883, что соответствует содержанию 69,8–71,0 % (об.).

Спирт этиловый 40 %

Плотность 0,949–0,947, что соответствует содержанию C_2H_6O 39,4–40,7 % (об.).

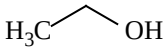
Хранение. В плотно закрытой упаковке, вдали от огня.

Спирт этиловый 95 %, 96 % **ФС.2.1.0036.15**

Этанол

Ethanolum 95 %, 96 %

Этанол



C_2H_6O М.м. 46,07

Спирт этиловый 95 % содержит от 94,9 % до 96,0 % этанола C_2H_6O (о/о), от 92,3 % до 93,8 % (м/м); спирт этиловый 96 % содержит от 95,1 % до 96,9 % этанола (о/о), от 92,6 % до 95,2 % (м/м).

Настоящая фармакопейная статья распространяется на спирт этиловый 95 % и спирт этиловый 96 %, вырабатываемый из различных видов сахар- и крахмалосодержащего пищевого сырья и применяемый для производства/изготовления стерильных и нестерильных лекарственных форм.

Описание. Прозрачная бесцветная подвижная жидкость с характерным спиртовым запахом.

Растворимость. Смешивается с водой, хлороформом, ацетоном и глицерином во всех отношениях.

Подлинность

1. Качественная реакция. 2 мл субстанции смешивают с 0,5 мл уксусной кислоты ледяной и 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают до кипения; должен появиться характерный запах этилацетата.

2. Качественная реакция. 0,5 мл субстанции смешивают с 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, прибавляют 2 мл йода раствора 0,05 М; должен появиться запах йодоформа и постепенно образоваться жёлтый осадок.

Плотность. Спирт этиловый 95 %: от 0,808 до 0,812 г/см^3 (при 20 °С, ОФС «Плотность).

Спирт этиловый 96 %: от 0,804 до 0,811 г/см^3 (при 20 °С, ОФС «Плотность»).

Прозрачность. Смесь равных объёмов субстанции и воды должна быть прозрачной (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Субстанция должна быть бесцветной (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щелочность. К 20 мл субстанции прибавляют 25 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина. Раствор остаётся бесцветным и окрашивается в розовый цвет, устойчивый в течение 30 с, при прибавлении не более 0,2 мл натрия гидроксида раствора 0,05 М.

Хлориды. Не более 0,001 % (ОФС «Хлориды»). 6 мл субстанции доводят водой до 30 мл.

Сульфаты. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Хлориды».

Тяжелые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжелые металлы»). Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Хлориды».

Метанол. Не более 0,02 % (о/о) в пересчете на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом ГХ (ОФС "Газовая хроматография").

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная HP-FFAP длиной 50 м, диаметром 0,32 мм с толщиной слоя неподвижной фазы 0,52 мкм или аналогичная;
Детектор	пламенно-ионизационный;

Газ-носитель	азот ос. ч.;
Линейная скорость	20 см/с;
Расход водорода	20 мл/мин;
Расход воздуха	200 мл/мин;
Деление потока	1:30;
Объём пробы	1 мкл;
Время хроматографирования	20 мин.

Температура		
	Время, мин	Температура, °С
Колонка	0 – 7 7 – 16 16 – 20	70 – 75 70 → 180 (12 °С/ мин) 180
Испаритель		150
Детектор		200

Хроматографируют градуировочную смесь (РС-3 МСО 1748:2011 «Стандартные образцы состава растворов токсичных микропримесей в этиловом спирте» или аналогичная) и субстанцию.

Допускается корректировка условий хроматографирования при условии пригодности хроматографической системы.

Порядок выхода пиков на хроматограмме: ацетальдегид, метилацетат, этилацетат, метанол, 2-пропанол, этанол, пропанол, изобутиловый спирт, бутанол, изоамиловый спирт.

Хроматографическая система считается пригодной, если *разрешение* (*R*) между пиками метанола и этилацетата не менее 1,0; *относительные стандартные отклонения* результатов отдельных измерений времен удерживания и площадей пиков каждого компонента не превышают 2 %.

Содержание метанола в субстанции (*X*) в процентах (о/о) в пересчете на спирт этиловый безводный вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot C_0 \cdot 100}{S_0 \cdot P},$$

где C_0 – концентрация метанола в градуировочной смеси, % (о/о);

S_0 – площадь пика метанола на хроматограмме градуировочной смеси;

S – площадь пика метанола на хроматограмме субстанции;

P – содержание спирта этилового в субстанции, % (о/о), вычисленное по плотности субстанции.

Альдегиды. Не более 0,00025 % (о/о) (не более 2 мг/л) в пересчёте на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом ГХ (ОФС "Газовая хроматография"). Хроматографические условия приведены в разделе «Метанол».

Содержание альдегидов (ацетальдегида) в субстанции (X) в процентах (о/о) в пересчете на спирт этиловый безводный вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot C}{S_0 \cdot P \cdot \rho \cdot 100},$$

где S – площадь пика ацетальдегида на хроматограмме субстанции;

S_0 – площадь пика метанола на хроматограмме градуировочной смеси;

C – концентрация ацетальдегида в градуировочной смеси, мг/л;

ρ – плотность ацетальдегида, равная 0,783 г/мл;

P содержание спирта этилового в субстанции, % (о/о), вычисленное по плотности субстанции.

Сложные эфиры. Не более 0,0011 % (о/о, не более 10 мг/л) в пересчёте на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом ГХ (ОФС "Газовая хроматография"). Хроматографические условия приведены в разделе «Метанол».

Содержание сложных эфиров (метилацетат, этилацетат) в субстанции (X) в процентах (о/о) в пересчете на спирт этиловый безводный вычисляют по формуле:

$$X = \sum X_i$$

где X_i – концентрация каждого из сложных эфиров, вычисленная по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot C_i}{S_0 \cdot P \cdot \rho_i \cdot 100},$$

где S_i – площадь пика каждого сложного эфира (метилацетат, этилацетат) на хроматограмме субстанции;

S_0 – площадь пика каждого сложного эфира (метилацетат, этилацетат) на хроматограмме градуировочной смеси;

C_i – концентрация каждого сложного эфира (метилацетат, этилацетат) в градуировочной смеси, мг/л;

ρ_i – плотность каждого сложного эфира, равная 0,924 г/мл для метилацетата и 0,901 г/мл для этилацетата соответственно;

P – содержание спирта этилового в субстанции, % (о/о), вычисленное по плотности субстанции.

Сивушное масло. Не более 0,0006 % (о/о) (не более 5 мг/л) в пересчёте на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом ГХ (ОФС "Газовая хроматография"). Хроматографические условия приведены в разделе «Метанол».

Содержание сивушного масла (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, бутанол, изоамиловый спирт) в субстанции (X) в процентах (о/о) в пересчёте на спирт этиловый безводный вычисляют по формуле:

$$X = \sum X_i$$

где X_i – концентрация каждого компонента сивушного масла, вычисленная по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot C_i}{S_0 \cdot P \cdot \rho_i \cdot 100},$$

где S_i – площадь пика каждого компонента сивушного масла (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, бутанол, изоамиловый спирт) на хроматограмме субстанции;

S_0 – площадь пика каждого компонента сивушного масла (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, бутанол, изоамиловый спирт) на хроматограмме градуировочной смеси;

C_i – концентрация каждого компонента сивушного масла (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, бутанол, изоамиловый спирт) в градуировочной смеси, мг/л;

ρ_i – плотность каждого компонента сивушного масла, равная 0,804 г/мл для пропанола, 0,785 г/мл для 2-пропанола, 0,803 г/мл для изобутилового спирта, 0,810 г/мл для бутанола и 0,812 г/мл для изоамилового спирта соответственно;

P – содержание спирта этилового в субстанции, % (о/о), вычисленное по плотности субстанции.

Фурфурол. В градуированный цилиндр с притёртой пробкой помещают 10 мл субстанции, прибавляют 0,5 мл свежеперегнанного анилина, 2 мл ледяной уксусной кислоты, закрывают пробкой и перемешивают. Через 20 мин смесь должна оставаться бесцветной.

Восстанавливающие вещества

Раствор кобальта хлорида. 2,5 г кобальта хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор калия дихромата. 0,100 г растёртого калия дихромата, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 100-105 °С, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Эталонный раствор. 5 мл раствора кобальта хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 7 мл раствора калия дихромата и доводят объём раствора водой до метки.

0,02 % раствор калия перманганата. 20 мг калия перманганата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

50 мл субстанции помещают в предварительно ополоснутый испытуемым спиртом цилиндр с притертой пробкой и погружают на 10 мин в водяную баню с температурой 15 °С таким образом, чтобы уровень воды в бане был выше уровня спирта в цилиндре. Прибавляют 1 мл 0,02 % раствора калия перманганата, закрывают цилиндр пробкой, перемешивают и вновь погружают в баню. При стоянии красно-фиолетовая окраска смеси

постепенно изменяется и не должна достигнуть окраски эталонного раствора в течение 20 мин.

Нелетучие вещества. Не более 0,01 %. 100 мл субстанции выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °С до постоянной массы; остаток не должен превышать 1 мг.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота.

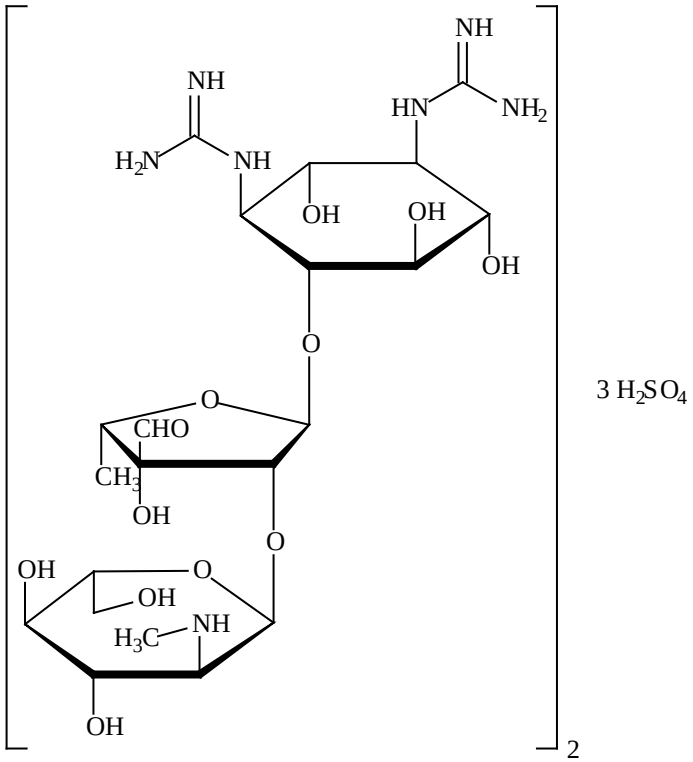
Хранение. В плотно закрытой упаковке, вдали от огня.

Стрептомицина сульфат **ФС.2.1.0037.15**

Стрептомицин

Streptomycini sulfas

N,N′-Бис(аминоиминометил)-[*O*-2-дезокси-2-(метиламино)-α-L-глюкопиранозил-(1→2)-*O*-5-дезокси-3-*C*-формил-α-L-ликсофуранозил-(1→4)-D-стрептамина сульфат (2:3)



$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$ М.м. 1457,4

Стрептомицин образуется несколькими штаммами *Streptomyces griseus*. 1 мкг химически чистого стрептомицина основания соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Содержит не менее 730 мкг/мг активного вещества в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Калия дигидрофосфата раствор 0,5 М.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца стрептомицина сульфата растворяют в 10 мл воды.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца стрептомицина сульфата, 10 мг стандартного образца канамицина моносульфата и 10 мг стандартного образца неомицина сульфата растворяют в 10 мл воды.

Раствор 1,3-дигидроксинафталина в растворе серной кислоты. Смешивают равные объёмы 1,3-дигидроксинафталина 0,2 % раствора и серной кислоты 50 % раствора.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором 1,3-дигидроксинафталина в растворе серной кислоты и выдерживают при температуре 150 °С в течение 5-10 мин. Пластинку охлаждают и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б четко обнаруживаются 3 зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должна находиться на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

2. Качественная реакция. 8 мг субстанции растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 1 М. Нагревают на водяной бане в течение 4 мин. Полученный раствор нейтрализуют хлористоводородной кислоты раствором 2 М и прибавляют 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 1 %; раствор должен окраситься в фиолетовый цвет.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл α-нафтола раствора 0,1 % и 2 мл натрия гипохлорита раствора 1,5 %; должно наблюдаться красное окрашивание.

4. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. От 4,5 до 7,0 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Стрептомицин В. Испытание проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—метанол—толуол 1:1:2.

Испытуемый раствор. Около 0,2 г субстанции помещают в колбу для перегонки вместимостью 50 мл, растворяют при энергичном перемешивании в 5 мл свежеприготовленной смеси серная кислота концентрированная—метанол 3:97. Содержимое колбы кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, промывают холодильник 10 мл метанола, собирая смывы в колбу с раствором, и доводят объём полученного раствора метанолом до 20 мл.

Раствор сравнения. Около 36 мг (точная навеска) D-маннозы помещают в колбу для перегонки вместимостью 50 мл, растворяют при энергичном перемешивании в 5 мл свежеприготовленной смеси серная кислота концентрированная—метанол 3:97. Содержимое колбы кипятят с

обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, промывают холодильник 10 мл метанола, переносят количественно полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Полученный раствор содержит эквивалент 0,03 % раствора стрептомицина B (1 мг D-маннозы соответствует 4,13 мг стрептомицина B).

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Смешивают по 1 мл испытуемого и стандартного растворов.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, стандартного раствора и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом, предварительно насыщая камеру парами растворителей в течение не менее 12 ч. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают свежеприготовленной смесью равных объёмов 0,2 % раствора 1,3-дигидроксинафталина в спирте 96 % и 20 % раствора серной кислоты. Пластинку выдерживают при температуре 110 °C в течение 5 мин, охлаждают и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы видны 2 чётко разделённых зоны адсорбции.

Зона адсорбции стрептомицина B на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции, полученную на хроматограмме стандартного раствора (не более 3 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в вакуум-сушильном шкафу при

температуре 60 °С и остаточном давлении, не превышающем 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

Сульфатная зола. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. От 18,0 до 21,5 % в пересчете на сухое вещество.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды при тщательном перемешивании, pH полученного раствора доводят до 11 (потенциометрически) аммиака раствором 13,5 М. К полученному раствору прибавляют 10 мл бария хлорида раствора 0,1 М и около 0,5 мг индикатора фталеинового пурпурного. Избыток бария хлорида раствора 0,1 М титруют 0,1 М раствором натрия эдетата раствором 0,1 М до начала изменения окраски, прибавляют 50 мл спирта 96 % и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания раствора.

1 мл бария хлорида раствора 0,1 М соответствует 9,606 мг сульфат-ионов.

Колориметрический тест. *1,5 % раствор железа(III) хлорида в 0,5 М растворе серной кислоты*. 15 г железа(III) хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 250 мл 0,5 М раствора серной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Субстанцию сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60 °С и остаточном давлении, не превышающем 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч. 0,1 г высушенной субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор. 0,1 г стандартного образца стрептомицина сульфата, высушенного, как указано для испытуемого раствора, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. К 5 мл воды прибавляют 5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин.

Затем колбу помещают на 5 мин в баню со льдом, прибавляют 3 мл 1,5 % раствора железа(III) хлорида в 0,5 М растворе серной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

По 5,0 мл испытуемого и стандартного растворов помещают в мерные колбы вместимостью 25 мл. В каждую колбу прибавляют по 5,0 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин. Затем колбу помещают на 5 мин в баню со льдом, прибавляют 3 мл 1,5 % раствора железа(III) хлорида в 0,5 М растворе серной кислоты и доводят объёмы растворов водой до метки. Через 20 мин измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при 525 нм относительно раствора сравнения.

Величина оптической плотности испытуемого раствора должна составлять не менее 90,0 % от величины оптической плотности стандартного раствора.

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

****Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 1,3 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг стрептомицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

****Стерильность**. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Проводят определение в соответствии с ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции,

предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Стрептомицина сульфат, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения **ФС.3.1.0095.18**

Стрептомицин, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения

Streptomycini sulfatis pulvis pro injectione intramusculari **Взамен ФС 42-3722-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат стрептомицина сульфат, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества стрептомицина в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Порошок белого или почти белого цвета. *Гигроскопичен.

Подлинность.

1. Тонкослойная хроматография (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). 0,5 М раствор калия дигидрофосфата.

Испытуемый раствор. 10 мг препарата растворяют в 10 мл воды.

Раствор сравнения А. 10 мг стандартного образца стрептомицина сульфата растворяют в 10 мл воды.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца стрептомицина сульфата, 10 мг стандартного образца канамицина моносульфата и 10 мг стандартного образца неомицина сульфата растворяют в 10 мл воды.

Раствор 1,3-дигидроксинафталина. 0,2 г 1,3-дигидроксинафталина с содержанием основного вещества не менее 98 % помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор серной кислоты. 600 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, осторожно по стенке при постоянном перемешивании и охлаждении прибавляют 255 мл серной кислоты концентрированной, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор 1,3-дигидроксинафталина в растворе серной кислоты. Смешивают равные объемы раствора 1,3-дигидроксинафталина и раствора серной кислоты.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором 1,3-дигидроксинафталина в растворе серной кислоты и выдерживают при температуре 150 °С в течение 5 – 10 мин. Пластинку охлаждают и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б четко обнаруживаются 3 зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должна находиться на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

2. Качественная реакция. 8 мг препарата растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Нагревают на водяной бане в течение 4 мин. Полученный раствор нейтрализуют 2 М раствором хлористоводородной кислоты и прибавляют 0,1 мл 1 % раствора железа(III) хлорида; раствор должен окраситься в фиолетовый цвет.

3. Качественная реакция. 0,1 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл 0,1 % раствора α-нафтола и 2 мл 1,5 % раствора натрия гипохлорита; наблюдается красное окрашивание.

4. Качественная реакция. Препарат даёт характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. 25 % свежеприготовленный раствор препарата в воде, свободной от углерода диоксида, должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. 25 % свежеприготовленный раствор препарата в воде, свободной от углерода диоксида, должен выдерживать сравнение с эталоном GY_5 и Y_5 (ОФС "Степень окраски жидкостей").

pH. От 4,5 до 7,0 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Стрептомицин В. Испытание проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная – метанол – толуол 1:1:2.

Испытуемый раствор. Около 0,2 г препарата помещают в колбу для перегонки вместимостью 50 мл, растворяют при энергичном перемешивании

в 5 мл свежеприготовленной смеси серная кислота концентрированная – метанол 3:97. Содержимое колбы кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, промывают холодильник 10 мл метанола, собирая смывы в колбу с раствором, и доводят объем полученного раствора метанолом до 20 мл.

Стандартный раствор. Около 36 мг (точная навеска) D-маннозы помещают в колбу для перегонки вместимостью 50 мл, растворяют при энергичном перемешивании в 5 мл свежеприготовленной смеси серная кислота концентрированная – метанол 3:97. Содержимое колбы кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, промывают холодильник 10 мл метанола, переносят количественно полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Полученный раствор содержит эквивалент 0,03 % раствора стрептомицина B (1 мг D-маннозы соответствует 4,13 мг стрептомицина B).

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Смешивают по 1 мл испытуемого и стандартного растворов.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, стандартного раствора и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом, предварительно насыщая камеру парами растворителей в течение не менее 12 ч. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают свежеприготовленной смесью равных объемов 0,2 % раствора 1,3-дигидроксинафталина в спирте 96 % и 20 % раствора серной кислоты. Пластинку выдерживают при температуре 110 °C в течение 5 мин, охлаждают и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы видны 2 четко разделенные зоны адсорбции.

Зона адсорбции стрептомицина В на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции, полученную на хроматограмме стандартного раствора (не более 3 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 7,0 % (ОФС "Потеря в массе при высушивании"). Около 1,0 г (точная навеска) препарата сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60 °С и остаточном давлении, не превышающем 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

Однородность массы. В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Аномальная токсичность. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 1,3 мг препарата в 0,5 мл воды для инъекций на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг стрептомицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Проводят определение в соответствии с ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

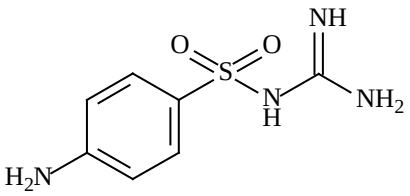
*Приводится для информации.

Сульфагуанидин **ФС.2.1.0179.18**

Сульфагуанидин

Sulfaguanidinum **Взамен ГФ X, ст. 645**

N-(4-Аминобензолсульфонил)гуанидин



$C_7H_{10}N_4O_2S$ М.м. 214,24

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сульфагуанидина $C_7H_{10}N_4O_2S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфагуанидина.

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца сульфагуанидина (раздел «Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на ароматические первичные амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

4. Качественная реакция. Около 0,1 г субстанции нагревают в сухой пробирке на пламени горелки; должен образоваться плав фиолетово-красного цвета и ощущаться запах аммиака.

Температура плавления. От 189 до 193 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность. В коническую колбу со шлифом помещают 1 г субстанции, прибавляют 50 мл воды, взбалтывают и выдерживают на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 минут; быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 3 капли фенолфталеина раствора 0,1 %; розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Муравьиная кислота безводная—метанол—метиленхлорид 10:20:70.

Испытуемый раствор А. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Испытуемый раствор Б. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор стандартного образца сульфагуанидина. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг стандартного образца сульфагуанидина, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора Б мл и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг сульфаниламида, растворяют в испытуемом растворе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл каждого из приготовленных растворов. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы видны две чётко разделённые зоны адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %); из них только одна может превышать по интенсивности зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (0,25 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Взбалтывают 0,5 г субстанции с 20 мл воды и фильтруют. Доводят 4,0 мл полученного фильтрата водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Легко обугливающиеся вещества. Растворяют 0,3 г субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона B_5 или R_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Потеря в массе при высушивании. Не более 8,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

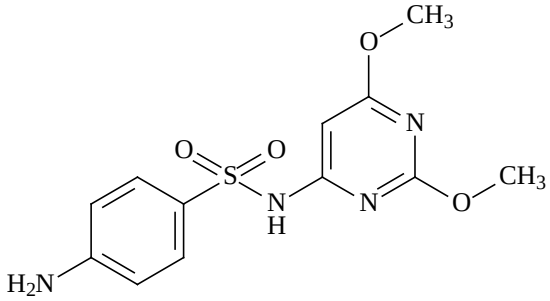
Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют тропеолин ОО в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 21,42 мг сульфагуанидина $C_7H_{10}N_4O_2S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Сульфадиметоксин	**ФС.2.1.0180.18**
Сульфадиметоксин	
Sulfadimethoxinum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0278-07**

4-Амино-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензол-1-сульфонамид



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ М.м. 310,33

Содержит не менее 99,0 % сульфадиметоксина $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в спирте 96 %, мало или очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК- спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфадиметоксина.

2. Спектрофотометрия. 75 мг субстанции растворяют в 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. 5

мл полученного раствора доводят водой до 250 мл. По 20 мл полученного раствора помещают в две конические колбы, в первую прибавляют 0,4 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, а во вторую – 0,4 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Ультрафиолетовый спектр поглощения щелочного раствора, снятый относительно кислого раствора, в области длин волн от 240 до 280 нм должен иметь максимумы при 253 нм и 268 нм и минимум при 260 нм.

Ультрафиолетовый спектр поглощения кислого раствора, снятый относительно щелочного раствора, в области длин волн от 285 до 300 нм должен иметь максимум при 288 нм.

3. Качественная реакция. Раствор 50 мг субстанции в 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной дает характерную реакцию на первичные ароматические амины.

Температура плавления. От 198 до 204 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность. 1 г субстанции нагревают при температуре 70 ºС с 50 мл воды в течение 5 мин, быстро охлаждают и фильтруют. На титрование 25 мл фильтрата должно пойти не более 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего).

Родственные соединения. Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – диметилформамид 20:2:1.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10,0 мл смеси спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % (9:1).

Раствор сравнения. 5 мг сульфаниламида растворяют в смеси спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % (9:1) и доводят той же смесью до 100,0 мл.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора

(100 мкг) и 10 мкл раствора сравнения (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают диметиламинобензальдегида спиртовым раствором.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции сульфаниламида, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции встряхивают в течение 3 мин со смесью 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 9,5 мл воды и фильтруют. 4 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 1 г субстанции встряхивают в течение 3 мин со смесью 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 19,5 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % в субстанции. 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 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 75 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и титруют нитритометрически. Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 31,03 мг сульфадиметоксина $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

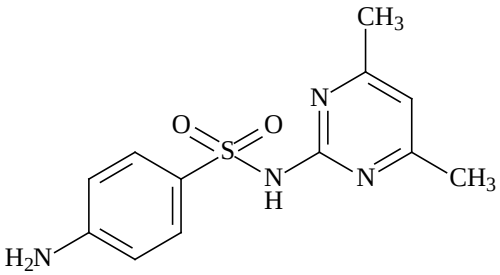
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Сульфадимидин **ФС.2.1.0181.18**

Сульфадимидин

Sulfadimidinum **Взамен ГФ X, ст. 642**

4-Амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)бензолсульфонамид



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ М.м. 278,33

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сульфадимидина $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или слегка желтоватый порошок.

Растворимость. Растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфадимидина.

2. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на ароматические первичные амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции взбалтывают с 3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в течение 1–2 мин и фильтруют; к фильтрату прибавляют 1 мл 10 % раствора меди(II) сульфата; должен образоваться осадок желтовато-зелёного цвета, быстро переходящий в коричневый (отличие от других сульфамидных препаратов).

4. Качественная реакция. К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл воды, 0,3 мл раствора окисленного нитропруссида натрия. При перемешивании смеси должно появиться фиолетовое окрашивание (отличие от других сульфамидных препаратов).

Температура плавления. От 197 до 200 °С (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность. 1 г субстанции взбалтывают с 50 мл воды свободной от углерода диоксида, нагревают на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 мин, быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 0,1 % спиртового раствора бромтимолового синего; появившееся желтое окрашивание должно перейти в голубое от прибавления не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

Буферный раствор. Раствор А: 6,0 мл уксусной кислоты разведенной 30 % доводят водой до 1,0 л. Раствор Б: 250 мл раствора аммиака доводят водой до 1,0 л. К раствору А прибавляют раствор Б до достижения pH 6,50±0,05.

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил—буферный раствор 10 : 90.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил—буферный раствор 50 : 50.

Смесь растворителей. 4 % раствор натрия гидроксида — ацетонитрил—вода 2,5 : 25 : 75.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 41,0 мл смеси растворителей и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения А. 5 мг стандартного образца примеси C и 5 мг стандартного образца примеси E помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 41,0 мл смеси растворителей и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФБ до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФБ до метки.

Раствор сравнения В. 20 мг стандартного образца сульфадимидина для идентификации пиков, содержащего примесь G, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 16,4 мл смеси растворителей и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание:
примесь C: *N*-(4-аминобензолсульфонил)гуанидин, CAS 57-67-0;
примесь D: 4-аминобензолсульфонамид, CAS 63-74-1;
примесь E: *N*-(4-аминобензолсульфонил)ацетамид, CAS 144-80-9;
примесь G: 4-амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-хлорбензолсульфонамид, PubChem 28528864 или 4-амино-*N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-хлорбензолсульфонамид, PubChem 115329478.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии (C8), 5 мкм;
Температура колонки	35 °C;
Скорость потока	1,3 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 241 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–25	100	0	Изократический
25–35	100→0	0→100	Линейный градиент
35–45	0	100	Изократический
45–50	0→100	100→0	Линейный градиент

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Идентификация примесей. Для идентификации пика примеси G используются хроматограммы раствора сравнения В и поставляемая со стандартным образцом сульфадимидина для идентификации примесей.

Относительное время удерживания соединений. Сульфадимидин – 1 (около 20 мин); примесь Е – около 0,13; примесь С – около 0,15; примесь D – около 0,2; примесь G – около 1,7.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора сравнения А *разрешение (R)* между пиками примесей Е и С должно быть не менее 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примесей С, D, G должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,05 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,03 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 1–2 мин с 20 мл воды и фильтруют. 4 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,04 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 20 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют 0,1 % раствор тропеолина ОО.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,83 мг сульфадимидина $C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

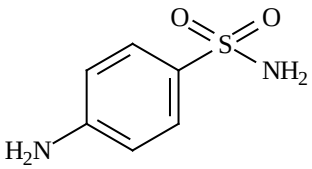
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

Сульфаниламид **ФС.2.1.0038.15**

Сульфаниламид

Sulfanilamidum

4-Аминобензолсульфонамид



$C_6H_8N_2O_2S$ М.м. 172,20

Содержит не менее 99,0 % сульфаниламида $C_6H_8N_2O_2S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне, хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

Подлинность

*1. ИК-спектр*ометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра сульфаниламида (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,0008 % раствора субстанции в натрия гидроксида растворе 0,01 М в области длин волн от 220 до 330 нм должен иметь максимум при 251 нм.

3. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,015 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 1 М в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимумы при 264 нм и 271 нм, минимумы при 241 нм и 268 нм и плечо в области от 257 до 261 нм.

4. Качественная реакция. 50 мг субстанции должны давать характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 164 до 167 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность. 0,8 г субстанции растворяют в 40 мл воды свободной от диоксида углерода при нагревании на водяной бане, быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего спиртового раствора 0,1 %; появившееся жёлтое окрашивание должно перейти в голубое при прибавлении не более 50 мкл натрия гидроксида раствора 0,05 М.

Органические примеси. 0,3 г субстанции растворяют при встряхивании в 5 мл серной кислоты концентрированной. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Аммиак водный—метанол—хлороформ 3:9:16.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл смеси спирт 96 %—аммиак водный 9:1.

Раствор сравнения. 0,25 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью спирт 96 %—аммиак водный 9:1 до метки. Срок годности раствора 7 сут.

Раствор стандартного образца сульфаниловой кислоты. 0,1 г сульфаниловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл,

растворяют в 70 мл смеси спирт 96 %—аммиак водный 9:1 и доводят объём раствора той же смесью растворителей до метки. Срок годности раствора – 7 сут.

0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора смесью спирт 96 % – аммиак водный 9:1 до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки (предварительно промытой ацетоном) в точку А наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, рядом в точку Б – 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения, а в точку В – по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфаниловой кислоты (100 мкг и 0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме В наблюдаются 2 четкие раздельные зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основной зоны адсорбции, допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции, которая по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1,0 г субстанции встряхивают с 20 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения 2 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Примечание. Разделы «Хлориды» и «Сульфаты» вводят при необходимости в зависимости от способа получения.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Нитритометрия» с использованием около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

При визуальной индикации конечной точки титрования в качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия нитрита раствора 0,1 М соответствует 17,22 мг сульфаниламида $C_6H_8N_2O_2S$.

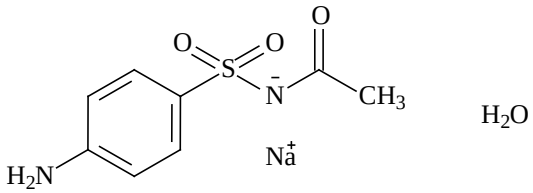
Хранение. В защищённом от света месте.

Сульфацетамид натрия **ФС.2.1.0182.18**

Сульфацетамид

Sulfacetamidum natricum **Взамен ГФ X, ст. 641**

Ацетил[(4-аминофенил)сульфонил]азанид натрия, моногидрат



$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ М.м. 254,24

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сульфацетамида натрия $C_8H_9N_2NaO_3S$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфацетамида натрия.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в буферном растворе в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 255 нм (с удельным показателем поглощения от 660 до 720).

Буферный раствор. Смешивают 82,4 мл динатрия гидрофосфата раствора 0,2 М и 17,6 мл лимонной кислоты раствора 0,1 М.

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на ароматические первичные амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

4. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 181 до 185 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 5 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 8,0 до 9,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения защищают от света и используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—метанол—вода 1:10:89.

Испытуемый раствор. Около 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 5,0 мг стандартного образца сульфацетамида натрия и около 5,0 мг примеси А растворяют в 1,0 мл ПФ.

Примечание:
примесь А: 4-аминобензолсульфонамид, CAS 63-74-1.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания пика сульфацетамида.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Сульфацетамид – 1 (около 5 мин); примесь А – около 0,5.

Пригодность хроматографической системы определяют. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и сульфацетамида должно быть не менее 5,0.

Поправочный коэффициент. Площадь пика примеси А умножается на 0,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют в 10 мл воды 0,2 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Растворяют в 10 мл воды 0,5 г субстанции.

Вода. От 6,0 % до 8,0 %.(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Около 1 г субстанции растворяют в 17,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл уксусной кислоты разведённой 30 %, взбалтывают в течение 5 мин и выпавший осадок отфильтровывают. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,23 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 23,62 мг безводного сульфацетамида натрия $C_8H_9N_2NaO_3S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Тальк **ФС.2.2.0017.15**

Тальк

Talcum

Силикат магния (4:3)

$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$

$H_2Mg_3O_{12}Si_4$ М.м. 379,27

Тальк может содержать различные количества связанных минералов: хлориты (гидратированный алюминия и магния силикат), магнезиты (магния карбонат), кальциты (кальция карбонат) и доломиты (кальция и магния карбонат).

Тальк из месторождений, содержащих связанные асбесты, не должен использоваться для фармацевтических целей. Изготовитель талька несет ответственность за подтверждение отсутствия в тальке асбестов (амфиболов, серпентинов, тремолитов).

Присутствие амфиболов и серпентинов может быть обнаружено методами ИК-спектрометрии (метод 1) или дифрактометрии рентгеновского излучения (метод 2). Если одним из этих методов обнаружено наличие в тальке амфиболов и/или серпентинов, то изучение специфических морфологических характеристик проводят с помощью оптической микроскопии (метод 3).

Метод 1. *ИК-спектрометрия*. Полоса поглощения в спектре субстанции в слое калия бромида при 758 $см^{-1}$ при расширении масштаба спектра свидетельствует о присутствии в тальке тремолита или хлорита. Если после прокаливания образца при температуре 850 °С в течение 30 мин эта

полоса поглощения не исчезает, то в тальке присутствует тремолит. Любая полоса поглощения или плечо в спектре талька в области от 650 до 600 $см^{-1}$, обнаруживаемые после расширения масштаба спектра, свидетельствует о присутствии в нем серпентинов.

Метод 2. *Дифрактометрия рентгеновского излучения*. Для определения асбестов в тальке используют следующие условия получения дифрактограммы:

– Cu Kα монохроматическое излучение в режиме 40 кВ, 24 – 30 мА;

– входная щель 1°;

– щель детектора 0,2°;

– скорость углового сканирования 1/10° 2θ/мин;

– диапазон сканирования 10 − 13° и 24 − 26° 2θ;

– образец не ориентирован.

Образец помещают в держатель, разглаживают поверхность, накрывают полированным стеклянным предметным стеклом для микроскопии и регистрируют дифрактограмму.

Присутствие амфиболов определяют по наличию на дифрактограмме пиков в диапазоне (10,5 ± 0,1)° 2θ, а присутствие серпентинов – по наличию пиков в диапазоне от (24,3 ± 0,1)° 2θ до (12,1 ± 0,1)° 2θ.

Метод 3. *Микроскопия*. Если одним из методов 1 и 2 обнаружено наличие в тальке амфиболов и/или серпентинов, то дальнейшее исследование проводят методом оптической микроскопии для определения характеристик асбестов.

Следующие признаки служат доказательством наличия асбестов:

– для волокон длиной более 5 мкм отношения длины и ширины находятся в пределах от 20:1 до 100:1 или более;

– способность расщепляться на очень тонкие волокна;

и, если имеются, 2 из 4 указанных ниже признаков:

– параллельные волокна собраны в пучки;

– пучки волокон имеют ворсистые концы;

– волокна находятся в виде тонких игл;

– наблюдаются матовые массы отдельных волокон и/или волокон с изгибом.

Описание. Белый или почти белый легкий однородный порошок, жирный и скользкий на ощупь без твердых крупинок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, спирте 96 %, разбавленных растворах кислот и щелочей.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ должен иметь полосы поглощения при волновых числах 3677, 1018 и 669 $см^{-1}$.

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции сплавляют при температуре от 850 до 900 °С в платиновом тигле со смесью, состоящей из 0,2 г натрия карбоната безводного и 2 г калия карбоната. Сплаву дают остыть и переносят в выпарительную чашку при помощи 50 мл горячей воды. К сплаву осторожно прибавляют хлористоводородную кислоту разведённую 10 % до прекращения выделения пузырьков, затем прибавляют еще 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 10 %. Полученный раствор упаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 20 мл воды, доводят до кипения и фильтруют через бумажный фильтр.

К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл аммиака раствора 10 %, 1 мл аммония хлорида раствора 10,7 % и фильтруют. При прибавлении к полученному фильтрату 1 мл динатрия гидрофосфата раствора 9 % образуется белый кристаллический осадок (магний).

3. Качественная реакция. Осадок на фильтре помещают в платиновый тигель, прибавляют 10 мг натрия фторида и 0,2 мл серной кислоты концентрированной, накрывают тигель прозрачной плоской крышкой из пластика, на которую с внутренней стороны помещают каплю воды, и

осторожно нагревают; вокруг капли образуется белое кольцо (кремний).

Вещества, растворимые в воде. Не более 0,2 %.

К 10 г субстанции прибавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения раствор фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки. 25 мл фильтрата выпаривают досуха, осадок высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 1 ч и взвешивают. Масса остатка не должна превышать 10 мг.

Кислотность. К 2,5 г субстанции прибавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения раствор фильтруют под вакуумом. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора 0,04 %; при прибавлении не более 0,4 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М должно появиться зелЁное окрашивание.

К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина раствора 1 %; при прибавлении не более 0,3 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М должно появиться розовое окрашивание.

Свинец. Не более 0,001 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл). В соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы».

Эталонные растворы свинец-иона для построения калибровочного графика (0,50; 0,75; 1,00; и 1,25 мкг/мл). 10, 15, 20 и 25 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, содержащие по 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М, и доводят объёмы растворов водой до метки. Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. 10,0 г субстанции помещают в коническую колбу из термостойкого стекла, постепенно прибавляют при перемешивании

50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М и нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения и отстаивания раствор фильтруют через бумажный фильтр, собирая фильтрат в мерную колбу вместимостью 100 мл. Осадок промывают водой 3 раза порциями по 10 мл, затем 15 мл горячей воды. После охлаждения доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют поглощение эталонных и испытуемого растворов при длине волны 217,0 нм, используя воздушно-ацетиленовое пламя и лампу с полым свинцовым катодом в качестве источника излучения. Концентрацию свинца в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по эталонным растворам свинец-иона.

Железо. Не более 0,25 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Стандартный раствор железо(III)-иона (250 мкг/мл). 4,840 г железа(III) хлорида гексагидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 50 мл хлористоводородной кислоты 25%, растворяют и доводят объём раствора той же кислотой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Эталонные растворы железо(III)-иона для построения калибровочного графика (5,0; 6,25; 7,5 и 10,0 мкг/мл). 2,0; 2,5; 3,0 и 4,0 мл стандартного раствора железо(III)-иона (250 мкг/мл) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, содержащие по 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М и доводят объёмы растворов водой до метки. Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. 2,5 мл испытуемого раствора, приготовленного для испытания на свинец, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 50 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют поглощение эталонных и испытуемого растворов при длине

волны 248,3 нм, используя воздушно-ацетиленовое пламя, лампу с полым железным катодом в качестве источника излучения и дейтериевую лампу для коррекции. Концентрацию железа в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по эталонным растворам железо(III)-иона.

Кальций. Не более 0,90 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Раствор лантана(III) хлорида. К 58,65 г лантана(III) оксида медленно и осторожно прибавляют 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и нагревают до кипения. Затем раствор охлаждают и доводят объём раствора водой до 1 л.

Стандартный раствор кальций-иона (100 мкг/мл). 2,769 г кальция хлорида безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в хлористоводородной кислоте разведенной 7,3 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Эталонные растворы кальций-иона для построения калибровочного графика (1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 мкг/мл). 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 мл стандартного раствора кальций-иона (100 мкг/мл) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, содержащие по 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 10 мл раствора лантана(III) хлорида и доводят объёмы растворов водой до метки. Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции помещают в тефлоновую чашку, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 5 мл азотной кислоты, свободной от свинца, 5 мл хлорной кислоты и осторожно перемешивают. Затем прибавляют 35 мл фтористоводородной кислоты и медленно выпаривают досуха. К остатку прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, накрывают чашку часовым стеклом и нагревают до кипения. После охлаждения часовое стекло

и чашку промывают водой, сливая полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки (раствор А). 5,0 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл раствора лантана(III) хлорида и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют поглощение эталонных и испытуемого растворов при длине волны 422,7 нм, используя пламя закись азота – ацетилен и лампу с полым кальциевым катодом в качестве источника излучения. Концентрацию кальция в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по эталонным растворам кальций-иона.

Магний. От 17,0 до 19,5 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Раствор лантана(III) хлорида. См. раздел «Кальций».

Стандартный раствор магний-иона (10 мкг/мл). 8,365 г магния хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в хлористоводородной кислоте разведенной 7,3 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартные растворы магний-иона для построения калибровочного графика (0,25; 0,3; 0,4 и 0,5 мкг/мл). 2,5; 3,0; 4,0 и 5,0 мл стандартного раствора магний-иона (10 мкг/мл) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, содержащие по 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 10 мл раствора лантана(III) хлорида и доводят объёмы растворов водой до метки. Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. 0,5 мл раствора А, приготовленного в испытании «Кальций», помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 4,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл раствора

лантана(III) хлорида и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют поглощение эталонных и испытуемого растворов при длине волны 285,2 нм, используя воздушно-ацетиленовое пламя и лампу с полым магниевым катодом в качестве источника излучения. Концентрацию магния в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по эталонным растворам магний-иона.

Алюминий. Не более 2,0 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Раствор цезия хлорида. 25,34 г цезия хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор алюминий-иона (100 мкг/мл). В соответствии с ОФС «Алюминий».

Стандартные растворы алюминий-иона для построения калибровочного графика (5,0; 10,0; 15,0 и 20,0 мкг/мл). 5,0; 10,0; 15,0 и 20,0 мл стандартного раствора алюминий-иона (100 мкг/мл) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, содержащие по 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 10 мл раствора цезия хлорида и доводят объёмы растворов водой до метки. Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. 5,0 мл раствора А, приготовленного в испытании «Кальций», помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл раствора цезия хлорида и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют поглощение эталонных и испытуемого растворов при длине волны 309,3 нм, используя пламя закись азота – ацетилен и лампу с полым алюминиевым катодом в качестве источника излучения. Концентрацию алюминия в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по эталонным растворам алюминий-иона.

Сернистые соединения. 0,6 г субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют 100 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, накрывают колбу свинцово-ацетатной бумагой и кипятят в течение 1 ч; бумага не должна темнеть.

Мышьяк. Не более 0,0005 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Мышьяк». 1,5 г субстанции помещают в стакан, смачивают 3 мл спирта 96 %, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 20 мл воды, нагревают на водяной бане при температуре от 40 до 50 °С в течение 15 мин и фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 100 мл. Стакан и фильтр с остатком промывают горячей водой, собирая промывные воды в мерную колбу. После охлаждения доводят объём раствора водой до метки. Для определения используют 6,7 мл полученного раствора.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 7,0 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в фарфоровый тигель, постепенно нагревают и прокаливают при температуре 1050-1100 °С до постоянной массы.

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

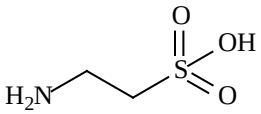
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Таурин **ФС.2.1.0039.15**

Таурин

Taurinum

2-Аминоэтансульфоновая кислота



$C_2H_7NO_3S$ М.м. 125,15

Содержит не менее 99,0 % таурина $C_2H_7NO_3S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде и хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, практически нерастворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца таурина.

2. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору прибавляют 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 0,06 мл 1 % раствора фенолфталеина; должно появиться малиновое окрашивание, исчезающее при прибавлении к раствору 1 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции помещают в тигель, растворяют в 1 мл окислительной смеси, содержащей 0,5 г калия нитрата в 25 мл азотной кислоты концентрированной, и озоляют сначала на электрической плитке до прекращения выделения паров, затем в муфельной печи при температуре 600 °С до получения белого остатка. К остатку прибавляют 2 мл воды. Содержимое тигля переносят в пробирку, к полученному раствору прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; должен образоваться белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,4 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,8 до 6,0 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Спирт 96 %—хлороформ—аммиак водный—вода 6:2:0,5:1,5.

Испытуемый раствор А. 0,4 г субстанции растворяют в 100 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

Испытуемый раствор Б. 50 мл раствора *А* помещают в колбу вместимостью 100 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры.

Растворы сравнения. 40 мг этаноламина растворяют в 100 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

2,0 мл, 1,0 мл и 0,5 мл полученного раствора доводят до 100 мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (растворы сравнения 1, 2 и 3 соответственно).

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (40 мкг) испытуемого раствора А, 10 мкл (0,04 мкг) раствора сравнения 2, 10 мкл (0,02 мкг) раствора сравнения 3, 10 мкл (40 мкг) испытуемого раствора Б и 10 мкл (0,08 мкг) раствора сравнения 1. Для проверки пригодности хроматографической системы в одну точку наносят 10 мкл (40 мкг) испытуемого раствора А и 10 мкл (0,08 мкг) раствора сравнения 1. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают спиртовым раствором нингидрина и выдерживают в сушильном шкафу в течение 2 мин при температуре 105 – 110 °С. Пластинку охлаждают и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения 3 (0,02 мкг) четко видна зона адсорбции. На хроматограмме смеси для проверки пригодности хроматографической системы должны быть зоны адсорбции этаноламина и таурина.

На хроматограмме испытуемого раствора А, помимо основной зоны адсорбции, допускается наличие дополнительной зоны адсорбции, которая по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 2 (0,04 мкг, не более 0,1 %).

На хроматограмме испытуемого раствора Б, помимо основной зоны адсорбции, допускается наличие дополнительной зоны адсорбции, которая по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 1 (0,08 мкг, не более 0,2 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,2 % (ОФС Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре от 70 до 80 °С.

Хлориды. Не более 0,005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Хлориды», используя раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

Сульфаты. Не более 0,025 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Железо. Не более 0,003 % (ОФС «Железо»). Для определения используют зольный остаток субстанции. 1,0 г субстанции помещают в тигель, нагревают на плитке до получения черного остатка, затем прокаливают в муфельной печи при температуре от 700 до 750 °С в течение 30 мин.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,58 ЕЭ на 1 мг таурина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 40 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 10 раз.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 5 мл формалина и титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М

до появления слабо-розового окрашивания (индикатор – 1 капля фенолфталеина раствора 1 %) или определяют точку эквивалентности потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

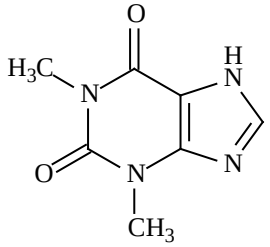
1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М соответствует 12,51 мг таурина $C_2H_7NO_3S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Теофиллин	**ФС.2.1.0183.18**
Теофиллин	
Theophyllinum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0279-07**

1,3-Диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)дион



$C_7H_8N_4O_2$ М. м. 180,16

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % теофиллина $C_7H_8N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно или мало растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК- спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца теофиллина или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 270 нм.

3. Качественная реакция. К 50 мг субстанции прибавляют 0,1 мл водорода пероксида и 0,3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смешивают с 0,1 мл раствора аммиака; должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

Температура плавления. От 270 до 274 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 100–105 °С до постоянной массы.

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – раствор натрия ацетата 1,36 г/л в 0,5 % о/о растворе уксусной кислоты ледяной 7:93.

Испытуемый раствор. Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл ПФ и доводят тем же растворителем до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца теобромина (CAS 83-67-0) растворяют в ПФ, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят объем ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель (С18), 7 мкм;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 272 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

Относительные времена удерживания соединений. Теофиллин – 1 (около 6 мин); теобромин – около 0,6.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1%);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика теофиллина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 1,5 г растёртой в порошок субстанции встряхивают в течение 1 мин с 30 мл горячей воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 100 мл воды, охлаждают, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания (индикатор – 1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг теофиллина $C_7H_8N_4O_2$.

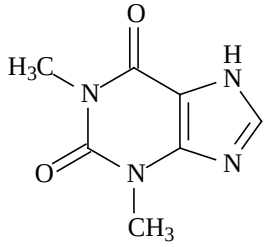
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Теофиллин моногидрат **ФС.2.1.0184.18**

Теофиллин

Theophyllinum monohydricum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0279-07**

1,3-Диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)диона моногидрат



H_2O

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ М. м. 198,18

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % теофиллина $C_7H_8N_4O_2$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно или мало растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца теофиллина или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 270 нм.

3. Качественная реакция. К 50 мг субстанции прибавляют 0,1 мл водорода пероксида и 0,3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смешивают с 0,1 мл раствора аммиака; должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

Температура плавления. От 270 до 274 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 100–105 °С до постоянной массы.

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

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – раствор натрия ацетата 1,36 г/л в 0,5 % о/о растворе уксусной кислоты ледяной 7:93.

Испытуемый раствор. Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл ПФ и доводят тем же растворителем до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца теобромина (CAS 83-67-0) растворяют в ПФ, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят объем ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель (С18), 7 мкм;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 272 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография».

Относительные времена удерживания соединений. Теофиллин – 1 (около 6 мин); теобромин – около 0,6.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1%);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика теофиллина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 1,5 г растёртой в порошок субстанции встряхивают в течение 1 мин с 30 мл горячей воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Вода. Не менее 8,0 % и не более 9,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

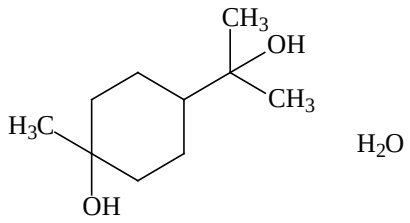
Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 100 мл воды, охлаждают, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания (индикатор – 1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг теофиллина безводного $C_7H_8N_4O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 ^oC.

Терпингидрат	**ФС.2.1.0185.18**
Терпингидрат	
Terpini hydras	**Взамен ГФ X, ст. 659**

4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ол моногидрат



$C_{10}H_{20}O_2 \cdot H_2O$ М.м. 190,28

Содержит не менее 98,0 % и не более 100,5 % терпина $C_{10}H_{20}O_2$ в пересчете на безводное вещество.

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

*На воздухе выветривается. Допускается наличие слабого запаха.

Растворимость. Растворим в 96 % спирте, легко растворим в кипящем 96 % спирте, мало растворим в воде и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца терпингидрата.

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 5 капель железа(III) хлорида спиртового раствора 3 % и

осторожно выпаривают досуха; в различных местах чашки одновременно появляется карминово-красное, фиолетовое или зелёное окрашивание. При прибавлении к охлажденному остатку бензола, последний должен окраситься в синий цвет.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл кипящей воды. К горячему раствору осторожно прибавляют несколько капель концентрированной серной кислоты. Раствор должен помутнеть и появиться характерный запах терпинеола.

Температура плавления. От 115 до 117 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

Примечание. Для определения температуры плавления необходимо нагреть прибор до 110° С и, внеся в него капилляр, продолжать нагревание со скоростью подъема температуры 4–6° С в минуту.

Кислотность или щёлочность. 0,4 г субстанции помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 40 мл воды и кипятят до полного растворения субстанции. К охлажденному раствору прибавляют 2 капли 0,1 % спиртового раствора бромтимолового синего; должно появиться зелёное окрашивание, изменяющееся от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М хлористоводородной кислоты.

Вода. От 9,0 % до 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Остаточный скипидар. Около 25 г субстанции помещают в выпарительную чашку вместимостью 100 мл и оставляют на воздухе. Через 15 мин не должно ощущаться запаха скипидара.

Сульфаты. Не более 0,04 %. 0,5 г субстанции взбалтывают в 20 мл воды в течение 20 мин, раствор фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (ОФС «Сульфаты», метод 1).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Около 0,5 г (точная навеска) бифенила помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют около 15 мл хлороформа, встряхивают до полного растворения осадка и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Около 0,17 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл этанола и перемешивают до полного растворения. Прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора до метки хлороформом.

Раствор сравнения. Около 0,17 г (точная навеска) стандартного образца терпингидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл этанола и перемешивают до полного растворения. Прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора до метки хлороформом.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 1,2 м × 3,5 мм;	
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 6 % поли(диметил)силоксаном;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ-носитель	азот;	
Объем пробы	1 мкл;	
Температура	колонка	120 °С
	инжектор	260 °С
	детектор	260 °С

Скорость потока газа-носителя устанавливают таким образом, чтобы обеспечить время удерживания терпина и бифенила 7 и 11 мин, соответственно.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если:

– *разрешение (R)* между пиками терпина и бифенила на хроматограмме раствора сравнения не менее 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков, рассчитанное по 5 последовательным хроматограммам раствора сравнения, не более 2,0 %.

Содержание терпина $C_{10}H_{20}O_2$ в пересчете на безводное вещество в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1/S_{ст1} \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0/S_{ст0} \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика терпина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_{ст1}$ площадь пика бифенила на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика терпина на хроматограмме раствора сравнения;

$S_{ст0}$ площадь пика бифенила на хроматограмме раствора сравнения;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца терпингидрата, г;

W – содержание воды в субстанции, %;

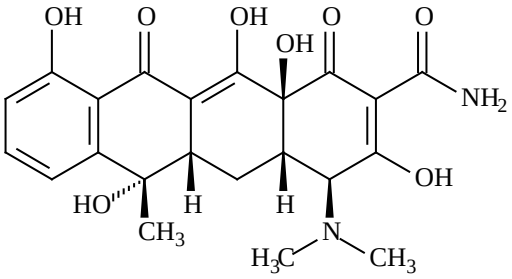
P – содержание терпина в стандартном образце, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

Тетрациклин	**ФС.2.1.0186.18**
Тетрациклин	
Tetracyclinum	**Взамен ГФ X, ст. 664**

(4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,2a*S*)-3,6,10,12,12a-Пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид



$C_{22}H_{24}N_2O_8$ М. м. 444,4

Содержит не менее 88,0 % и не более 102,0 % тетрациклина $C_{22}H_{24}N_2O_8$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Жёлтый кристаллический порошок.

*Гигроскопичен. При хранении на свету темнеет.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография. (ОФС «Тонкослойная хроматография»)

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—щавелевой кислоты раствор 6,3 %, доведённый до pH 2±0,1 аммиака раствором концентрированным 20:20:60.

Испытуемый раствор. Растворяют 5,0 мг субстанции в 10,0 мл метанола.

Стандартный раствор А. Растворяют 5,0 мг стандартного образца тетрациклина гидрохлорида в 10,0 мл метанола.

Стандартный раствор Б. Растворяют 5,0 мг стандартного образца тетрациклина гидрохлорида, 5,0 мг демеклоциклина гидрохлорида и 5 мг окситетрациклина гидрохлорида в 10,0 мл метанола.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, стандартного раствора А и стандартного раствора Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора Б должны наблюдаться три четко разделенных зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и совокупности интенсивности поглощения и величины должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме стандартного раствора А.

2. Качественная реакция. К 50 мг субстанции прибавляют 2,0 мл серной кислоты концентрированной; появляется фиолетовое окрашивание, прибавляют 1 мл воды; окраска становится тёмно-жёлтой; при добавлении 1 капли железа(III) хлорида раствора 3 % окраска переходит в коричневую или красно-коричневую.

3. Качественная реакция. Растворяют 10,0 мг субстанции в смеси 1,0 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и 5,0 мл воды, свободной от диоксида водорода. Встряхивают и прибавляют 1,0 мл серебра нитрата раствор 1,7 %. Опалесценция полученного раствора не должна превышать таковую смеси 1,0 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и 5,0 мл воды, свободной от диоксида водорода и 1 мл серебра нитрата раствор 1,7 %.

Удельное вращение от –260 до –280 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Поляриметрия»).

Удельный показатель поглощения. От 380 до 410 при длине волны 380 нм в пересчете на сухое вещество. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 2,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 75 мл воды, 5,0 мл гидроксида натрия раствора 5 М и доводят объём раствора водой до метки. Измерение проводят точно через 6 мин после добавления раствора гидроксида натрия (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 3,0 до 7,0 (1 % суспензия, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Подвижная фаза (ПФ). В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 80,0 г 2-метил-2-пропанола, прибавляют 200 мл воды, свободной от диоксида углерода, 100 мл дикалия гидрофосфата раствора 3,5 %, доведенного до pH 9,0 фосфорной кислотой разведенной 10 %, 200 мл тетрабутиламмония гидросульфата раствора 1 %, доведенного до pH 9,0 натрия гидроксида раствором 8,5 % и 10 мл натрия эдетата раствора 4 %, доведенного до pH 9,0 натрия гидроксида раствором 8,5 %. Доводят объём раствора до метки водой, свободной от диоксида углерода.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор А. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25,0 мг стандартного образца тетрациклина гидрохлорида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор Б. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг стандартного образца 4-эпитетрациклина гидрохлорида (гидрохлорид примеси А), растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор В. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца ангидротетрациклина гидрохлорида (гидрохлорид примеси С), растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор Г. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца 4-эпиангидротетрациклина гидрохлорида (гидрохлорид примеси D), растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А, 2,0 мл стандартного раствора Б и 5,0 мл стандартного раствора Г, доводят объём полученного раствора до метки хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 40,0 мл стандартного раствора Б, 20,0 мл стандартного раствора В и 5,0 мл стандартного раствора Г, доводят объём полученного раствора до метки хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М.

Раствор сравнения В. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора В и доводят объём раствора до метки хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М.

Примечание:

примесь А: (4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,2a*S*)-3,6,10,12,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 79-85-6;

примесь В: (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,2a*S*)-2-ацетил-3,4a,6,10,12,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-4a,5a,6,12a-тетрагидротетрацен-1,11(4*H*,5*H*)-дион, CAS 6542-44-5;

примесь С: (4*S*,4a*S*,12a*S*)-3,10,11,12a-тетрагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 1665-56-1;

примесь D: (4*R*,4a*S*,12a*S*)-3,10,11,12a-тетрагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS7518-17-4.

Хроматографические условия

Колонка	25,0×4,6 см, сополимер стирол-дивинилбензола, 8 мкм;
Температура колонки	60 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В.

Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями.

На хроматограмме раствора сравнения А:

– *разрешение (R)* между пиками примеси А (первый пик) и тетрациклина (второй пик) должно быть не менее 2,5;

– *разрешение (R)* между пиками тетрациклина и примеси D (третий пик) должно быть не менее 8,0;

– фактор асимметрии пика (A_S) тетрациклина должен быть не более 1,25.

На хроматограмме раствора сравнения В *отношение сигнал/шум (S/N)* для основного пика должно быть не менее 3.

При необходимости корректируют концентрацию 2-метил-2-пропанола в ПФ.

Для идентификации примесей А и D используют хроматограмму раствора сравнения А: порядок выхода компонентов: примесь А, тетрациклин, примесь D. Примесь С – присутствует на хроматограмме раствора сравнения Б и отсутствует на хроматограмме раствора сравнения А. Примесь В выходит на "хвосте" пика тетрациклина.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна быть более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 5,0 %);

– площадь пика примеси В не должна быть более 0,4 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 2,0 %);

– площадь пика примеси С не должна быть более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси D не должна быть более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 13 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2 (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2).

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

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота»

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор А.

Содержание тетрациклина $C_{22}H_{24}N_2O_8$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 0{,}9241 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 92{,}41}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика тетрациклина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика тетрациклина на хроматограмме стандартного раствора А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца тетрациклина гидрохлорида, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце тетрациклина гидрохлорида, %.

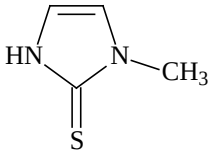
0,9241 – коэффициент пересчёта тетрациклина гидрохлорида в тетрациклин.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

* Приводится для информации.

Тиамазол	**ФС.2.1.0187.18**
Тиамазол	
Thiamazolum	**Взамен ГФ X, ст. 392**

1-Метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-тион



$C_4H_6N_2S$ М.м. 114,17

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % тиамазола $C_4H_6N_2S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или светло-коричневый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и хлороформе, растворим или легко растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиамазола.

2. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл 2 % раствора серебра нитрата; должен образоваться белый осадок, нерастворимый в воде и в избытке азотной кислоты.

3. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и взбалтывают. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл 1 % раствора натрия нитропруссида; через несколько минут должно появиться желтое окрашивание, переходящее в зеленое, которое от прибавления 1 мл уксусной кислоты переходит в светло-синее.

Температура плавления. От 143 до 147 °С (ОФС «Температура плавления»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г субстанции, растворяют в хлороформе и доводят объем раствора хлороформом до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят хлороформом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора доводят хлороформом до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 5,0 мг стандартных образцов примесей А, В и С, растворяют в хлороформе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора доводят хлороформом до метки.

Примечание.
примесь А: *N*-метил-2,2-диметоксиэтанамин, CAS 122-07-6;
примесь В: 1-метил-1*H*-имидазол, CAS 616-47-7;
примесь С: 1-метил-2-(метилсульфанил)-1*H*-имидазол, CAS 14486-52-3.

Хроматографические условия

Колонка	плавленый кварц 30 м × 0,25 мм;
Неподвижная фаза	поли(диметил)(дифенил)силоксан со специальной деактивацией для оснований (толщина слоя 0,5 мкм);
Газ носитель	гелий для хроматографии;
Скорость потока	1,5 мл/мин

Деление потока	3:20;		
Детектор	Пламенно-ионизационный		
Объем пробы	1 мкл		
Температура колонки		Время, мин	Температура, °С
		0–2	100
		2–7	100→250
		7–22	250
Температура инжектора			150
Температура детектора			250

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Идентификация примесей. Для идентификации примесей используется хроматограмма раствора сравнения Б.

Относительное время удерживания соединений. Тиамазол – 1 (около 6,5 мин); примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,7.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение (R)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь каждого пика примесей А, В и С не должна быть более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,02 %).

***Хлориды.** Не более 0,02% (ОФС «Хлориды»). 0,1 г препарата осторожно сжигают и прокаливают. Остаток растворяют в 10 мл воды и фильтруют в пробирку. Фильтрат должен выдерживать испытание на хлориды.

***Сульфаты.** 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Полученный раствор не должен давать реакции на сульфаты.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии .

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды, прибавляют 15,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и взбалтывают. Прибавляют 30,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 % раствор бромтимолового синего – до перехода краски в неисчезающее зеленое окрашивание.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 11,42 мг тиамазола $C_4H_6N_2S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, предохраняющей от действия света.

*Показатели определяются в зависимости от технологии получения.

Тиамазол, таблетки **ФС.3.1.0096.18**

Тиамазол, таблетки

Thiamazoli tabulettae **Взамен ГФ X, ст. 393**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тиамазол, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тиамазола $C_4H_6N_2S$.

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн («Растворение»).

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и окраске должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А («Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 50 мг тиамазола, смешивают с 25 мл горячего спирта 95 %,

перемешивают в течение 20 мин, фильтруют и выпаривают на водяной бане досуха. Растворяют остаток в 10 мл воды и при необходимости фильтруют (*испытуемый раствор*).

К 4 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и взбалтывают. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл 1 % раствора натрия нитропруссида; через несколько минут должно появиться желтое окрашивание, переходящее в зеленое, которое от прибавления 1 мл уксусной кислоты переходит в светло-синее.

4. Качественная реакция. К 2 мл испытуемого раствора, полученного в предыдущем испытании, прибавляют 0,1 мл 2 % раствора серебра нитрата; должен образоваться белый осадок, нерастворимый в воде и в избытке азотной кислоты.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объем среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат дополнительно разводят средой растворения до концентрации тиамазола около 0,004 мг/мл.

Стандартный раствор 1. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тиамазола помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор. 1,0 мл стандартного раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество тиамазола, перешедшее в раствор, в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 500 \cdot F \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 200 \cdot 25} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца тиамазола, мг;
P – содержание тиамазола в стандартном образце тиамазола, %;
L – заявленное количество тиамазола в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) тиамазола $C_4H_6N_2S$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Толуол – 2-пропанол – аммиак водный 70:29:1.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,125 г тиамазола, взбалтывают с 15 мл этилацетата в течение 30 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл и фильтруют.

Раствор сравнения А. 50 мг стандартного образца тиамазола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл этилацетата и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 0,5 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора этилацетатом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения А (100 мкг) и раствора сравнения Б (2 мкг), 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в вытяжном шкафу на воздухе до удаления следов растворителей и помещают в камеру, насыщенную парами йода, или опрыскивают реактивом йодплатината.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения А (100 мкг) основная зона адсорбции имеет величину Rf около 0,6 и на хроматограмме раствора сравнения Б (0,5 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие дополнительных зон адсорбции, каждое из которых по интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, не должно превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (2 мкг) (не более 2,0 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды и перемешивают на механической мешалке до полного распада таблетки. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости

полученный раствор дополнительно разводят водой до концентрации тиамазола около 0,005 мг/мл.

Содержание тиамазола $C_4H_6N_2S$ в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 100 \cdot F}{A_0 \cdot 200 \cdot 20 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 40}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца тиамазола, мг;
P – содержание тиамазола в стандартном образце тиамазола, %;
L – заявленное количество тиамазола в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС "Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях").

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 5 мг тиамазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды и перемешивают на механической мешалке в течение 30 мин. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. 1,0 мл стандартного раствора 1 («Растворение») помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание тиамазола $C_4H_6N_2S$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 100 \cdot 10 \cdot G}{A_0 \cdot 200 \cdot 20 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 4}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
a_0 – навеска стандартного образца тиамазола, мг;
P – содержание тиамазола в стандартном образце тиамазола, %;
G – средняя масса одной таблетки, мг;
L – заявленное количество тиамазола в одной таблетке, мг.

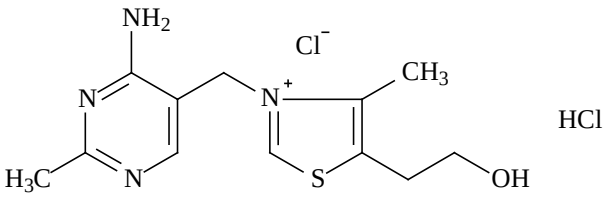
Хранение. В защищенном от света месте.

Тиамина гидрохлорид **ФС.2.1.0188.18**

Тиамин

Thiamini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0280-07**

3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ий хлорида гидрохлорид (1:1)



$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ М.м. 337,27

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % тиамина гидрохлорида $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиамина гидрохлорида или рисунку спектра тиамина гидрохлорида (Приложение).

Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанцию и стандартный образец (в случае сравнения со спектром стандартного образца) раздельно растворяют в воде, упаривают досуха и вновь регистрируют спектры полученных образцов.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,0025 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 237 нм и 262 нм.

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

***Прозрачность раствора**. Раствор 1,25 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 или GY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 2,7 до 3,4 (2,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Раствор А. Ацетонитрил – метанол 2:3.

Раствор Б. 0,005 М раствор натрия октансульфоната в уксусной кислоте, разведённой водой 1:100.

Подвижная фаза: Раствор А – раствор Б 40:60.

Раствор внутреннего стандарта. Около 200 мг (точная навеска) метилбензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 20,0 мл полученного раствора и 5,0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,75 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют растворы сравнения А и Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *разрешение* (*R*) между пиками тиамина и метилбензоата должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии* пика (A_S) тиамина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* отношений площади пика тиамина к площади пика метилбензоата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиамина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

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

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Вода. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые 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 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 50 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 1000 раз для ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и сразу титруют при интенсивном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты. Титрование выполняют в течение 2 мин.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

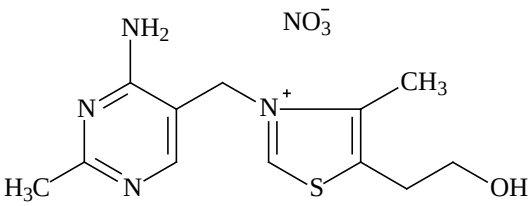
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,86 мг тиамина гидрохлорида $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Тиамина нитрат	**ФС.2.1.0189.18**
Тиамин	
Thiamini nitras	**Вводится впервые**

3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ий нитрат



$C_{12}H_{17}N_5O_4S$ М.м. 327,36

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % тиамина нитрата $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы без запаха или с легким характерным запахом.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиамина нитрата.

2. Качественная реакция. К 1 мл 2 % раствора субстанции прибавляют 0,5 мл калия феррицианида раствора 10 % и 5 мл 2-бутанола. При облучении

ультрафиолетовым светом сверху на поверхности раствора при определённом угле к лучам наблюдается выраженная синяя флуоресценция, исчезающая при подкислении раствора и возвращающаяся при его подщелачивании.

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

***Прозрачность раствора**. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,7 до 7,6 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Раствор А. Ацетонитрил—метанол 2:3.

Раствор Б. 0,005 М раствор натрия октансульфоната в уксусной кислоте, разведённой водой 1:100.

Подвижная фаза (ПФ): Раствор А—раствор Б 40:60.

Раствор внутреннего стандарта. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,200 г метилбензоата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,1 г 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 ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг стандартного образца тиамина нитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В

мерную колбу вместимостью 50,0 мл помещают 20,0 мл полученного раствора, 5,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15,0×0,4 см, октадецилсиликагель (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,75 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками тиамина и метилбензоата должно быть не менее 4,0;

– *фактор асимметрии* пика (A_S) тиамина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* отношений площади пика тиамина к площади пика метилбензоата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиамина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 50 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 1000 раз для ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и сразу титруют при интенсивном перемешивании 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 16,37 мг тиамина нитрата $C_{12}H_{17}N_5O_4S$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

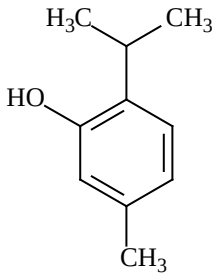
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Тимол **ФС.2.1.0040.15**

Тимол

Thymolum

5-Метил-2-(пропан-2-ил)фенол



$C_{10}H_{14}O$ М.м. 150,22

Содержит не менее 99,0 % тимола $C_{10}H_{14}O$.

Описание. Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом.

Растворимость. Очень легко растворим в спирте 96 %, легко растворим в хлороформе, жирных маслах, натрия гидроксида растворе 10 %, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. ИК-спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тимола.

2. Качественная реакция. 5 мг субстанции растворяют в 1 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 0,3 мл серной кислоты концентрированной и 50 мкл азотной кислоты концентрированной; в отражённом свете должно

наблюдаться сине-зелёное окрашивание, в проходящем свете – тёмно-красное.

3. Качественная реакция. 0,2 г субстанции нагревают на водяной бане с 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида раствора 10 %; образуется бесцветный прозрачный раствор, приобретающий при дальнейшем нагревании желтовато-розовое окрашивание. К подогретому раствору прибавляют 0,10–0,15 мл хлороформа и взбалтывают; должно появиться красно-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. От 48 до 52 °С (ОФС «Температура плавления», капиллярный метод, без предварительного высушивания).

Кислотность. 1 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, нагревают до полного растворения, охлаждают и перемешивают в течение 1 мин. Затем прибавляют 1-2 кристалла субстанции для начала кристаллизации, перемешивают в течение 1 мин и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 50 мкл 0,05 % раствора метилового красного и 0,05 мл натрия гидроксида 0,01 М раствора; должно появиться жёлтое окрашивание.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС "Газовая хроматография").

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор сравнения В. 5,0 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Хроматографические условия

Колонка	из нержавеющей стали, 300 × 0,3 см, 15 % полиэтиленгликоль 20 000 на кальцинированном кизельгуре, промытом хлористоводородной кислотой, 0,16–0,20 мм (95–70 меш);	
Газ-носитель	гелий, 30 мл/мин;	
Температура колонки	Время, мин	Температура
	0–2	80 °С
	2–17	80→200 °С (8 °С/мин)
	17–32	200 °С
Температура детектора	210 °С;	
Температура испарителя	210 °С;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Скорость водорода	30 мл/мин;	
Скорость воздуха	300 мл/мин;	
Объём пробы	0,4 мкл.	

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В не менее 3 раз.

Пригодность хроматографической системы.

– На хроматограмме испытуемого раствора *фактор асимметрии* пика тимола должен быть не более 1,2;

– на хроматограмме раствора сравнения Б *отношение сигнал/шум* для пика тимола должно быть не менее 5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики с площадью, меньшей площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (менее 0,05 %).

Нелетучий остаток. Не более 0,05 %. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в металлический или стеклянный бюкс и нагревают на

водяной бане до полного улетучивания. Сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Остаток не должен превышать 1,0 мг.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл натрия гидроксида раствора 10 % в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 0,5 г калия бромида, 40 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 3 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 % и при сильном взбалтывании титруют 0,0167 М раствором калия бромата до исчезновения розового окрашивания (к концу титрования прибавляют ещё 2 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 3,755 мг тимола $C_{10}H_{14}O$.

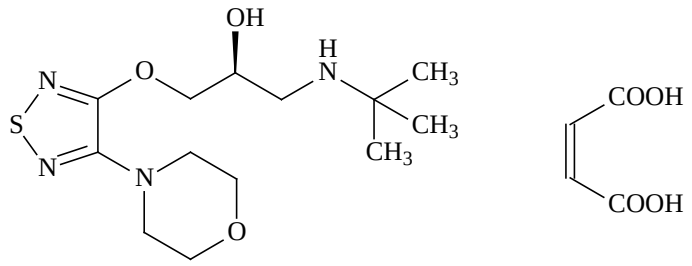
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Тимолола малеат **ФС.2.1.0190.18**

Тимолол

Timololi maleas **Вводится впервые**

(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)



$C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ М.м. 432,5

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % тимолола малеата $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ в пересчете на сухое вещество.

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

Растворимость. Растворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тимолола малеата.

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растирают со смесью 1 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида и 3 мл воды. Взбалтывают с 3 порциями по

5 мл эфира. К 0,1 мл водного слоя прибавляют раствор, содержащий 10 мг резорцина в 3 мл серной кислоты концентрированной. Нагревают при 90 °С в течение 15 мин; не должно появляться фиолетово-красного окрашивания. Водный слой нейтрализуют 9,8 % раствором серной кислоты и прибавляют 1 мл бромной воды. Нагревают при 90 °С в течение 15 мин, затем доводят до кипения и охлаждают до комнатной температуры. К 0,2 мл полученного раствора прибавляют раствор, содержащий 10 мг резорцина в 3 мл серной кислоты концентрированной. Нагревают при 90 °С в течение 15 мин. Должно появиться фиолетово-красное окрашивание. Прибавляют 0,2 мл 10 % раствора калия бромида и нагревают при 90 °С в течение 5 мин. Окрашивание должно измениться на фиолетово-синее.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или его окраска должна выдерживать сравнение с эталоном B_8 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,8 до 4,3 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

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

Растворы защищают от прямых солнечных лучей.

Смесь растворителей. Метиленхлорид – 2-пропанол 10:30.

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

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения А. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца тимолола малеата растворяют в 10,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения Б. 3 мг стандартного образца примеси А ((2*R*)-1-(*трет*-бутиламино)-3-{[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси}пропан-2-ол, CAS 26839-76-9) растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 20,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения А доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора смешивают с 1,0 мл раствора сравнения Б.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, целлюлозное производное силикагеля для хирального разделения, 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 испытуемый раствор и растворы сравнения А, В, Г. Вначале элюируется примесь А.

Пригодность хроматографической системы:

– на хроматограмме раствора сравнения В разрешение (*R*) между пиками примеси А и тимолола не менее 4,0;

– на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения А времена удерживания тимолола совпадают.

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

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}, толщина слоя 0,25 мм.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – аммиак водный 80:20:1.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в 1,0 мл метанола.

Раствор сравнения А (0,4 %). 2 мг стандартного образца тимолола малеата растворяют в 10,0 мл метанола.

Раствор сравнения Б (0,2 %). 3,0 мл раствора сравнения А смешивают с 3,0 мл метанола.

Раствор сравнения В (0,1 %). 2,0 мл раствора сравнения Б смешивают с 2,0 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения А, Б и В. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, отмечают линию фронта ПФ и сушат до удаления следов растворителей. Пластинку помещают на 2 часа в камеру с парами йода, после чего определяют расположение зон адсорбции в УФ-свете. Сравнивают посторонние зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора с зонами адсорбции растворов сравнения А, Б и В.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В четко видна зона адсорбции тимолола малеата.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции, не превышающей зону адсорбции раствора сравнения А по интенсивности и величине (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 около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 2.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,25 мг тимолола малеата $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Тимолола малеат, гель глазной	**ФС.3.1.0097.18**
Тимолола малеат, гель глазной	
Timololi maleatis gel ophtalmicae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тимолола малеат, гель глазной. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази», ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит количество тимолола малеата эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тимолола $C_{13}H_{24}N_4O_3S$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Размер частиц. Определение проводят в соответствии с ОФС «Глазные лекарственные формы».

pH. От 6,9 до 7,5 (ОФС «Ионометрия, метод 3).

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

***Металлические частицы**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Глазные лекарственные формы».

****Вязкость**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Вязкость» методом ротационной вискозиметрии при 25 °С.

Осмоляльность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Осмолярность».

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

0,08 М раствор натрия дигидрофосфата. 9,6 г натрия дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды и доводят pH полученного раствора кислотой фосфорной до 2,8±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – 0,08 М раствор натрия дигидрофосфата 2:8.

Испытуемый раствор. К точной навеске препарата, содержащей около 2,5 мг тимолола, прибавляют 12,5 мл 20% раствора натрия хлорида и перемешивают 5 мин. Затем добавляют 2,5 мл ацетонитрила, перемешивают 5 мин и доводят значение pH до 2,8±0,05 с помощью кислоты фосфорной. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают 10 мин. Полученный раствор центрифугируют.

Стандартный раствор. Около 35 мг (точная навеска) стандартного образца тимолола малеата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляют 5,0 мл 20 % раствора натрия хлорида и 1,0 мл ацетонитрила, доводят до метки ПФ и перемешивают.

Условия хроматографирования

Колонка	15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 295 нм;
Объем пробы	50 мкл;
Время хроматографирования	30 мин.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика тимолола должно быть не более 5,0 %.

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику тимолола, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* пика тимолола должен быть не менее 1,0.

Содержание тимолола $C_{13}H_{24}N_4O_3S$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X_A = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 1 \cdot P \cdot 0{,}7316}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 20 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}7316}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика тимолола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика тимолола на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца тимолола малеата, мг;

a_1 – навеска препарата, г;

P – содержание тимолола малеата в стандартном образце тимолола малеата, %;

L – заявленное количество тимолола в препарате, мг/г;

0,7316 – фактор пересчета тимолола малеата на тимолол.

Хранение. Не замораживать.

*Контроль по показателю «Металлические частицы» проводят для препарата, упакованного в металлическую тубу.

**Контроль по показателю «Вязкость» проводят для препарата, представленного раствором карбомера.

Тимолола малеат, капли глазные	**ФС.3.1.0098.18**
Тимолола малеат, капли глазные	
Timololi maleatis oculoguttae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тимолола малеат, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит количество тимолола малеата эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тимолола $C_{13}H_{24}N_4O_3S$.

Описание. Бесцветная или слегка окрашенная прозрачная жидкость.

Подлинность. *Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в УФ-области должны иметь максимум и минимум поглощения при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_7 или BY_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,5 до 7,5 (ОФС «Ионометрия, метод 3).

Осмоляльность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Осмолярность».

Механические включения. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

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

0,02 М раствор натрия октансульфоната. 4,33 г натрия октансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Подвижная фаза (ПФ). 0,02 М раствор натрия октансульфоната – метанол 42,5:57,5. Доводят pH раствора уксусной кислотой до 3,0±0,05.

Испытуемый раствор. Раствор препарата.

Раствор сравнения А. 1,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения В. 0,3 г малеиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Условия хроматографирования

Колонка	25 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 295 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор сравнения В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнении В *относительное стандартное отклонение* площади пика малеиновой кислоты должно быть не более 2,0 %.

Относительные времена удерживания соединений. Тимолол – 1 (около 4 мин); малеиновая кислота – около 0,27.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А и раствор сравнения Б.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

– площади пиков только двух примесей могут превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б, но не более чем в два раза (не более 0,4 %);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики, площадь которых меньше 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС "Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях").

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 10 мг тимолола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и

перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца тимолола малеата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 0, 1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 295 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание тимолола $C_{13}H_{24}N_4O_3S$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50 \cdot P \cdot 0{,}7316}{A_0 \cdot V_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}7316}{A_0 \cdot V_1 \cdot 2 \cdot L},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца тимолола малеата, мг;

V_1 – объем препарата, мл;

P – содержание тимолола малеата в стандартном образце тимолола малеата, %;

L – заявленное количество тимолола в препарате, мг/мл;

0,7316 – фактор пересчета тимолола малеата на тимолол.

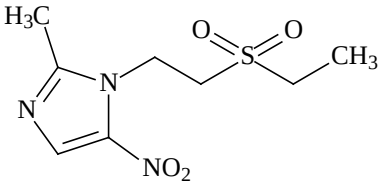
Хранение. В защищенном от света месте.

Тинидазол **ФС.2.1.0191.18**

Тинидазол

Tinidazolum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0281-07**

2-Метил-5-нитро-1-[2-(этансульфонил)этил]-1*H*-имидазол



$C_8H_{13}N_3O_4S$ М.м. 247,27

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_8H_{13}N_3O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в ацетоне и метиленхлориде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тинидазола.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 230 до 350 нм

должен иметь максимум при 310 нм с удельным показателем поглощения от 340 до 360.

3. Качественная реакция. К 10 мг субстанции прибавляют 10 мг цинковой пыли, 0,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 1,0 мл воды. Нагревают в течение 5 мин в водяной бане и охлаждают. Раствор дает характерную реакцию на амины ароматические первичные (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 125 до 128 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения защищают от света.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – метанол – вода 10:20:70.

Испытуемый раствор. Около 10 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 10,0 мл метанола и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В растворяют в 10,0 мл метанола и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 10,0 мл.

Раствор сравнения В. 1,0 мл раствора сравнения Б доводят ПФ до 50,0 мл.

Примечание.

Примесь А: 2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол, CAS 696-23-1;

примесь В: 2-метил-4-нитро-1-[2-(этансульфонил)этил]-1*H*-имидазол; CAS 25459-12-5).

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,3 см, октилсилил силикагель (С8), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 320 нм;

Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Колонку кондиционируют последовательным промыванием 50 мл воды, 100 мл метанола, 25 мл воды и 100 мл ПФ.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 2,0.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пиков примесей А и В.

Относительные времена удерживания соединений. Тинидазол – 1 (около 6 мин); примесь А – около 0,6; примесь В – около 0,7.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 50}$$

где S_1 – площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения В;

a_1 – навеска субстанции тинидазола, мг;

a_0 – навеска стандартного образца примеси А, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце примеси А, %.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 50}$$

где S_1 – площадь пика примеси B на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси B на хроматограмме раствора сравнения B;

a_1 – навеска субстанции тинидазола, мг;

a_0 – навеска стандартного образца примеси B, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце примеси B, %.

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

$$X = \frac{S_1 \cdot 2 \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot 20}$$

где S_1 – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения A.

Допустимое содержание примесей:

- примесь A – не более 0,2 %;

- примесь B – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,4 %.

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют при энергичном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 24,73 мг тинидазола $C_8H_{13}N_3O_4S$.

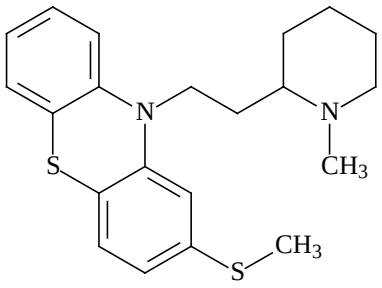
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Тиоридазин **ФС.2.1.0192.18**

Тиоридазин

Thioridazinum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0282-07**

10-{2-[(2*RS*)-1-Метилпиперидин-2-ил]этил}-2-(метилсульфанил)-10*H*-фенотиазин



$C_{21}H_{26}N_2S_2$ М.м. 370,57

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тиоридазина $C_{21}H_{26}N_2S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиоридазина.

2. Качественная реакция. 5 мг субстанции растворяют в 2 мл серной кислоты концентрированной; должно появиться синее окрашивание.

3. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 2 мл 0,1 М раствора серной кислоты и прибавляют 1 мл 5 % раствора серебра нитрата; не должно происходить образования осадка.

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения защищают от света и используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А. Триэтиламин – ацетонитрил – вода 2 : 400 : 600.

Подвижная фаза Б. Триэтиламин – ацетонитрил 2 : 1000.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 70,0 мл метанола и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца тиоридазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, B, C, D и E) растворяют в 5,0 мл метанола и доводят тем же растворителем до объема 10,0 мл.

Примечание.

Примесь A: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфонил-10*H*-5λ^6-фенотиазин-5,5-дион, CAS 100574-22-9;

примесь B: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфинил-10*H*-фенотиазин, CAS 5588-33-0;

примесь C: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-(метилсульфанил)-10*H*-5λ^4-фенотиазин-5-он, CAS 7776-05-8;

примесь D: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфинил-10*H*-5λ^4-фенотиазин-5-он, CAS 53926-89-9;

примесь E: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфонил-10*H*-фенотиазин, CAS 14759-06-9.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,40 см, эндкеппированный октадецилсилил силикагель, устойчивый к действию оснований вплоть до pH 11 (C18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 275 нм;

Объём пробы 25 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–5	100	0	Изократический
5–35	100→5	0→95	Линейный градиент
35–40	5	95	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примесей С и В должно быть не менее 2,5.

Относительные времена удерживания соединений. Тиоридазин – 1 (около 30 мин), примесь D – около 0,1; примесь А – около 0,3; примесь С – около 0,4; примесь В – около 0,5; примесь Е – около 0,6.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,9; примесь В – 2,4; примесь С – 0,5; примесь D – 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой из примесей А, В, С, D, Е должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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). Около 0,5 г субстанции (точная навеска) высушивают в вакууме при температуре 50 ºС до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Т**яжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 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 37,06 мг тиоридазина $C_{21}H_{26}N_2S_2$.

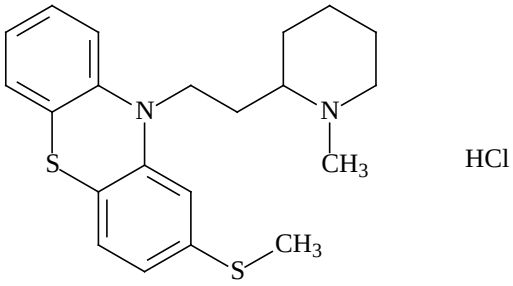
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Тиоридазина гидрохлорид **ФС.2.1.0193.18**

Тиоридазин

Thioridazini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0283-07**

10-{2-[(2*RS*)-1-Метилпиперидин-2-ил]этил}-2-(метилсульфанил)-10*H*-фенотиазина гидрохлорид



$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$ М.м. 407,0

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тиоридазина гидрохлорида $C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиоридазина гидрохлорида.

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

Угол вращения. От –0,10° до +0,10° (5 % раствор субстанции в метаноле при длине кюветы 10 см, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 4,2 до 5,2 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения защищают от света и используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А. Триэтиламин – ацетонитрил – вода 2 : 400 : 600.

Подвижная фаза Б. Триэтиламин – ацетонитрил 2 : 1000.

Испытуемый раствор. Около 22 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 70,0 мл метанола и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом до 50,0 мл.

Раствор сравнения Б. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца тиоридазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, B, C, D и E) растворяют в 5,0 мл метанола и доводят тем же растворителем до объема 10,0 мл.

Примечание.

Примесь A: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфонил-10*H*-5λ^6-фенотиазин-5,5-дион, CAS 100574-22-9;

примесь B: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфинил-10*H*-фенотиазин, CAS 5588-33-0;

примесь C: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-(метилсульфанил)-10*H*-5λ^4-фенотиазин-5-он, CAS 7776-05-8;

примесь D: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфинил-10*H*-5λ^4-фенотиазин-5-он, CAS 53926-89-9;

примесь E: 10-{2-[(2*RS*)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-2-метансульфонил-10*H*-фенотиазин, CAS 14759-06-9.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,40 см, эндкеппированный октадецилсилил силикагель, устойчивый к действию оснований вплоть до pH 11 (C18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °C;

Скорость потока 1,0 мл/мин;
Детектор спектрофотометрический, 275 нм;
Объём пробы 25 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–5	100	0	Изократический
5–35	100→5	0→95	Линейный градиент
35–40	5	95	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примесей С и В должно быть не менее 2,5.

Относительные времена удерживания соединений. Тиоридазин – 1 (около 30 мин), примесь D – около 0,1; примесь А – около 0,3; примесь С – около 0,4; примесь В – около 0,5; примесь Е – около 0,6.

Поправочные коэффициенты. Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,9; примесь В – 2,4; примесь С – 0,5; примесь D – 1,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, С, D, Е должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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 около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида 6:1 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 40,70 мг тиоридазина гидрохлорида $C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$.

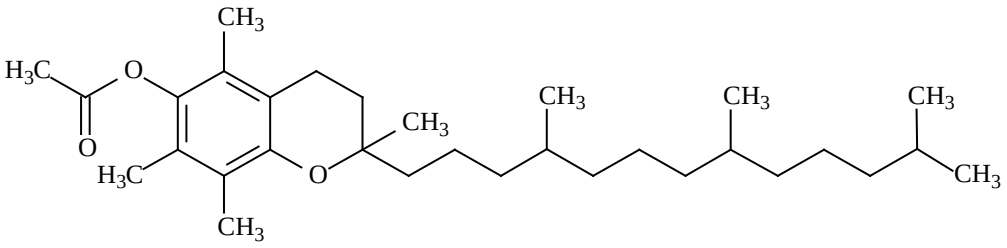
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

α-Токоферола ацетат **ФС.2.1.0050.18**

α-Токоферола ацетат

α- Tocopherylis acetas **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0284-07**

все-*rac*-[2,5,7,8-Тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-ил]ацетат



$C_{31}H_{52}O_3$ М.м. 472,7

Содержит не менее 96,5 % и не более 101,0 % α-токоферола ацетата $C_{31}H_{52}O_3$ в пересчете на свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Бесцветная или светло-жёлтая или зеленовато-жёлтая прозрачная вязкая маслянистая жидкость с характерным запахом.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, ацетоне и растительных маслах, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектромтерия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца α-токоферола ацетата.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,01 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 278 нм и 284 нм и минимум поглощения при 254 нм. Удельные коэффициенты поглощения должны составлять: A_{284} – от 42 до 47, A_{254} – от 7 до 12.

Угол вращения. От –0,01° до +0,01° (10 % раствор субстанции в этаноле при длине кюветы 10 см, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотное число. Не более 1,0. Определение проводят из точной навески около 2 г субстанции (ОФС «Кислотное число»).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография») с внутренней нормализацией.

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 г стандартного образца сквалана растворяют в циклогексане и доводят объем до 100,0 мл тем же растворителем.

Испытуемый раствор А. Около 0,100 г (точная навеска) испытуемого образца растворяют в 10,0 мл раствора внутреннего стандарта.

Испытуемый раствор Б. Около 0,100 г (точная навеска) испытуемого образца растворяют в 10,0 мл циклогексана.

Раствор сравнения А. Около 0,100 г (точная навеска) стандартного образца α-токоферол ацетата растворяют в 10,0 мл раствора внутреннего стандарта.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца α-токоферола (CAS – 2074-53-5) и 10 мг стандартного образца α-токоферола ацетата растворяют в циклогексане и доводят объем до 100,0 мл тем же растворителем.

Хроматографические условия

Колонка	кварцевая капиллярная 30 м × 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана (толщина слоя 0,25 мкм);	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ-носитель	гелий для хроматографии;	
Линейная скорость	1 мл/мин;	
Объём пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	280 °С;
	Инжектор	290 °С;
	Детектор	290 °С;
Деление потока	1:100;	
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.	

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* между пиками α-токоферола и α-токоферол ацетата должно быть не менее 3,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора Б:

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика α-токоферола ацетата на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 4,0 %).

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 от площади пика α-токоферола ацетата на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %).

Количественное определение. Определение проводят методом ГХ как описано в испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями.

Ввод проб: по 1 мкл испытуемого раствора А и раствора сравнения А.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения А *фактор асимметрии пика* (A_s) α-токоферол ацетата должен быть не менее 0,6 и не более 2,0.

Содержание α-токоферола ацетата $C_{31}H_{52}O_3$ в процентах вычисляют с учетом содержания α-токоферола ацетата в стандартном образце α-токоферол ацетата.

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – отношение площади пика α-токоферола ацетата к площади пика сквалана на хроматограмме испытуемого раствора А;

S_0 – отношение площади пика α-токоферола ацетата к площади пика сквалана на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца, мг;

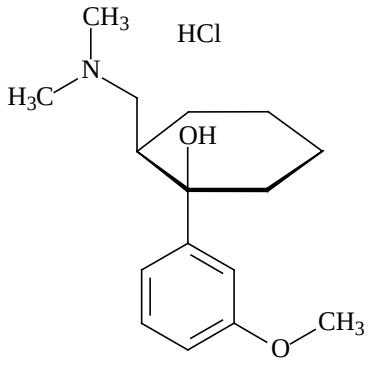
W – содержание остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце α-токоферола ацетата, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре от 10 до 25 °С.

Трамадола гидрохлорид	**ФС.2.1.0194.18**
Трамадол	
Tramadoli hydrochloridum	**Взамен ВФС 42-3527-99**

rac-(1*R*,2*R*)-2-[(Диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1-ола гидрохлорид



$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ М.м. 299,84

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % трамадола гидрохлорида $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в изопропаноле, очень мало растворим в ацетоне.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца трамадола гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовый спектр 0,008 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 320 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 272 нм и плечо от 276 до 279 нм.

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения 50 мг субстанции растворяют в 10 мл воды.

4. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты. Должно появиться ярко-жёлтое окрашивание.

Температура плавления. От 180 до 184 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Угол вращения. От –0,1° до +0,1° (5 % раствор субстанции в воде при длине кюветы 10 см, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси

1. ***Примеси А и другие.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – трифторуксусная кислота – вода 295:1,5:703,5.

Испытуемый раствор. Около 150 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят ПФ до метки. 1,0 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца примеси А (*rac*-(1*R*,2*S*)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1-ол, CAS 2914-77-2) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 4,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,4 см, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм
Температура колонки	25 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 270 нм
Объём пробы	20 мкл
Время хроматографирования	4-кратное от времени удерживания трамадола

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками примеси А и трамадола должно быть не менее 2,0.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А.

Относительные времена удерживания компонентов. Трамадол – 1 (около 5 мин); примесь А – около 0,85.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,02 %).

2. ***Примесь Е.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография").

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} предварительно промытая метанолом.

Подвижная фаза (ПФ). Аммиака раствор концентрированный 32 % – 2-пропанол – толуол 1:19:80.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 2 мл метанола.

Раствор сравнения А. 25 мг стандартного образца трамадола помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки. 5 мг стандартного образца примеси А растворяют в 1,0 мл полученного раствора.

Раствор сравнения Б. 5 мг стандартного образца примеси Е ((2*RS*)-2-[(диметиламино)метил]циклогексан-1-он, CAS 15409-60-6) растворяют в 5 мл метанола. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг трамадола гидрохлорида), раствора сравнения А (по 50 мкг трамадола гидрохлорида и примеси А) и раствора сравнения Б (1 мкг примеси Е).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин и помещают в один желобок двужелобковой камеры таким образом, чтобы слой силикагеля был ориентирован на середину камеры. Другой желобок камеры заполнен аммиака раствором концентрированным 32 %. Через 20 минут в первый желобок помещают ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины

пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и помещают на 1 час в камеру, насыщенную парами йода, после чего просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения А четко видны две явно разделённые зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси Е, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %).

Примечание.

При отсутствии двужелобковой камеры пластинку помещают в обычную камеру с находящимся в ней бюксом с аммиака раствором концентрированным 32 % (около 20 мл) для насыщения. Через 20 мин в камеру осторожно приливают ПФ, отстранив предварительно пластинку, и хроматографируют восходящими способом. Далее поступают, как указано выше.

Кислотность. 1,0 г субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 20,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл 0,1 % спиртового раствора метилового красного и 0,2 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты. Окраска раствора должна измениться с красной на желтую от прибавления не более 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с 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 0,9 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,18 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,98 мг трамадола гидрохлорида $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и Бактериальные эндотоксины проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Трипсин	**ФС.2.1.0195.18**
Трипсин	
Trypsinum	**Взамен ГФ X, ст. 703**

Трипсин представляет собой протеолитический фермент, полученный путем активации трипсиногена, выделенного из поджелудочной железы млекопитающих.

*В растворе наиболее активен при pH 8,0, но наиболее стабилен при pH 3,0, при котором находится в состоянии обратимого ингибирования.

Субстанция должна обладать протеазной активностью не менее 0,08 тирозиновых единиц ($ТЕ^{НВ}_{35,5^{о}}$) на мг по Ансону и амидазной активностью не менее 6,0 микрокат/мг.

Описание. Белый или почти белый кристаллический или аморфный порошок. *Гигроскопичен в аморфном состоянии.

Растворимость. Легко растворим или растворим в воде и натрия хлорида растворе 0,9 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. 0,2 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора водой до 20 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 100 мл. В лунке агглютинационного планшета смешивают 0,1 мл полученного раствора и 0,2 мл раствора тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида. В течение 3 мин должно развиться красно-фиолетовое окрашивание.

2. Качественная реакция. 0,2 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора водой до 20 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят водой до 5 мл. Прибавляют 0,1 мл тозил-лизил-хлорметана гидрохлорида раствора 2 %. Доводят pH раствора до 7,0, взбалтывают в течение 2 часов и доводят объём раствора водой до 50 мл. В лунке агглютинационного планшета смешивают 0,1 мл полученного раствора и 0,2 мл раствора тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида. В течение 3 мин не должно наблюдаться красно-фиолетового окрашивания.

Удельный показатель поглощения. От 13,5 до 16,5 в максимуме поглощения при длине волны 280 нм, не более 7,0 в максимуме поглощения при длине волны 250 нм (0,03 % раствор в 0,001 М хлористоводородной кислоте, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

****Цветность раствора.** Раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора» должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Химотрипсин. Определение проводят потенциометрически (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Испытуемый раствор. К 1,8 мл буферного раствора pH 8,0 прибавляют 7,4 мл воды и 0,5 мл 0,2 М ацетилтирозина этилового эфира. При взбалтывании раствора прибавляют 0,3 мл 1 % раствора субстанции в воде, свободной от диоксида углерода, и ровно через 5 мин измеряют pH.

Раствор сравнения. К 1,8 мл буферного раствора pH 8,0 прибавляют 7,4 мл воды и 0,5 мл ацетилтирозина этилового эфира раствор 0,2 М. При взбалтывании раствора прибавляют 0,3 мл 0,05 % раствора стандартного образца химотрипсина в воде, свободной от углерода диоксида, и ровно через 5 мин измеряют pH.

Значение pH испытуемого раствора должно быть выше значения pH раствора сравнения.

pH. От 3,0 до 6,0 (1,0 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Сульфаты. Не более 0,5% (ОФС «Сульфаты», метод 1). 20 мг субстанции растворяют в 10 мл воды.

Потеря в массе при высушивании. Не более 7 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,3 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 60±2 °С и остаточном давлении не более 5,0 мм рт.ст.

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

****Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,25 мг субстанции в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь, внутримышечно. Срок наблюдения – 24 ч.

****Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 0,1 мг субстанции в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на 1 кг массы кролика.

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

****Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Ферментативная активность

1. Протеазная активность. Не менее 0,07 тирозиновых единиц ($ТЕ^{НВ}_{35,5^{о}}$) на мг по Ансону. Метод основан на определении количества тирозина, освобождаемого трипсином из гемоглобина в определенных условиях.

Субстанция имеет активность в 1 тирозиновую единицу, если при её воздействии на субстрат гемоглобин в течение одной минуты освобождается такое количество продуктов гидролиза, не осаждаемых трихлоруксусной

кислотой, которое при реакции с реактивом Фолина-Чокальтеу соответствует 1 миллиэквиваленту (мэкв) тирозина.

Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 200 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,0025 М. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора 0,0025 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. В контрольную и 3 опытные пробирки вносят по 5 мл субстрата. В контрольную пробирку прибавляют 10 мл трихлоруксусной кислоты раствора 0,3 М, 1 мл приготовленного раствора субстанции и тщательно перемешивают. Опытные пробирки и раствор субстанции нагревают в водяной бане при 35,5±0,5 °С в течение ровно 3 минут.

К содержимому пробирок прибавляют по 1 мл раствора субстанции с интервалом в 30 сек по секундомеру, тщательно перемешивают и выдерживают в термостате при той же температуре в течение ровно 10 минут. Затем в каждую пробирку с интервалом в 30 сек по секундомеру прибавляют по 10 мл трихлоруксусной кислоты раствора 5 %. После осаждения белков смесь выдерживают при комнатной температуре 30 минут, после чего фильтруют содержимое контрольной и опытных пробирок. В конические колбы вместимостью 25 мл вносят по 5 мл фильтрата, по 10 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида и затем, при помешивании, по 3 мл разведённого реактива Фолина-Чокальтеу. Через 10 минут измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 630 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Построение калибровочного графика. Калибровочный график строят по стандартному раствору тирозина. Около 14,5 мг (точная навеска) чистого тирозина, растворяют в 100 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,2 М. Полученный исходный раствор содержит $8 \cdot 10^{-4}$ мэкв тирозина в 1 мл. Для получения стандартного раствора 10 мл исходного раствора переносят в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят объем раствора 0,2 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 5 мл полученного раствора

содержат 0,0008 мэкв ($8 \cdot 10^{-4}$ мэкв) тирозина.

Для построения калибровочного графика готовят следующие разведения стандартного раствора:

№	Стандартный раствор тирозина, мл	0,2 М раствор хлористоводородной кислоты, мл	Содержание тирозина, мэкв $\cdot 10^4$
1	5,00	0	8,00
2	4,00	1,00	6,40
3	3,00	2,00	4,80
4	2,00	3,00	3,20
5	1,75	3,25	2,80
6	1,50	3,50	2,40
7	1,20	3,80	1,92
8	1,00	4,00	1,60
9	0,50	4,50	0,80
10	0,25	4,75	0,40
Контрольный опыт	0	5,00	0

После этого к содержимому каждой пробирки прибавляют по 10 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М и по 3 мл реактива Фолина-Чокальтеу разведённого. Через 10 минут измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 630 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, сравнивая с контрольным опытом. Затем строят калибровочный график, откладывая по оси абсцисс количество тирозина в миллиэквивалентах в пробе, а по оси ординат – соответствующие оптические плотности.

Из величины оптической плотности опытных растворов вычитают величину оптической плотности контрольного раствора и по найденной оптической плотности и калибровочному графику находят содержание тирозина в миллиэквивалентах в опытных пробах.

Количество тирозиновых единиц в 1 г субстанции (Х) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V \cdot 16 \cdot 1000}{a \cdot 5 \cdot 10}$$

где C – содержание тирозина в опытной пробе, мэкв (среднее арифметическое из трёх определений);

V – объём, в котором растворена субстанция, мл;

a – навеска субстанции, мг.

Примечание. 1. Приготовление 22 % раствора гемоглобина. 2,2 г сухого гемоглобина растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 10 мл.

2. Приготовление раствора субстрата. К 8,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида прибавляют 72,0 мл воды, 36,0 г мочевины и 10,0 мл 22 % раствора гемоглобина. Смесь термостатируют в течение 45 ± 15 мин при 25 °С, после чего к ней прибавляют раствор 4 г мочевины в 10 мл 1 М раствора калия дигидрофосфата. pH полученного раствора должен быть 7,5-8,0. Хранят при 5±3 °С не более 10 суток.

2. Амидазная активность. Не менее 6,0 микрокаталь/мг. Метод основан на определении количества *п*-нитроанилина, освобождаемого трипсином из синтетического субстрата – гидрохлорида N^{α}-бензоил-DL-аргинин-*п*-нитроанилида (БАПНА, CAS 911-77-3). Все растворы используются свежеприготовленными.

Субстанция имеет активность в 1 микрокаталь, если при её воздействии на субстрат БАПНА в течение одной секунды освобождается 1 микромоль *п*-нитроанилина.

Раствор п-нитроанилина. Около 50 мг (точная навеска) нитроанилина растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в смеси 0,1 М трис-гидрохлорид буферный раствор pH 7,8—диметилсульфоксид—уксусной кислоты раствор 5 М 96:4:20.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора той же смесью до метки. Получают раствор с концентрацией около 5 мкг/мл. При необходимости раствор дополнительно разбавляют так, чтобы оптическая плотность при длине волны 405 нм составляла 0,35 ± 0,15. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 405 нм по сравнению со смесью 4,8 мл 0,1 М трис-гидрохлорид буферного раствора pH 7,8, 0,2 мл диметилсульфоксида и 1 мл уксусной кислоты раствора 5 М.

Коэффициент наномолярной экстинкции *п*-нитроанилина (*K*, л·нмоль$^{-1}$·см$^{-1}$) вычисляют по формуле:

$$K = \frac{A_{405} \cdot 138{,}12 \cdot 100 \cdot 100 \cdot P}{a \cdot 1\,000\,000\,000}$$

где A_{405} – оптическая плотность раствора *п*-нитроанилина при длине волны 405 нм;

a – *a* – навеска нитроанилина, мг;

138,12 – молекулярная масса нитроанилина;

100, 100 – разведение навески нитроанилина;

P – дополнительное разведение раствора *п*-нитроанилина (если применялось);

1 000 000 000 – пересчёт моль в наномоль.

Испытуемый раствор. Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М трис-гидрохлорид буферном растворе pH 7,8 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор субстрата. 100 мг (точная навеска) гидрохлорида БАПНА растворяют при 35±2 °С в 10 мл диметилсульфоксида. При хранении при температуре от 2 до 10 °С раствор пригоден для использования в течение 3 суток

Проведение анализа. В три опытные пробирки вместимостью 10 мл и три контрольные пробирки вносят по 4,6 мл 0,1 М трис-гидрохлорида буферного раствора pH 7,8.

В контрольные пробирки прибавляют 1 мл 0,5 М уксусной кислоты, перемешивают и прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора.

В опытные пробирки прибавляют по 0,2 мл испытуемого раствора.

Все пробирки термостатируют в течение 5 мин при 25,0±0,5 °С.

Во все пробирки в определённом порядке с интервалом 30 с прибавляют по 0,2 мл раствора субстрата и продолжают термостатирование при 25,0±0,5 °С в течение 900 с. Для остановки реакции, во все опытные пробирки в том же порядке с интервалом в 30 с прибавляют по 1,0 мл

уксусной кислоты раствора 5 М и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность растворов в опытных пробирках на спектрофотометре при длине волны 405 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм по сравнению с растворами в контрольных пробирках.

Амидазную активность трипсина (*X*) в нанокатал на мг субстанции вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{405} \cdot 6 \cdot 100}{K \cdot 0{,}2 \cdot 900 \cdot a}$$

где A_{405} – средняя арифметическая оптическая плотность опытных растворов по сравнению с контрольными;

a – навеска субстанции, мг;

K – коэффициент наномолярной экстинции *п*-нитроанилина, л·нмоль$^{-1}$·см$^{-1}$;

6 – объем испытуемых растворов, мл;

100 – исходный объем раствора субстанции, мл;

0,2 – объем раствора субстанции в анализе, мл;

900 – время гидролиза, с.

Хранение. В сухом, защищённом от света месте, при температуре от 2 до 8 °С.

*Приводится для информации.

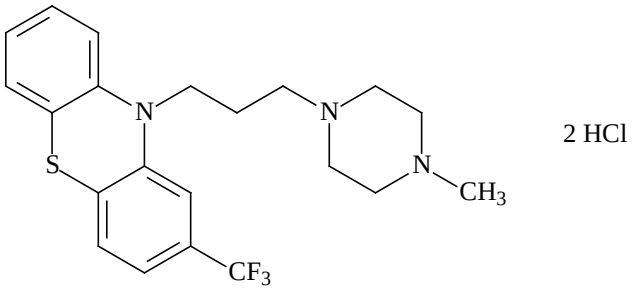
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины», «Пирогенность» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Трифлуоперазина гидрохлорид **ФС.2.1.0196.18**

Трифлуоперазин

Trifluoperazini hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 700**

10-[3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил]-2-(трифторметил)-10*H*-фенотиазина дигидрохлорид



$C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$ М.м. 480,4

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % трифлуоперазина дигидрохлорида $C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Примечание. Работу с субстанцией следует проводить под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой, лучше слегка подкисленной, без мыла.

Описание. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок. *****Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в спирте 95 %, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца трифлуоперазина дигидрохлорида.

2. Спектроскопия. Растворы защищают от прямых солнечных лучей и используют свежеприготовленными. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 280 до 350 нм должен иметь максимумы при 305 нм. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 230 до 280 нм должен иметь максимум при 255 нм с удельным показателем поглощения около 650.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл бромной воды и нагревают до кипения; должно появиться сначала коричневое, а затем бледно-розовое окрашивание.

4. Качественная реакция. 0,15 г субстанции растворяют в 15 мл воды. К 5 мл раствора прибавляют 1 мл раствора 10 % раствора натрия гидроксида и через 5 мин фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора» должен выдерживать сравнение с эталоном BY_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 1,7 до 2,6 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Определение проводят в защищенном от яркого света месте.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон—диэтиламин—циклогексан 10:10:80.

Испытуемый раствор. 0,4 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в смеси диэтиламин—метанол 5:95 и доводят объем раствора той же смесью до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора смесью диэтиламин—метанол 5:95 до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (0,2 мг) и раствора сравнения (1 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения наблюдается чёткая зона адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,5 %. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 175 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 2 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 80 раз.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) высушенной при 100–105 °С до постоянной массы субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 5 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски от фиолетовой до голубовато-зеленой (индикатор – 0,1 % раствор кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,02 мг трифлуоперазина дигидрохлорида $C_{21}H_{24}F_3N_3S{\cdot}2HC1$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

*Приводится для информации.

**Определяется для субстанции, предназначенной для производства парентеральных лекарственных форм.

Уголь активированный **ФС.2.1.0197.18**

Активированный уголь

Carbo activatus **Взамен ГФ X, ст. 134**

Уголь из растительного сырья, обладающий высокими адсорбционными свойствами.

Описание. Чёрный порошок без зернистости.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, спирте 96 %, хлороформе и ацетоне.

Подлинность.

1. Качественная реакция. При нагревании до красного каления медленно горит без пламени.

2. Должен соответствовать требованиям испытания «Адсорбционная способность».

Кислотность или щелочность. 5 г субстанции кипятят в течение 5 мин со 100 мл воды, после охлаждения доводят объем раствора водой до первоначального значения и фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. К 10 мл полученного фильтрата прибавляют 0,25 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего и 0,25 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. Раствор должен стать синим. Для изменения окраски раствора на желтую должно потребоваться не более 0,75 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Вещества, растворимые в воде. Не более 1,0 %. 20 мл фильтрата, полученного в испытании «Кислотность или щелочность», помещают в

предварительно взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане и остаток сушат при 100–105 °С до постоянной массы. Масса остатка не должна превышать 10 мг.

Вещества растворимые в кислотах. Не более 3,0 %. К 1,0 г субстанции прибавляют 25 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и кипятят в течение 5 мин. Горячую суспензию фильтруют через стеклокерамический фильтр с диаметром пор 4–10 мкм, после чего фильтр промывают 10 мл горячей воды. Объединенные фильтрат и промывочную воду упаривают досуха на водяной бане, к остатку прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, снова выпаривают и остаток сушат до постоянной массы при 100–105 °С. Масса остатка не должна превышать 30 мг.

Вещества растворимые в спирте 96 %. Не более 0,5 %. К 2,0 г субстанции прибавляют 50 мл спирта 96 % и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. Горячую суспензию фильтруют, фильтрат охлаждают и доводят его объем спиртом 96 % до 50,0 мл. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 или BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2). 40 мл полученного раствора упаривают досуха и высушивают до постоянной массы при 100 – 105 °С. Масса остатка не должна превышать 8 мг.

Окрашенные вещества растворимые в щелочах. К 0,5 г субстанции прибавляют 20 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида и кипятят в течение 1 мин. Суспензию охлаждают, фильтруют и доводят объем раствора водой до 20,0 мл. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном GY_4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Потеря в массе при высушивании. Не более 15 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 120±2 °С.

Хлориды. Не более 0,008 % (ОФС «Хлориды»). 3 г препарата кипятят в течение 5 мин с 60 мл воды, доводят объем раствора водой до

первоначального объема и после охлаждения фильтруют. 5,0 мл полученного фильтрата доводят водой до 10,0 мл.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Сульфиды. 10 г субстанции кипятят в течение 5 мин со смесью 50 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 100 мл воды, закрыв колбу свинцово-ацетатной бумагой; бумага в течение 5 мин не должна темнеть.

Железо. Не более 0,06 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС).

Испытуемый раствор. 1,0 г субстанции помещают в коническую колбу со шлифом, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Фильтруют и промывают фильтр хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 %. Объединенные фильтрат и промывочный раствор упаривают на водяной бане под вытяжкой досуха. Остаток растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 20,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 2 мкг/мл, 1 мкг/мл и 0,2 мкг/мл железа путем доведения соответственно 2 мл, 1 мл и 0,2 мл стандартного раствора железа 20 мкг/мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 20,0 мл.

Источник излучения. Железная лампа с полым катодом.

Длина волны. 248,3 нм.

Атомизация. Воздушно-ацетиленовое пламя.

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и растворов сравнения. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию железа в субстанции.

Медь. Не более 0,0025 %. Определение проводят методом ААС.

Испытуемый раствор. 2,0 г субстанции помещают в коническую колбу со шлифом, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Фильтруют и промывают фильтр хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 %. Объединенные фильтрат и промывочный раствор упаривают на водяной бане под вытяжкой досуха. Остаток растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 2 мкг/мл, 1 мкг/мл и 0,2 мкг/мл меди путем доведения соответственно 2 мл, 1 мл и 0,2 мл стандартного раствора меди 20 мкг/мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 20,0 мл.

Источник излучения. Медная лампа с полым катодом.

Длина волны. 325,0 нм.

Атомизация. Воздушно-ацетиленовое пламя.

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и растворов сравнения. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию меди в субстанции.

Свинец. Не более 0,001 %. Определение проводят методом ААС.

Испытуемый раствор. 5,0 г субстанции помещают в коническую колбу со шлифом, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Фильтруют и промывают фильтр хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 %. Объединенные фильтрат и промывочный раствор упаривают на водяной бане под вытяжкой досуха. Остаток растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 2 мкг/мл, 1 мкг/мл и 0,2 мкг/мл свинца путем доведения соответственно 2 мл,

1 мл и 0,2 мл стандартного раствора свинца 20 мкг/мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 20,0 мл.

Источник излучения. Свинцовая лампа с полым катодом.

Длина волны. 283,3 нм.

Атомизация. Воздушно-ацетиленовое пламя.

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и растворов сравнения. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию свинца в субстанции.

Цинк. Не более 0,0025 %. Определение проводят методом ААС.

Испытуемый раствор. 2,0 г субстанции помещают в коническую колбу со шлифом, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Фильтруют и промывают фильтр хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 %. Объединенные фильтрат и промывочный раствор упаривают на водяной бане под вытяжкой досуха. Остаток растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 2 мкг/мл, 1 мкг/мл и 0,2 мкг/мл цинка путем доведения соответственно 2 мл, 1 мл и 0,2 мл стандартного раствора цинка 20 мкг/мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 20,0 мл.

Источник излучения. Цинковая лампа с полым катодом.

Длина волны. 214,0 нм.

Атомизация. Воздушно-ацетиленовое пламя.

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и растворов сравнения. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию цинка в субстанции.

Цианиды. 1 г субстанции смешивают с 10 мл серной кислоты разведенной 16 % и 50 мл воды. Из полученной смеси осторожно отгоняют 2 мл жидкости, собирая отгон в пробирку, содержащую 2 мл натрия

гидроксида раствора 10 %. Содержимое пробирки охлаждают, прибавляют 1 каплю раствора железа(II) сульфата в серной кислоте, 1 каплю железа(III) хлорида раствора 3 % и хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % до слабокислой реакции по лакмусу; не должны появляться ни голубой осадок, ни окрашивание.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Остаток после прокаливания. Не более 4 %. 1 г субстанции смачивают 1 мл спирта 96 %, сжигают и прокаливают.

Микробиологическая чистота. Общее число аэробных микроорганизмов не более 10^3 КОЕ в 1 г; общее число дрожжевых и плесневых грибов не более10^2 КОЕ в 1 г (ОФС «Микробиологическая чистота»).

Степень измельчения. При просеивании 10 г субстанции через сито с размером отверстий 180 мкм не должно быть остатка (ОФС «Ситовой анализ»).

Адсорбционная способность. Не менее 40 г феназона на 100 г субстанции в пересчёте на сухое вещество.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл и прибавляют 25,0 мл свежеприготовленного водного раствора феназона 10 мг/мл. Взбалтывают в течение 15 мин. Фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. К 5,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 г калия бромида и 10,0 мл хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 %. Титруют медленно, 1 капля в секунду перед концом титрования, 0,0167 М раствором калия бромата до исчезновения красной окраски (индикатор – 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного).

Параллельно проводят контрольный опыт с использованием 5,0 мл раствора феназона.

Адсорбционную способность угля в граммах феназона на 100 грамм субстанции вычисляют по формуле:

$$X = \frac{25 \cdot (V_0 - V_1) \cdot K \cdot 2{,}353 \cdot 100}{5 \cdot a_1 \cdot 1000} = \frac{1{,}1765 \cdot (V_0 - V_1) \cdot K}{a_1}$$

где V_0 – объём титранта в контрольном опыте, мл;

V_1 – объём титранта в основном опыте, мл;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

$2{,}353$ – титр титранта по феназону, мг/мл;

a_1 – навеска субстанции, г;

1000 – коэффициент пересчёта грамм в миллиграмм.

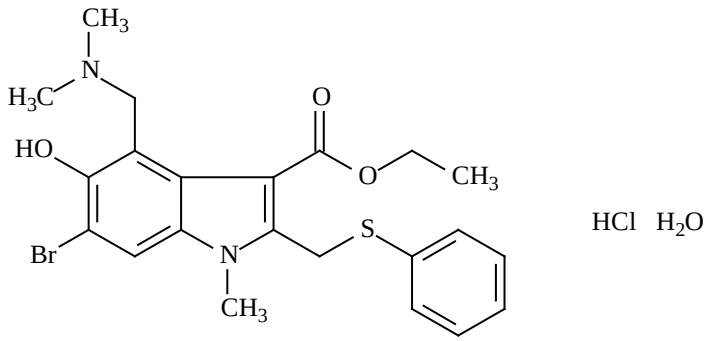
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Умифеновира гидрохлорид **ФС.2.1.0004.15**

Умифеновир

Umifenoviri hydrochloridum

Этил[6-бром-5-гидрокси-4-[(диметиламино)метил]-1-метил-2-[(фенилсульфанил)метил]индол-3-карбоксилата] гидрохлорид



$C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$ М.м. 531,9

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % умифеновира гидрохлорида $C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot HCl$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в хлороформе и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра умифеновира гидрохлорида (Приложение).

2. Спетрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в смеси спирт 96 %—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 9:1 в области длин волн от 210 до 400 нм должен иметь максимумы при 225 нм, 255 нм и 316 нм и минимумы при 244 нм и 284 нм.

3. Качественные реакции. 0,1 г субстанции смешивают в фарфоровом тигле с 0,5 г смеси для спекания (ОФС «Реактивы. Индикаторы») и прокаливают. По охлаждении остаток растворяют в 10 мл воды и фильтруют.

2 мл фильтрата дают характерную реакцию А на бромиды.

2 мл фильтрата дают характерную реакцию на сульфаты.

Определения проводят в соответствии с ОФС «Общие реакции на подлинность».

4. Качественная реакция. 0,1 г субстанции встряхивают с 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Полученный фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ—ацетон—диэтиламин 5:4:1.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Немедленно после приготовления растворов на линию старта пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат при температуре

120 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения, содержащего 0,5 мкг субстанции, чётко видна зона адсорбции.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 0,5 %.

Допускается зона адсорбции на линии старта (диэтиламмония хлорид).

Вода. Не менее 3,0 % и не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 30 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до жёлтого окрашивания (индикатор – 0,5 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 51,39 мг умифеновира гидрохлорида $C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot HCl$.

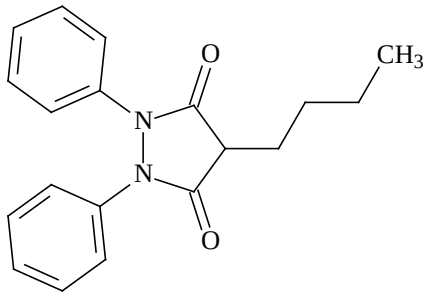
Хранение. В защищённом от света месте.

Фенилбутазон **ФС.2.1.0198.18**

Фенилбутазон

Phenylbutazonum **Взамен ГФ X, ст. 115**

4-Бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион



$C_{19}H_{20}N_2O_2$ М.м. 308,37

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенилбутазона $C_{19}H_{20}N_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе и ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фенилбутазона.

2. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 3 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют 20 мг натрия нитрита и слегка

нагревают; должно появиться оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнёво-красное, одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции взбалтывают с 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в течение 2 мин, отфильтровывают от осадка и к фильтрату прибавляют 0,5 мл меди сульфата раствора 10 %; должен образоваться осадок сероватого цвета, переходящего в бледно-голубой.

Температура плавления. От 104 до 107 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность или щелочность. К 1,0 г субстанции прибавляют 50,0 мл воды, и взвесь нагревают до кипения. Охлаждают при встряхивании в закрытой ёмкости и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина. Раствор должен оставаться бесцветным. Для изменения окраски раствора на розовую должно потребоваться не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Прибавляют 0,6 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного; раствор должен стать красным или оранжевым.

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А (ПФА). 1,36 г натрия ацетата растворяют в воде, доводят pH раствора до 5,2±0,1 5,25 % раствором лимонной кислоты и доводят объём раствора водой до 1,0 л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,200 г субстанции растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора до метки тем же растворителем.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят ацетонитрилом до метки. В мерную

колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят до метки тем же растворителем.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси B и 5,0 мг стандартного образца примеси C растворяют в ацетонитриле, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят до метки тем же растворителем.

Раствор сравнения В. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мг примеси E, растворяют в ацетонитриле и доводят тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ацетонитрилом до метки тем же растворителем.

Примечание:

примесь A: (2*RS*)-2-[(1,2-дифенилгидразинил)карбонил]гексановая кислота, CAS 3583-64-0;

примесь B: 4-бутил-4-гидрокси-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион, CAS 16860-43-8;

примесь C: 1,2-дифенилгидразин, CAS 122-66-7;

примесь D: 1,2-дифенилдиазен, CAS 103-33-3;

примесь E: [1,1'-бифенил]-4,4'-диамин, CAS 92-87-5.

Хроматографические условия

Колонка	12,5 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический: 240 нм (примеси A, B, C и неидентифицированные; 280 нм (примесь E);
Объём пробы	20 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–10	70	30	Изократический
10–20	70→40	30→60	Линейный градиент
20–35	40	60	Изократический
35–40	40→70	60→30	Линейный градиент

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пиков примесей В и С; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси Е. Примеси А и D идентифицируются на хроматограмме испытуемого раствора по относительным временам удерживания.

Относительное время удерживания соединений. Фенилбутазон 1 (около 13 мин); примесь Е около 0,2; примесь А около 0,5; примесь В около 1,2; примесь С около 1,3; примесь D около 1,7.

Пригодность хроматографической системы:

– на хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками фенилбутазона и примеси В должно быть не менее 2,0;

– на хроматограмме раствора сравнения В *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для основного пика должно быть не менее 10.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 0,55.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь каждого из пиков примесей А и В не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,25 %);

– площадь пика примеси С не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,0005 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,025 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 80 ± 5 °С.

***Хлориды**. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты».

***Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 5 мл горячей воды, доводят объём водой до 50 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с 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».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,5 мл 0,1 % раствора), и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 с.

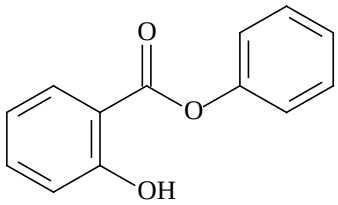
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,84 мг фенилбутазона $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, предохраняющей от действия света.

*Показатели определяются в зависимости от технологии получения.

Фенилсалицилат	**ФС.2.1.0199.18**
Фенилсалицилат	**Взамен ГФ X, ст. 523**
Phenylii salicylas	**Взамен ФС 42-3301-96**

Фенил(2-гидроксибензоат)



$C_{13}H_{10}O_3$ М.м. 214,22

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % фенилсалицилата $C_{13}H_{10}O_3$ в пересчёте на свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 % и прибавляют 1 каплю железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

2. Качественная реакция. К 20 мг субстанции прибавляют 4 капли серной кислоты концентрированной и 2 капли воды; должен ощущаться запах фенола. Затем прибавляют 2 капли формалина; должно появиться розовое окрашивание.

Температура плавления. От 41 до 44 °С (ОФС «Температура плавления»).

pH. От 5,6 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). 1 г субстанции взбалтывают в течение 5 мин с 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, и фильтруют.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС Хлориды). Для определения используют 10 мл фильтрата полученного в испытании «pH».

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата полученного в испытании «pH».

Водорастворимые фенолы. Для определения используют 10 мл фильтрата полученного в испытании «pH». Раствор не должен окрашиваться от прибавления 1 капли 3 % раствора железа(III) хлорида.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида. Колбу нагревают с обратным холодильником до исчезновения маслянистых капель от 1 до 1,5 часов, погрузив в кипящую водяную баню. Раствор охлаждают, и избыток щёлочи титруют 0,5 М раствором

хлористоводородной кислоты до перехода окраски в желтую (индикатор – 1 капля 0,1 % раствора бромкрезолового пурпурного).

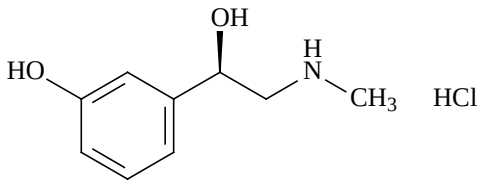
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 107,1 мг фенилсалицилата $C_{13}H_{10}O_3$.

Хранение. В защищенном от света месте.

Фенилэфрина гидрохлорид	**ФС.2.1.0200.18**
Фенилэфрин	**Взамен ГФ X, ст. 394;**
Phenylephrini hydrochloridum	**взамен ФС 42-2013-83**

3-[(1*R*)-1-Гидрокси-2-(метиламино)этил]фенола гидрохлорид



$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ М.м. 203,67

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % фенилэфрина гидрохлорида $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 95 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида.

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

3. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в 1 мл воды, прибавляют 50 мкл 12,5 % раствора меди сульфата и 1 мл 20 % раствора

натрия гидроксида; должно появиться фиолетовое окрашивание. Прибавляют 1 мл эфира и встряхивают; верхний слой должен остаться бесцветным.

***Прозрачность раствора**. Раствор 2 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,5 до 5,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора» прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Раствор должен окраситься в жёлтый цвет. Для изменения окраски раствора на красную должно потребоваться не более 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Удельное вращение. От -43 до -47° в пересчёте на сухое вещество (2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

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

Подвижная фаза А (ПФА). Ацетонитрил – Буферный раствор pH 2,8 10:90.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил – Буферный раствор pH 2,8 90:10.

Буферный раствор pH 2,8. 3,25 г натрия октансульфоната моногидрата растворяют в воде, доводят pH раствора до 2,8±0,1 10 % разведённой фосфорной кислотой и доводят объём раствора водой до 1 л.

Смесь растворителей. ПФА – ПФБ 80:20.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора смесью растворителей до 50 мл.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. Содержимое упаковки стандартного образца для идентификации пиков, содержащего примеси С и Е, растворяют в 2,0 мл смеси растворителей.

Примечание.

Примесь С: 1-(3-гидроксифенил)-2-(метиламино)этанон, CAS 90005-54-2;

Примесь Е: 2-[бензил(метил)амино]-1-(3-гидроксифенил)этанон, CAS 56917-44-3.

Хроматографические условия

Колонка	5,5 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 3 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	*ПФА*, %	*ПФБ,* %	Режим
0–3	93	7	Изократический
3–13	93→70	7→30	Линейный градиент
13–14	70→93	30→7	Линейный градиент

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора сравнения Б *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиком примеси С и линией, соединяющей его с пиком фенилэфрина должно быть не менее 5.

На хроматограмме испытуемого раствора *фактор ассиметрии* основного пика *(As)* должен быть не более 1,9.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания соединений. Фенилэфрин – 1 (около 2,8 мин); примесь С – около 1,3; примесь Е – около 3,6.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 0,5; примесь Е – 0,5.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь каждого пика примесей С и Е должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

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

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 25 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 0,5 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты и 80 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М спиртовым раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М спиртового раствора натрия гидроксида соответствует 20,37 мг фенилэфрина гидрохлорида $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

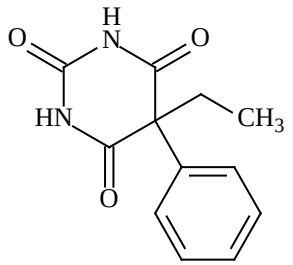
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Фенобарбитал **ФС.2.1.0041.15**

Фенобарбитал

Phenobarbitalum

5-Фенил-5-этилпиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-трион



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ М.м. 232,24

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фенобарбитала.

2. Спектрофотометрия. 10 мг субстанции растворяют в 100 мл спирта 96 %. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят аммония хлорида буферным раствором pH 10,0 до метки.

Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 220 до 280 нм должен иметь максимум при 240 нм и минимум при 224 нм.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции взбалтывают с 2 мл спирта 96 %, прибавляют 1 каплю кальция хлорида раствора 20 %, 2 капли кобальта нитрата раствора 5 % и 2 капли натрия гидроксида раствора 20 %; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. От 175 до 179 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл натрия карбоната раствора 10 %. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность. 1 г субстанции кипятят с 50 мл воды в течение 2 мин, охлаждают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного спиртового 0,1 %. Раствор окрашивается в оранжево-жёлтый цвет. Для перехода окраски в жёелтый цвет должно потребоваться не более 0,1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Аммиак водный—спирт 96 %—хлороформ 5:15:80. Дают смеси отстояться до разделения слоёв и в качестве элюента используют нижний слой.

Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора доводят спиртом 96 % до 100 мл.

Раствор сравнения Б. 25 мл раствора сравнения А доводят спиртом 96 % до 50 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 15 мл раствора сравнения Б доводят спиртом 96 % до 25 мл.

На линию старта пластинки, предварительно промытой метанолом и высушенной при температуре от 80 до 85 °С в течение 7 мин, наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения А (1 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,3 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и немедленно просматривают в УФ-свете при 254 нм. После этого пластинку опрыскивают дифенилкарбазон-ртутным реактивом, сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин и опрыскивают свежеприготовленным калия гидроксида раствором спиртовым 0,66 %. Пластинку нагревают при температуре от 100 до 105 °С в течение 5 мин и немедленно просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы четко видна зона адсорбции.

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора при просмотре в УФ-свете и после проявления не должна превышать по совокупности величины и интенсивности поглощения или окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,75 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталеину спирта 96 %, прибавляют 5 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания (индикатор – 0,5 мл тимолфталеина раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,22 мг фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Фенобарбитал, таблетки **ФС.3.1.0099.18**

Фенобарбитал, таблетки

Phenobarbitali tabulettae **Взамен ФС 42-2706-00**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фенобарбитал, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Описание. Содержание раздела должно соответствовать ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 280 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 50 мг фенобарбитала, взбалтывают с 2 мл спирта 96 %, прибавляют 1 каплю кальция хлорида раствора 20 %, 2 капли кобальта нитрата раствора 5 % и 2 капли натрия гидроксида раствора 10 %; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

3. Качественная реакция. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую 50 мг фенобарбитала, взбалтывают с 1 мл натрия гидроксида раствора 1 % в течение 2 мин, прибавляют 0,15 мл калия гидрокарбоната и

калия карбоната раствора и 0,1 мл меди(II) сульфата раствора 10 %; должен образоваться осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	150 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Боратный буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 500 мл борной кислоты 0,2 М раствор и 388 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М и доводят pH полученного раствора борной кислоты 0,2 М раствором или натрия гидроксида раствором 0,2 М до значения 9,7±0,1. Доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, помещают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят боратным буферным раствором до концентрации фенобарбитала около 10 мкг/мл.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца фенобарбитала помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 2 мл спирта 96 % и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора боратным буферным раствором до метки.

Раствор сравнения. Боратный буферный раствор.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество фенобарбитала, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 200 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}18}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца фенобарбитала, мг;
P – содержание фенобарбитала в стандартном образце фенобарбитала, %;
L – заявленное количество фенобарбитала в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Спиртовой раствор калия гидроксида. 0,75 г калия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 1 мл воды и доводят объём раствора спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора спиртом, свободным от альдегидов, до метки.

Подвижная фаза А (ПФА). Спирт 96 %—вода 75:25.

Подвижная фаза Б (ПФБ). В делительную воронку помещают 5 мл аммиака концентрированного раствора 32 %, 15 мл спирта 96 % и 80 мл хлороформа, энергично встряхивают в течение 5 мин и отстаивают. Используют нижний слой.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,1 г фенобарбитала, помещают в коническую колбу

вместимостью 25 мл, прибавляют 5,0 мл спирта 96 % и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Осадок отделяют центрифугированием или фильтрацией.

Раствор сравнения. 2,5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

На линию старта пластинки, предварительно промытой метанолом или спиртом 96 % и высушенной при температуре 80–85 °С в течение 7 мин, наносят 20 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (2 мкг), 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФА и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФА пройдет около 5 см пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин и помещают в камеру, заполненную ПФБ. Когда фронт ПФБ пройдет около 80–90 % пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм. Пластинку опрыскивают дифенилкарбазон-ртутным реактивом, сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин, опрыскивают 0,6 % спиртовым раствором калия гидроксида и нагревают при температуре 100–105 °С в течение 7 мин до чёткого проявления пятен фиолетового цвета.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие дополнительных зон адсорбции, каждая из которых по величине и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (2 мкг) (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 2,0 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение».

Испытуемый раствор. Предварительно растёртую в порошок таблетку, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 2 мл спирта 96 %, встряхивают до полного распада таблетки, прибавляют 100 мл воды и энергично встряхивают в течение 10 мин. Доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят боратным буферным раствором до получения концентрации фенобарбитала около 10 мкг/мл.

Содержание фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$ в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 200 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot 200 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 25}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца фенобарбитала, мг;
P – содержание фенобарбитала в стандартном образце фенобарбитала, %;
L – заявленное количество фенобарбитала в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение».

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г фенобарбитала, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 2 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 2 мин, прибавляют 100 мл воды и энергично встряхивают в течение 10 мин. Доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл

полученного раствора и доводят объём раствора боратным буферным раствором до метки.

Содержание фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 200 \cdot 100 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot 200 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
a_0 – навеска стандартного образца фенобарбитала, мг;
P – содержание фенобарбитала в стандартном образце фенобарбитала, %;
G – средняя масса таблетки, мг;
L – заявленное количество фенобарбитала в одной таблетке, мг.

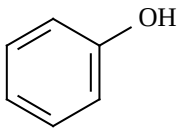
Хранение. В защищённом от света месте.

Фенол **ФС.2.1.0042.15**

Фенол

Phenolum

Фенол
вптмкуп



C_6H_6O М.м. 94,11

Содержит не менее 99,0 % фенола C_6H_6O в пересчете на безводное вещество.

Описание. Бесцветные кристаллы или кристаллическая масса белого цвета со своеобразным запахом. На воздухе постепенно розовеет.

Растворимость. Очень легко растворим в спирте 96 %, глицерине, хлороформе, метиленхлориде, растворим в воде, умеренно растворим в минеральных маслах.

Подлинность. 1,0 г субстанции растворяют в 150 мл воды (раствор А).

1. Качественная реакция. К 10 мл раствора А прибавляют 0,3 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание, исчезающее от прибавления 5 мл 2-пропанола.

2. Качественная реакция. К 10 мл раствора А прибавляют 1 мл бромной воды; должен образоваться осадок белого или бледно-желтого цвета.

Температура затвердевания. Не ниже 39,5 °С (ОФС «Температура затвердевания»).

Нелетучий остаток. Не более 0,05 %. Около 5,0 г (точная навеска) субстанции помещают в бюкс, нагревают на кипящей водяной бане до полного испарения, затем сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка должна быть не более 2,5 мг.

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 15 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон B_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность. К 2 мл раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 0,05 мл метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %. Раствор должен окраситься в жёлтый цвет.

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 3,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 50 мл воды, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. 25,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл с пришлифованной пробкой, прибавляют 50,0 мл 0,0167 М раствора бромид-бромата и 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, закрывают пробкой, выдерживают в течение 30 мин, периодически перемешивая, после чего оставляют на 15 мин.

Затем в колбу прибавляют 5 мл калия йодида раствора 20 %, перемешивают и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до появления светло-жёлтой окраски. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл крахмала раствора 1 %, 10 мл хлороформа и продолжают титрование при энергичном перемешивании.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора бромид-бромата соответствует 1,569 мг фенола C_6H_6O.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

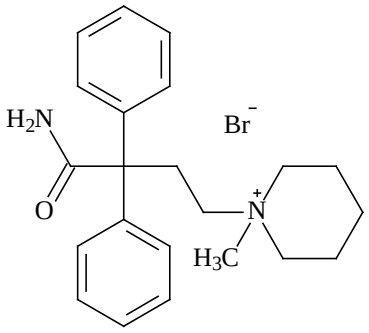
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Фенпивериния бромид **ФС.2.1.0201.18**

Фенпивериния бромид

Fenpiverinii bromidum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0286-07**

1-(3-Карбамоил-3,3-дифенилпропил)-1-метилпиперидиния бромид



$C_{22}H_{29}BrN_2O$ М.м. 417,4

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % фенпивериния бромида $C_{22}H_{29}BrN_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фенпивериния бромида.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,03 % раствора субстанции в области длин волн от 240 до 320 нм должен иметь

максимумы поглощения при 252 нм и 258 нм, минимумы поглощения при 249 нм и 255 нм и плечо в интервале от 262 до 268 нм.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или его окраска должна выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,0 до 6,0 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Дихлорэтан – метанол – уксусная кислота ледяная 4:1:2.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл хлороформа.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора доводят метанолом до 100 мл.

Проведение испытания. На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 6 мкл (0,6 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают реактивом Драгендорфа, высушивают на воздухе.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окрашивания их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 0,5 %.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (0,6 мкг) четко видна зона адсорбции основного вещества.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают при остаточном давлении 30 мм рт. ст. и при температуре 65 °С до постоянной массы.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 40 мл уксусной кислоты ледяной и 10 мл раствора ртути(II) ацетата, нагревая при необходимости до температуры от 50 до 60 °С. Раствор охлаждают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода фиолетового окрашивания в синее (индикатор – 0,2 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 41,74 мг фенпивериния бромида $C_{22}H_{29}BrN_2O$.

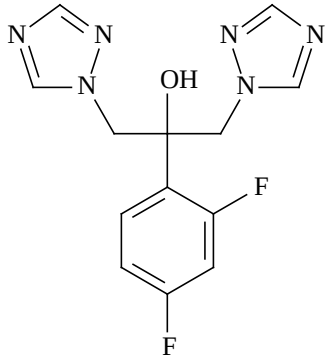
Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Флуконазол **ФС.2.1.0202.18**

Флуконазол

Fluconazolum **Вводится впервые**

2-(2,4-Дифторфенил)-1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ М.м. 306,27

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % флуконазола $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый гигроскопичный кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, растворим в ацетоне, мало растворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектр. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца флуконазола.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец флуконазола растворяют в минимальном объёме метиленхлорида, выпаривают досуха и снимают спектры сухих остатков.

2. УФ-спектр. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,02 % раствора субстанции в этаноле 95 % в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца флуконазола той же концентрации.

***Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 20,0 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Раствор аммония формиата. 0,63 г аммония формиата растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – аммония формиата раствор 14:86.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора до 10,0 мл ПФ.

Раствор сравнения А. 5,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Раствор сравнения Б. 5,0 мг стандартного образца флуконазола для идентификации пика (содержащего примесь А) растворяют в ПФ и доводят объем раствора до 100,0 мл ПФ.

Раствор сравнения В. 3,0 мг стандартного образца примеси В растворяют в ПФ и доводят объем раствора до 100,0 мл ПФ.

Раствор сравнения Г. 2,0 мг стандартного образца примеси С растворяют в ПФ и доводят объем раствора до 20 мл ПФ. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до 20,0 мл.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол, CAS 89429-59-4;

примесь В: 1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фторфенил]пропан-2-ол), CAS 871550-15-1;

примесь С: 1,1'-(1,3-фенилен)ди-1*H*-1,2,4-триазол, CAS 514222-44-7.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см, октадецилсиликагель, 5 мкм
Температура колонки	40 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм
Объём пробы	20 мкл
Время хроматографирования	3,5-кратное времени удерживания пика флуконазола

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В, Г.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси А; хроматограмма раствора сравнения В используется для идентификации пика примеси В; хроматограмма раствора сравнения Г используется для идентификации пика примеси С.

Относительные времена удерживания компонентов. Флуконазол – 1 (около 11 мин); примесь В – около 0,4; примесь А – около 0,5; примесь С – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г: разрешение (*R*) между пиками примеси С и флуконазола не менее 3,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси В должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,3%);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади соответствующего ей пика на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,1%);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1%);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 1,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,6%).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. 2,0 г испытуемой субстанции растворяют в 10 мл смеси вода – метанол 15:85 и доводят объём этой же смесью до 20,0 мл. Далее определение проводят методом 2 по ОФС «Тяжёлые металлы» с использованием эталонного раствора 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг флуконазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). При приготовлении основного раствора допускается нагревание не выше 50 °С до полного растворения препарата.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 15,31 мг флуконазола $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 30 °С.

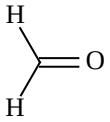
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Формальдегида раствор **ФС.2.1.0043.15**

Формальдегид

Formaldehydi solutio

Формальдегид



CH_2O М.м. 30,03

Содержит не менее 34,5 % и не более 38,0 % формальдегида CH_2O.

Стабилизируют прибавлением метанола.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость с резким характерным запахом.

Растворимость. Смешивается с водой и спиртом 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. К 2 мл субстанции прибавляют 10 мл воды, 1 мл серебра нитрата аммиачного раствора 5 %; выделяется металлическое серебро в виде зеркала или серого осадка.

2. Качественная реакция. 20 мг салициловой кислоты растворяют в 5 мл серной кислоты концентрированной. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл субстанции и осторожно нагревают, должно появиться неисчезающее ярко-красное окрашивание.

Муравьиная кислота. Не более 0,2 %. К 10 мл (точная навеска) субстанции прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 1 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 4,6 мг муравьиной кислоты CH_2O_2.

Метанол. От 9,0 до 15,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. 10,0 мл этанола безводного помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. 10 мл формальдегида раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. 1,0 мл метанола безводного помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная, насадочная, (1,5–2,0 м) × (2–4 мм) с неподвижной фазой (НФ) – сополимер этилстирол-дивинилбензол, 150–180 мкм (90–80 меш);
Газ-носитель	азот;
Скорость потока	30–40 мл/мин;
Температура:	
колонки	120 °С;
испарителя	150 °С;
детектора	150 °С;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Объем пробы	1 мкл.

Хроматографируют стандартный раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора *разрешение* (*R*) между пиками метанола и этанола должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют попеременно испытуемый и стандартный растворы.

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

$$X = \frac{V_M \cdot B \cdot 100}{V \cdot B_0}$$

где V – объём субстанции, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

V_M – объём метанола, взятый для приготовления стандартного раствора (1,0 мл);

B – среднее значение отношения площади пика метанола к площади пика этанола на хроматограммах испытуемого раствора;

B_0 – среднее значение отношения площади пика метанола к площади пика этанола на хроматограммах стандартного раствора.

Общая зола. Не более 0,005 % (м/о). 20,0 мл субстанции выпаривают на водяной бане досуха. Полученную белую массу сжигают и прокаливают при температуре около 600 °С.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 20 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и выдерживают в тёмном месте в течение 10 мин. Затем прибавляют 11 мл 0,5 М раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до получения слабо-желтой окраски. Прибавляют 2 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 1,501 мг формальдегида CH_2O.

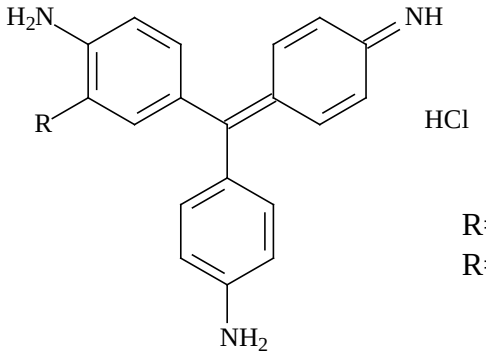
Хранение. В защищённом от света месте, при температуре не ниже 15 °С.

Фуксин основной **ФС.2.1.0044.15**

Фуксин основной

Fuxinum basicum

Смесь розанилина гидрохлорида (4-[(4-аминофенил)(4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]-2-метиланилина гидрохлорид) и парарозанилина гидрохлорида (4,4'-[(4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилен]дианилина гидрохлорид).



R=CH_3: Розанилина гидрохлорид
R=H: Парарозанилина гидрохлорид

R=CH_3	$C_{20}H_{19}N_3 \cdot HCl$	М.м. 337,85
R=H	$C_{19}H_{17}N_3 \cdot HCl$	М.м. 323,82

Содержит не менее 88,0 % фуксина основного в расчёте на сухой розанилина гидрохлорид $C_{20}H_{19}N_3 \cdot HCl$.

Описание. Темно-зелёные кристаллы или кристаллический порошок с металлическим блеском.

Растворимость. Растворим в спирте 96 % и хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. Спектрофотометрия. 0,1 г субстанции растворяют в 500 мл воды (раствор А). 1,0 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора водой до метки. Спектр полученного раствора должен иметь максимум при 543±5 нм.

2. Качественная реакция. К 2,5 мл раствора А прибавляют 2,5 мл воды и несколько капель хлористоводородной кислоты концентрированной. Через некоторое время раствор должен окраситься в жёлтый цвет (отличие от фуксина кислого).

3. Качественная реакция. К 5 мл раствора А прибавляют несколько капель раствора таниновой кислоты 10 %; должен образоваться красный осадок.

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,3 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Вещества, нерастворимые в спирте. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл спирта 96 % и кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 15 мин. Раствор фильтруют через предварительно взвешенный стеклянный фильтр. Фильтр промывают горячим спиртом 96 % до обесцвечивания промывных вод и высушивают при температуре 105 °С в течение 1 ч. Содержание веществ, нерастворимых в спирте, не должно превышать 1,0 %.

Мышьяк. Не более 0,0008 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,06 г субстанции.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в герметичную колбу для титрования вместимостью 500 мл, снабженную газовпускной и газовыпускной трубками, обратным холодильником и бюреткой, и прибавляют 175 мл воды. Затем прибавляют 25 мл натрия тартрата раствора 30 %, помещают в колбу магнитную мешалку с тефлоновым покрытием и нагревают до кипения. В течение 15 мин колбу продувают азотом, предварительно пропущенным через 2 склянки для промывания газа, каждая из которых содержит 500 мл смеси, состоящей из 400 мл воды, 53 мл титана(III) хлорида раствора 15 %, 40 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и около 10 мг сафранина. Продолжая нагревание и продувку азотом, раствор титруют при перемешивании 0,05 М раствором титана(III) хлорида до появления жёлтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора титана(III) хлорида соответствует 3,379 мг розанилина гидрохлорида $C_{20}H_{19}N_3 \cdot HCl$.

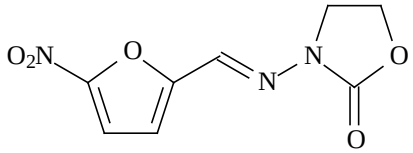
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Фуразолидон **ФС.2.1.0203.18**

Фуразолидон

Furazolidonum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0287-07**

3-{[(5-Нитрофуран-2-ил)метилиден]амино}-1,3-оксазолидин-2-он



$C_8H_7N_3O_5$ М.м. 225,16

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % фуразолидона $C_8H_7N_3O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Растворы фуразолидона необходимо защищать от действия света.

Описание. Желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр предварительно высушенной субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фуразолидона.

2. Спектрофотометрия. Спектр 0,001 % раствора субстанции в диметилформамиде («Количественное определение») в области длин волн от

230 до 400 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца фуразолидона.

3. Качественная реакция. 0,05 г субстанции смешивают с 25 мл смеси вода – 30 % раствор натрия гидроксида (4:1) и нагревают; должно появиться бурое окрашивание.

4. Качественная реакция. 0,05 г субстанции прибавляют к 10 мл смеси диметилформамид – 0,5 М раствор спиртовой калия гидроксида (9:1); должно появиться красно-фиолетовое окрашивание, сразу же переходящее в темно-синее, а затем в красно-фиолетовое и фиолетовое.

Температура плавления. От 253 до 258 °С (ОФС «Температура плавления»).

pH. От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). 1 г субстанции встряхивают со 100 мл воды в течение 15 мин и фильтруют.

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Толуол – диоксан 95:5.

Испытуемый раствор. 50,0 мг субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 5 мл диметилформамида и доводят ацетоном до 10 мл.

Раствор сравнения. 5,0 мг стандартного образца (5-нитро-2-фурил)метилена диацетат растворяют в 50 мл смеси диметилформамид – ацетон (1:1).

Раствор для опрыскивания. 75,0 мг фенилгидразина гидрохлорида растворяют в 10 мл спирта 96 %, разбавляют водой до 50 мл, прибавляют уголь активированный, перемешивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят водой до 200 мл.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ

и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают раствором фенилгидразина.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения, не превышающей её по интенсивности окраски и величине (не более 1 %).

Хлориды. Не более 0,01% (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Т**яжелые металлы.** Не более 0,001 %. 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 1.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до 50,0 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца фуразолидона растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до 50,0 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при 367 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание фуразолидона $C_8H_7N_3O_5$ в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

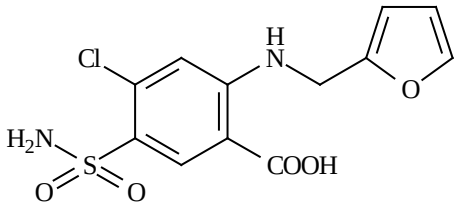
$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, г;
a_0 – навеска стандартного образца фуразолидона, г;
W – потеря в массе при высушивании, %;
P – содержание основного вещества в стандартном образце фуразолидона, %.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Фуросемид	**ФС.2.1.0204.18**
Фуросемид	
Furosemidum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0288-07**

5-Сульфамоил-2-[(фуран-2-илметил)амино]-4-хлорбензойная кислота



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ М.м. 330,74

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % фуросемида $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фуросемида.

2. Спектрофотометрия. 10 мг субстанции растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и доводят тем же растворителем до 200 мл (раствор А). Спектр

поглощения раствора А в области длин волн от 290 до 390 нм должен иметь максимум поглощения при 333 нм и минимум поглощения при 295 нм.

3. УФ-спектр. 5 мл раствора А доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 220 до 290 нм должен иметь максимумы поглощения при 228 нм и 271 нм и минимум поглощения при 249 нм.

4. Качественная реакция. 0,05 г субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 % и прибавляют 25 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Колбу накрывают часовым стеклом и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения к полученному раствору прибавляют 15 мл 1 М раствора натрия гидроксида, 3 мл 0,1 М раствора натрия нитрита и выдерживают в течение 3 мин. Прибавляют 1 мл сульфаминовой кислоты раствор 3 % и 1 мл 0,5 % водного раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида; должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

Температура плавления. От 204 до 209 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

Подвижная фаза (ПФ). 0,2 г калия фосфата однозамещенного и 0,25 г цетримида растворяют в 70 мл воды, доводят pH раствора до 7,0 ± 0,1 раствором аммиака и прибавляют 30 мл пропанола.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят ПФ до 50 мл.

Раствор сравнения А. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А (5-сульфамоил-4-[(фуран-2-илметил)амино]-2-хлорбензойная кислота, CAS 4818-59-1) растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 20 мл.

Раствор сравнения Б. Смешивают 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора сравнения А и доводят ПФ до 20 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18) , 5 мкм;
Температура колонки	
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 238 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками примеси А (первый пик) и фуросемида (второй пик) должно быть не менее 4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,25 %);

- сумма площадей пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

Хлориды. Не более 0,02% (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции встряхивают с 30 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 3 мл фильтрата, разведенного водой до объема 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

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

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания к 10 мг субстанции прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, доводят общий объем до 1,0 мл водой для ЛАЛ-теста, а затем разводят его не менее чем в 140 раз для ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида .

Конечную точку титрования определяют потенциометрически или с индикатором – 0,2 мл 1 % раствора бромтимолового синего в диметилформамиде.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,07 мг фуросемида $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

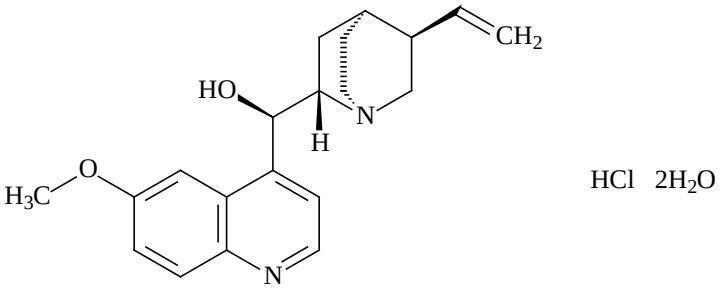
*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Хинина гидрохлорид **ФС.2.1.0205.18**

Хинин

Chinini hydrochloridum **Взамен ГФ X, ст. 147**

(*R*)-(6-Метоксихинолин-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]метанола гидрохлорид (1:1), дигидрат



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ М.м. 396,91

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хинина гидрохлорида $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Бесцветные блестящие иголочки или белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

*Выветривается, под действием света желтеет.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в воде и хлороформе (с выделением капель воды).

Подлинность

1. Качественная реакция. Растворяют 20 мг субстанции в 20 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 3 капли бромной воды и 1 мл аммиака раствора 10 %; должно появиться зелёное окрашивание.

2. Качественная реакция. Растворяют 20 мг субстанции в 20 мл воды. К

5 мл полученного раствора прибавляют 3 капли серной кислоты разведенной 16 %; в УФ-свете при 366 нм должна наблюдаться голубая флуоресценция, исчезающая при прибавлении 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

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

Удельное вращение. От –244 до –258 в пересчёте на сухое вещество (3 % раствор субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 6,0 до 7,0 (1 % раствор в воде, свободной от диоксида углерода; ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Подвижная фаза (ПФ). 6,8 г калия дигидрофосфата и 3,0 г гексиламина растворяют в 700 мл воды, доводят фосфорной кислотой разведённой 10 % до pH 2,8, прибавляют 60 мл ацетонитрила и доводят водой до 1,0 л.

Испытуемый раствор. 40 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл ПФ с осторожным нагреванием, если необходимо, и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 40 мг стандартного образца хинина сульфата, содержащего примесь дигидрохинина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл ПФ с осторожным нагреванием, если необходимо, и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 40 мг стандартного образца хинидина сульфата, содержащего примесь дигидрохинидина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл ПФ с осторожным нагреванием, если необходимо, и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения В. К 1 мл раствора сравнения А прибавляют 1 мл раствора сравнения Б.

Раствор сравнения Г. 2,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Д. 20 мг тиомочевины помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Хинидин: (*S*)-(6-метоксихинолин-4-ил)[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]метанол, CAS 56-54-2;

дигидрохинин:(*R*)-(6-Метоксихинолин-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-этил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]метанол, CAS 522-66-7;

дигидрохинидин: (*S*)-(6-Метоксихинолин-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-этил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]метанол, CAS 1435-55-8.

Хроматографические условия

Колонка	15–25 см × 0,46 см, (силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18)), 5–10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 250 нм для раствора сравнения Д и 316 нм для остальных растворов;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А–Д.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пиков хинина и дигидрохинина; хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пиков хинидина и дигидрохинидина.

Относительное время удерживания дигидрохинина по отношению к хинину – около 1,4, дигидрохинидина по отношению к хинидину – около 1,5.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора сравнения В:

– *разрешение (R)* между пиками хинина и хинидина должно быть не менее 3,0;

– *разрешение (R)* между пиками хинина и дигидрохинидина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения Г *отношение сигнал/шум (S/N)* для основного пика должно быть не менее 10;

На хроматограмме раствора сравнения Б коэффициент ёмкости для пика хинидина должен быть от 3,5 до 4,5, рассчитывая t_R по пику тиомочевины на хроматограмме раствора сравнения Д; при необходимости корректируют концентрацию ацетонитрила в ПФ.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

Допустимое содержание примесей:

- дигидрохинин – не более 10 %;

- любая примесь, элюируемая перед хинином – не более 5 % для каждой примеси;

- любая другая примесь – не более 2,5 % для каждой примеси.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Г (менее 0,2 %).

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 1,0 г субстанции растворяют в 50 мл воды.

Барий. К 10 мл 2 % раствора субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %. Опалесценция полученного раствора в течение 15 мин не должна превышать опалесценцию смеси 1 мл воды и 10 мл 2 % раствора субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Не менее 6,0 и не более 10,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 100 мл смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты безводной 2:5, охлаждают 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 18,04 мг сухого хинина гидрохлорида $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

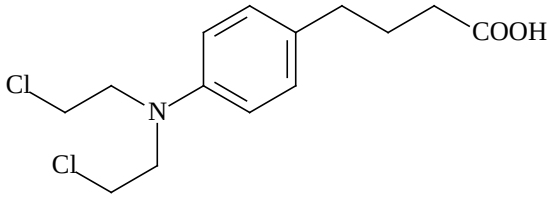
*Приводится для информации.

Хлорамбуцил **ФС.2.1.0206.18**

Хлорамбуцил

Chlorambucilum **Взамен ГФ X, ст. 158**

4-{4-[Бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота



$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ М.м. 304,21

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % хлорамбуцила $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

При работе с хлорамбуцилом следует принимать, меры, предохраняющие от попадания субстанции на кожу и слизистые оболочки.

Описание. Белый или почти белый со слабым розоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в 96 % спирте и хлороформе, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлорамбуцила.

2. Качественная реакция. В пробирку помещают 20 мг субстанции и прибавляют 4 капли калия дихромата раствора в серной кислоте. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным нитропруссида натрия раствором 1 % и каплей пиперидина, и нагревают на небольшом пламени горелки; должно появиться синее пятно.

3. Качественная реакция. В 2 мл спирта 96 % растворяют 50 мг субстанции, прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают в течение 2 минут на кипящей водяной бане; должен выпасть белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Температура плавления. От 64 до 68 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

1. Примесь G.

Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4–8 °С в защищённом от света месте не более суток.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол—трифторуксусной кислоты раствор 1 % 50:50.

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

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца

хлорамбуцила, содержащего примесь G, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание:
примесь G: 4-{2-[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота, CAS 178481-89-5 или 4-{3-[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота, CAS 134862-11-6.

Хроматографические условия

Колонка	15×0,39 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 4 мкм;
Температура колонки	25 °C;
Скорость потока	1,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Для *идентификации* пика примеси G используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания соединений. Хлорамбуцил – 1 (около 11 мин); примесь G – около 1,2.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками хлорамбуцила и примеси G должно быть не менее 1,5.

Допустимое содержание примеси G. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

2. Другие примеси.

Испытуемый раствор и растворы сравнения защищают от света и используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А (ПФА). В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,9 г аммония ацетата, растворяют в 800 мл воды, доводят pH

раствора уксусной кислотой до 3,9, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил для хроматографии.

Смесь растворителей. Хлористоводородная кислота 1 %— ацетонитрил для хроматографии 10:90.

Испытуемый раствор. Около 25 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 20,0 мл помещают 5 мг стандартного образца хлорамбуцила для проверки пригодности системы, содержащего примеси B и E, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание:

примесь B: 4-{4-[(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота, CAS 116505-53-4;

примесь E: 4-[4-({2-[(4-{4-[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутаноил)окси]этил}(2-хлорэтил)амино)фенил]бутановая кислота, CAS 1988791-13-4.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,3 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %

0–5	60	40
5–15	60→10	40→90
15–25	10	90
25–30	10→60	90→40

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей В и Е используются хроматограммы раствора сравнения Б и прилагаемая к стандартному образцу хлорамбуцила для проверки пригодности системы.

Относительное время удерживания соединений. Хлорамбуцил – 1 (около 12 мин); примесь В – около 0,5; примесь Е – около 1,4.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками хлорамбуцила и примеси В должно быть не менее 5,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

– площадь пика примеси Е не должна превышать 6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,6 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 10-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

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

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). К 0,3 г субстанции приливают 15 мл воды, встряхивают до растворения и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г субстанции (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл предварительно нейтрализованного спирта 96 % (индикатор – 0,1 мл фенолфталеина раствора 1 %) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,42 мг хлорамбуцила $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте при температуре от +8 до +15 °С.

Хлорамбуцил, таблетки **ФС.3.1.0100.18**

Хлорамбуцил, таблетки

Chlorambucili tabulettae **Взамен ГФ X, ст. 159**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат хлорамбуцил, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества хлорамбуцила $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$.

Описание. Содержание раздела должно соответствовать ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 10 мг хлорамбуцила, помещают в пробирку и прибавляют 0,2 мл раствора калия дихромата в серной кислоте. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным 1 % раствором натрия нитропруссида и каплей пиперидина и нагревают; должно появиться синее окрашивание.

3. Качественная реакция. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей 10 мг хлорамбуцила, прибавляют 2 мл спирта 95 %,

перемешивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают в течение 2 мин на кипящей водяной бане; должен образоваться белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ.

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	75 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Подвижная фаза (ПФ). 0,2 г аммония ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 400 мл воды, 1 г уксусной кислоты ледяной и перемешивают. Прибавляют 600 мл ацетонитрила, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют через полипропиленовый фильтр с размером пор 10 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствора дополнительно разводят средой растворения до концентрации хлорамбуцила около 0,0022 мг/мл. Срок годности раствора – 2 ч.

Стандартный раствор. Около 22 мг (точная навеска) стандартного образца хлорамбуцила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

Хроматографические условия

Колонка	3 × 0,3 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 3 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика хлорамбуцила.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная для пика хлорамбуцила, должна быть не менее 600 т.т.;

- *фактор асимметрии* пика хлорамбуцила должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика хлорамбуцила должно быть не более 2 %.

Количество хлорамбуцила, перешедшее в раствор, в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 900 \cdot F \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 500} = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}09}{S_0 \cdot L}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца хлорамбуцила, мг;

P – содержание хлорамбуцила в стандартном образце хлорамбуцила, %;

L – заявленное количество хлорамбуцила в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) хлорамбуцила $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

1. Примесь G.

Растворы защищают от действия света и хранят при комнатной температуре не более 8 ч, при температуре 4–8 °С – не более 24 ч.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – 1 % раствор трифторуксусной кислоты 50:50.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 10 мг хлорамбуцила, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг стандартного образца хлорамбуцила (с примесью G) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь G: 4-{2-[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота, CAS 178481-89-5 или 4-{3-[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота, CAS 134862-11-6.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика хлорамбуцила.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора для проверки пригодности хроматографической системы) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками хлорамбуцила и примеси G должно быть не менее 1,5.

Относительные времена удерживания соединений. Хлорамбуцил – 1 (около 11 мин), примесь G – около 1,2.

Допустимое содержание примеси G. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

2. Другие примеси.

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления.

Растворитель. 400 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 8,7 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до метки. 100 мл полученного раствора смешивают с 900 мл ацетонитрила.

Подвижная фаза А (ПФА). 1,9 г аммония ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды и доводят pH полученного раствора до 3,9 уксусной кислотой ледяной. Доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 25 мг хлорамбуцила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, взбалтывают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 5 мг стандартного образца хлорамбуцила для проверки пригодности хроматографической системы (с примесями B и E) помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь B: 4-{4-[(2-хлорэтил)амино]фенил}бутановая кислота, CAS 116505-53-4;

примесь E: 4-[4-({2-[(4-{4-[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}бутаноил)окси]этил}(2-хлорэтил)амино)фенил]бутановая кислота, CAS 1988791-13-4.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,3 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	0,8 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания пика хлорамбуцила.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %	Режим
0–5	60	40	Изократический
5–15	60→10	40→90	Линейный градиент
15–25	10	90	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием раствора для проверки пригодности хроматографической системы) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками хлорамбуцила и примеси B должно быть не менее 5,0.

Относительные времена удерживания соединений. Хлорамбуцил – 1 (около 12 мин), примесь B – около 0,5, примесь E – около 1,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси E должна быть не более 6-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика примеси B должна быть не более 4-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более 10-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта 96 % и, при осторожном перемешивании, 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и 2,0 мл раствора внутреннего стандарта. Раствор выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки. Раствор фильтруют через фильтр со средним размером пор при пониженном давлении во избежание испарения растворителя. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят спиртом 96 % до концентрации хлорамбуцила около 0,02 мг/мл.

Содержание хлорамбуцила $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ в процентах от заявленного количества (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 20 \cdot 100 \cdot L \cdot F} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot F \cdot 10}$$

где S_1 – отношение площади пика хлорамбуцила к площади пика

внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь площади пика хлорамбуцила к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца хлорамбуцила, мг;

P – содержание хлорамбуцила в стандартном образце хлорамбуцила, %;

L – заявленное содержание хлорамбуцила в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). 500 мл спирта 96 % помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до метки. Проводят дегазирование в течение 2 мин при давлении 250 мм рт.ст.

Раствор внутреннего стандарта. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пропилпарабена помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка, содержащую около 2 мг хлорамбуцила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта 96 % и, при осторожном перемешивании, 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и 2,0 мл раствора внутреннего стандарта. Раствор выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки. Раствор фильтруют через фильтр со средним размером пор при пониженном давлении во избежание испарения растворителя.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца хлорамбуцила помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до

метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта 96 % и, при осторожном перемешивании, 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и 2,0 мл раствора внутреннего стандарта. Доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,2 см или 25 × 0,2 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм или 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	необходимая для выполнения условий пригодности хроматографической системы;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *разрешение* (*R*) между пиками хлорамбуцила и пропилпарабена должно быть не менее 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика хлорамбуцила к площади пика пропилпарабена должно быть не более 2,0 %.

Содержание хлорамбуцила $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 100 \cdot G}{S_0 \cdot 20 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot L} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10}$$

где S_1 – отношение площади пика хлорамбуцила к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – отношение площади пика хлорамбуцила к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца хлорамбуцила, мг;

P – содержание хлорамбуцила в стандартном образце

хлорамбуцила, %;

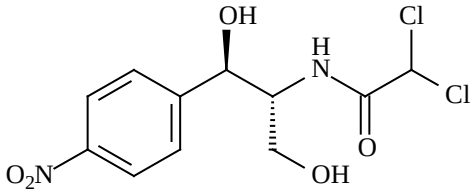
G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество хлорамбуцила в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хлорамфеникол	**ФС.2.1.0207.18**
Хлорамфеникол	
Chloramphenicolum	**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0250-07**

N-[(1*R*,2*R*)-2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2,2-дихлорацетамид



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ М.м. 323,13

Содержит не менее 99,0 % и не более 102,0 % хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с сероватым, желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в этилацетате, мало растворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлорамфеникола или рисунку (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм и минимум поглощения при 237 нм.

3. Качественная реакция. Нагревают на водяной бане 0,1 г субстанции с 5 мл 20 % раствора натрия гидроксида; должно появиться желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

4. Качественная реакция. Раствор, полученный в предыдущем испытании, нейтрализуют азотной кислотой разведенной 16 % по бумаге индикаторной универсальной и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 149 до 153 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От +18 до +21° в пересчете на сухое вещество (5 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

Раствор препарата в спирте 96% спирте вращает плоскость поляризации вправо, в этилацетате – влево.

Удельный показатель поглощения. От 290 до 305 при длине волны 278 нм (0,002 % раствор в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щелочность. Встряхивают в течение 2 мин 0,1 г субстанции с 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, и прибавляют 0,1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля $GF_{254.}$

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – вода 90:10:1.

Испытуемый раствор. Растворяют 0,1 г субстанции в 10,0 мл ацетона.

Раствор сравнения А. Растворяют 0,1 г стандартного образца хлорамфеникола в 10,0 мл ацетона.

Раствор сравнения Б. 0,5 мл раствора сравнения А доводят ацетоном до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) раствора сравнения А, 10 мкл (0,5 мкг) и 20 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б, содержащего 0,5 мкг субстанции, четко видна зона адсорбции основного вещества.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б,

содержащего 1 мкг субстанции (не более 0,5 %). Допускается не более трех зон адсорбции примесей (не более 1,5 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают в течение 1 мин 0,3 г субстанции с 15 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции: 100 мг субстанции растворяют в 1,0 мл спирта 96 %, прибавляют 19,0 мл воды для инъекций. Затем разбавляют раствор не менее чем в 8 раз. Для испытаний используют ЛАЛ-реактив с чувствительностью не менее 0,125 ЕЭ/мл.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильна. В соответствии с ОФС «Стерильность».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят водой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1000}{a \cdot 297 \cdot 10 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot 841\,751}{a \cdot (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска субстанции, мг;

297 – удельный показатель поглощения хлорамфеникола при длине волны 278 нм;

W – потеря в массе при высушивании, %.

Хранение. В хорошо закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Хлорамфеникол, таблетки **ФС.3.1.0101.18**

Хлорамфеникол, таблетки

Chloramphenicoli tabulettae **Взамен ФС 42-3679-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат хлорамфеникол, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца хлорамфеникола в области длин волн от 230 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. К порошку растёртых таблеток, эквивалентному около 0,1 г хлорамфеникола, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 10 % и нагревают; должно появиться жёлтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в оранжевое. При кипячении этого раствора окраска усиливается, должен образоваться кирпично-красный осадок.

3. Качественная реакция. Раствор с осадком, полученный в предыдущем испытании, охлаждают и фильтруют. Фильтрат после

подкисления азотной кислотой должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	хлористоводородной раствор 0,1 М кислоты;
Объём среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	30 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации хлорамфеникола около 0,015 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор стандартного образца хлорамфеникола. Около 75 мг (точная навеска) стандартного образца хлорамфеникола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 5 мин и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца хлорамфеникола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество хлорамфеникола, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 900 \cdot F}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0{,}18}{A_0 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца хлорамфеникола;
a_0 – навеска стандартного образца хлорамфеникола, мг;
P – содержание хлорамфеникола в стандартном образце хлорамфеникола, %;
L – заявленное количество хлорамфеникола в одной таблетке, мг;
F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Вода—метанол—хлороформ 1:10:90.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,2 г хлорамфеникола, встряхивают с 10,0 мл спирта 96 % и фильтруют.

Раствор стандартного образца хлорамфеникола. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг стандартного образца хлорамфеникола, растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 50 мг стандартного образца хлорамфеникола, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца хлорамфеникола и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (1 мкг) раствора стандартного образца хлорамфеникола, 10 мкл (0,2 мкг) раствора для проверки чувствительности хроматографической системы и 10 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции;

- на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

Любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола (не более 0,5 %). На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие не более трех зон адсорбции.

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2 или методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение», способ 1.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 75 мг хлорамфеникола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца хлорамфеникола. Около 75 мг (точная навеска) стандартного образца хлорамфеникола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 5 мин и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца хлорамфеникола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot G}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

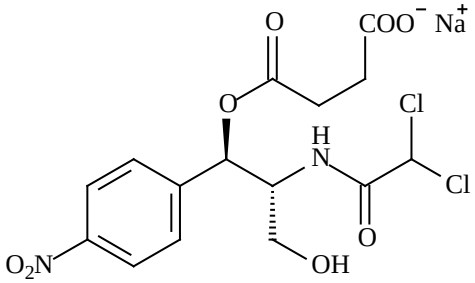
где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца хлорамфеникола;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
a_0 – навеска стандартного образца хлорамфеникола, мг;
P – содержание хлорамфеникола в стандартном образце хлорамфеникола, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;
L – заявленное количество хлорамфеникола в одной таблетке, мг.

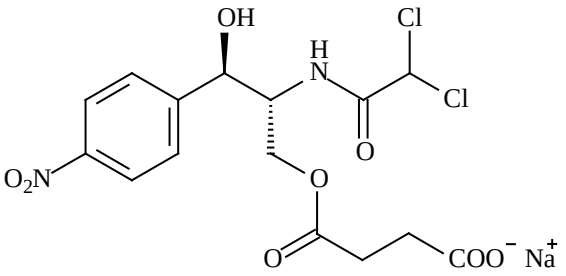
Хранение. В защищённом от света месте.

Хлорамфеникола натрия сукцинат	**ФС.2.1.0208.18**
Хлорамфеникол	
Chloramphenicoli natrii succinas	**Вводится впервые**

Смесь 4-[(1*R*,2*R*)-3-гидрокси-2-(2,2-дихлорацетамидо)-1-(4-нитрофенил)пропокси]-4-оксобутаноата натрия (1-изомер) и 4-[(2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-(2,2-дихлорацетамидо)-3-(4-нитрофенил)пропокси]-4-оксобутаноата натрия (3-изомер) переменного состава.



1-Изомер



3-Изомер

$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ М.м. 445,2

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % хлорамфеникола натрия сукцината $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ в пересчете на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или желтовато-белый порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота разведённая 12 %—метанол—хлороформ 1:14:85.

Испытуемый раствор. Растворяют 20 мг субстанции в 2,0 мл ацетона.

Раствор сравнения А. Растворяют 20 мг стандартного образца хлорамфеникола натрия сукцината в 2,0 мл ацетона.

Раствор сравнения Б. Растворяют 20 мг стандартного образца хлорамфеникола в 2,0 мл ацетона.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (20 мкг), раствора сравнения А (20 мкг) и раствора сравнения Б (20 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Две зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и размеру должны соответствовать двум основным зонам адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Пригодность хроматографической системы. Положения основных зон адсорбции на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения А должны отличаться от основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б.

2. Качественная реакция. Нагревают на водяной бане 0,1 г субстанции с 5,0 мл натрия гидроксида раствора 20 %; должно появиться желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется

аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

3. Качественная реакция. В сухую пробирку вносят 5 мг субстанции и 10 мг резорцина, прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем горелки до тех пор, пока смесь не окрасится в темно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем вносят натрия гидроксида раствор 10 % до появления щелочной реакции, после чего доводят объем раствора водой до 20,0 мл; должно наблюдаться образование раствора оранжевого цвета, имеющего интенсивную зеленую флуоресценцию.

4. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +5,0 до +8,0 в пересчете на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 5,0 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

pH. От 6,4 до 7,0 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорная кислота разведённая 2,0 %—метанол—вода 5:40:55.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10 мг стандартного образца хлорамфеникола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10 мг стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Затем 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения В. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 5,0 мл раствора сравнения А, 5,0 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;
Температура колонки	20 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 275 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения В два пика, соответствующих пикам на хроматограммах растворов сравнения А и Б, должны чётко отделяться от пиков, соответствующих двум основным пикам на хроматограмме испытуемого раствора. При необходимости регулируют содержание метанола в ПФ.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения А используется для идентификации пика хлорамфеникола, хроматограмма раствора Б используется для идентификации примеси хлорамфеникола динатрия дисукцината.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика хлорамфеникола должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %);

– площадь пика хлорамфеникола динатрия сукцината должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 2,0 %).

***Хлориды**. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают в течение 1 мин 0,5 г субстанции с 25,0 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10,0 мл фильтрата.

***Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10,0 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг хлорамфеникола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

****Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до

метки. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят водой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание хлорамфеникола натрия сукцината $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1000}{a \cdot 220 \cdot 10 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot 1136364}{a \cdot (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска субстанции, мг;

220 – удельный показатель поглощения хлорамфеникола натрия сукцината при длине волны 276 нм;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

*Приводится для информации.

**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

***Необходимость включения показателя зависит от способа получения субстанции.

Хлористоводородная кислота концентрированная **ФС.2.2.0034.18**

Хлористоводородная кислота

Acidum hydrochloricum concentratum **Взамен ГФ X, ст. 17**

Раствор хлористого водорода в воде (35–38 % HCl)

HCl

HCl М.м. 36,46

Содержит не менее 35,0 % и не более 38,0 % хлористоводородной кислоты HCl.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость с резким запахом, дымящая на воздухе.

Растворимость. Смешивается с водой и спиртом во всех соотношениях, образуя растворы сильно кислой реакции.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Стеклянную палочку смачивают аммиака раствором 10 % и подносят к поверхности субстанции; выделяется заметный белый дым.

2. Качественная реакция. Раствор субстанции 1:100 окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет и дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Плотность. От 1,17 до 1,19 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Бромиды и йодиды. 15 мл субстанции доводят водой до 50 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл хлороформа и 1 каплю 0,002 М

раствора калия перманганата и взбалтывают; хлороформный слой должен оставаться бесцветным.

Свободные бром и хлор. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Бромиды и йодиды», прибавляют 5 капель калия йодида раствора 16,6 % и 1 мл хлороформа и взбалтывают; в течение 1 мин хлороформный слой не должен окрашиваться в розовый или фиолетовый цвет.

Сульфаты. К смеси 5 мл воды и 3 мл раствора, полученного в испытании «Бромиды и йодиды», прибавляют 0,25 мл бария хлорида раствора 5 %; не должно быть помутнения и образования осадка в течение 1 ч.

Сульфиты. После проведения испытания «Сульфаты» к полученному раствору прибавляют 0,1 мл 0,1 М раствора йода; не должно быть помутнения и обесцвечивания раствора йода.

Тяжелые металлы. Не более 0,005 % (ОФС «Тяжелые металлы»). 4 г (3,4 мл) субстанции выпаривают на водяной бане досуха, прибавляют 2 мл 1 М раствора уксусной кислоты и доводят объем раствора водой до 25 мл.

Остаток после прокаливания. Не более 0,01 %. Около 10 г (точная навеска) субстанции выпаривают на водяной бане досуха и прокаливают.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

В коническую колбу с притертой пробкой помещают 30 мл воды и точно взвешивают. Прибавляют 1,5 мл субстанции, закрывают пробкой, хорошо перемешивают и снова точно взвешивают. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида до перехода красной окраски в желтую (индикатор – 0,1 мл метилового красного раствора 0,1 %).

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 36,46 мг хлористоводородной кислоты HCl.

Хранение. В плотно закрытой упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хлористоводородная кислота разведенная **ФС.2.2.0035.18**

Хлористоводородная кислота

Acidum hydrochloricum dilutum **Взамен ГФ X, ст. 18**

Раствор хлористого водорода в воде (9,5–10,5 %)

HCl

HCl М.м. 36,46

Содержит не менее 9,5 % и не более 10,5 % хлористоводородной кислоты HCl.

Состав. 226 мл хлористоводородной кислоты концентрированной прибавляют к воде и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. *Качественная реакция*. Раствор субстанции 1:30 окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет и дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Бромиды и йодиды. К 10 мл субстанции прибавляют 1 мл хлороформа, 0,05 мл 0,002 М раствора калия перманганата и взбалтывают; хлороформный слой должен оставаться бесцветным.

Свободные бром и хлор. К 10 мл субстанции прибавляют 1 мл калия йодида раствора 16,6 %, 1 мл хлороформа и взбалтывают; в течение 1 мин хлороформный слой не должен окрашиваться в розовый или фиолетовый цвет.

Сульфаты. К смеси 5 мл воды и 3 мл субстанции прибавляют 0,25 мл бария хлорида раствора 5 %; не должно быть помутнения и образования осадка в течение 1 ч.

Сульфиты. После проведения испытания «Сульфаты» к полученному раствору прибавляют 0,1 мл 0,1 М раствора йода; не должно быть помутнения и обесцвечивания раствора йода.

Тяжелые металлы. Не более 0,005 % (ОФС «Тяжелые металлы»). К 4 г (3,8 мл) субстанции прибавляют 5 мл воды, 0,05 мл фенолфталеина раствора 1 % и 6 М раствор аммония гидроксида до слабо розового окрашивания. Затем прибавляют 2 мл 1 М раствора уксусной кислоты и доводят объем раствора водой до 25 мл.

Сульфатная зола. Не более 0,01 %. К около 10 г (точная навеска) субстанции прибавляют 2 капли серной кислоты концентрированной, выпаривают на водяной бане досуха и прокаливают.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

В коническую колбу помещают 30 мл воды и 6,0 г субстанции и перемешивают. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида до перехода красной окраски в желтую (индикатор – 0,1 мл метилового красного раствора 0,1 %).

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 36,46 мг хлористоводородной кислоты HCl.

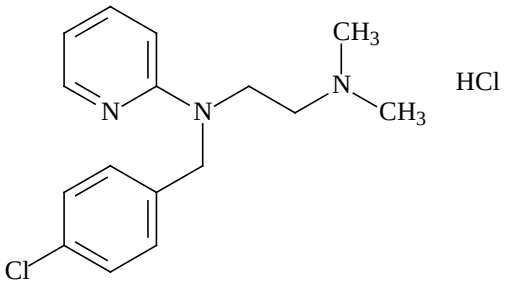
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Хлоропирамина гидрохлорид **ФС.2.1.0209.18**

Хлоропирамин

Chloropyramini hydrochloridum **Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0289-07**

N-[2-(Диметиламино)этил]-*N*-[(4-хлорфенил)метил]пиридин-2-амина гидрохлорид (1:1)



$C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$ М.м. 326,26

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % хлоропирамина гидрохлорида $C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и в хлороформе, растворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлоропирамина гидрохлорида.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 314 нм и минимум поглощения при 263 нм.

2. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 5,5 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Бензол – спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % 80:20:1.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %.

Раствор сравнения. 0,1 мл испытуемого раствора доводят спиртом 96 % до 20 мл.

Подготовка пластинки. Пластинку активируют при температуре от 100 до 105 ºС в течение 30 мин.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, 40 мкл (4 мкг), 20 мкл (2 мкг) и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) четко видна зона адсорбции основного вещества.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (4 мкг) не должно превышать 1 %.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. 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 1.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5 мл уксусной кислоты ледяной и 5 мл раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,31 мг хлоропирамина гидрохлорида $C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

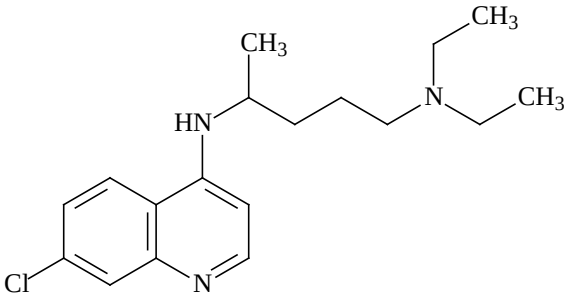
*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Хлорохина фосфат **ФС.2.1.0210.18**

Хлорохин

Chloroquini phosphas **Взамен ГФ X, ст. 143**

(4*RS*)-N^4-(7-Хлорхинолин-4-ил)-N^1,N^1-диэтилпентан-1,4-диамина фосфат (1:2)



2 H_3PO_4

$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ М.м. 515,9

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлорохина фосфата $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, метаноле и хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлорохина фосфата.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 210 до 370 нм должен соответствовать спектру аналогично приготовленного раствора стандартного образца и иметь максимумы при 220 нм, 235 нм, 256 нм, 329 нм и 342 нм.

3. Качественная реакция. 20 мг субстанции растворяют в 20 мл воды и прибавляют 5 мл пикриновой кислоты раствора 1 %. Выделившийся желтый осадок отфильтровывают, промывают водой (5 раз по 5 мл), затем 96% спиртом, метиленхлоридом и сушат в течение 30 минут при 100–105 °С; температура плавления пикрата должна быть 205–208 °С.

4. Качественная реакция. 0,4 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и взбалтывают с двумя порциями по 20 мл метиленхлорида. 1 мл водного слоя, нейтрализованного по 0,1 % спиртовому раствору бромтимолового синего концентрированной азотной кислотой, должен давать характерную реакцию А на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. От 3,6 до 4,4 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Диэтиламин—циклогексан—хлороформ 10:40:50.

*Испытуемый раствор.*1,0 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения А (1 мкг) и раствора сравнения Б (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б обнаруживается чёткая зона адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %) и не более одной зоны может превышать по интенсивности зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,5 г субстанции встряхивают с 25 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

****Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,46 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски в зеленую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,79 мг хлорохина фосфата $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

*Приводится для информации.

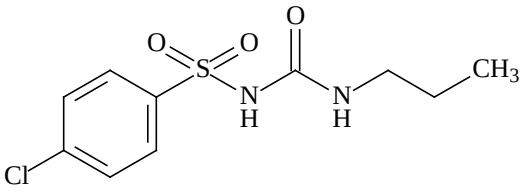
****Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Хлорпропамид **ФС.2.1.0211.18**

Хлорпропамид

Chlorpropamidum **Взамен ГФ X, ст. 162**

N-Пропил-*N′*-(4-хлорбензолсульфонил)мочевина



$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ М.м. 276,74

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлорпропамида $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. *Обладает полиморфизмом.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлорпропамида.

Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанцию и стандартный образец раздельно растворяют в метиленхлориде, упаривают досуха и вновь снимают спектры полученных образцов.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора субстанции в области длин волн от 220 до 350 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см должен иметь максимум при 232 нм с удельным показателем от 570 до 630.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 100 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции нагревают с 0,15 мл 10 % раствора натрия гидроксида; выделяющиеся пары должны окрашивать смоченную водой красную лакмусовую бумагу в синий цвет.

4. Качественная реакция. 0,3 г субстанции смешивают в фарфоровом тигле с 1,5 г смеси для спекания. Тигель закрывают крышкой и смесь прокаливают на огне. После охлаждения содержимое тигля растворяют в 15 мл горячей воды и фильтруют. 5 мл фильтрата подкисляют азотной кислотой и прибавляют 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата; должен образоваться белый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Температура плавления. От 126 до 130 °С (ОФС «Температура плавления»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Аммиак концентрированный 25 % – циклогексан – метанол – метиленхлорид 11,5:30:50:100.

Смесь растворителей. Хлористоводородная кислота – вода – 50 г/л раствор калия перманганата 1:1:2

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 15 мг примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 15 мг стандартного образца примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 0,3 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ацетоном до метки.

Раствор сравнения Г. 5 мл раствора сравнения В доводят ацетоном до 15 мл.

Раствор сравнения Д. 100 мг субстанции, 5 мг примеси А и 5 мг стандартного образца примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне и доводят объем раствора ацетоном до метки.

Примечание:
примесь А: 4-хлорбензолсульфонамид CAS 98-64-6;
примесь В: *N*,*N*′-дипропилмочевина, CAS 623-95-0.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и каждого из растворов сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке холодного воздуха и нагревают при температуре 110 °С в течение 10 мин. В нижнюю часть хроматографической камеры помещают выпарительную чашку, содержащую смесь растворителей, закрывают и выдерживают в течение 15 мин. Помещают высушенную горячую пластинку в камеру и закрывают камеру. Выдерживают пластинку в

контакте с парами хлора в течение 2 мин. Вынимают пластинку и помещают в поток холодного воздуха до полного удаления паров хлора и пока покрытие пластинки ниже точек нанесения растворов не будет давать синюю окраску с каплей раствора крахмала с калия йодидом. Опрыскивают раствором крахмала с калия йодидом.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Д, четко видны три зоны адсорбции с приблизительными значениями R_f 0,4, 0,6 и 0,9, принадлежащие хлорпропамиду, примеси А и примеси В, соответственно.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– зона адсорбции примеси А по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– зона адсорбции примеси В по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

– любая зона адсорбции, кроме основной зоны адсорбции и зон адсорбции примесей А и В, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,3 %);

– не более двух таких зон адсорбции по совокупности величины и интенсивности окраски могут превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,1 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,3 г субстанции взбалтывают с 30 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,1 %. (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу и растворяют в 50 мл спирта 96 %, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и прибавляют 25 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 27,67 мг хлорпропамида $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$.

Хранение. В защищенном от света месте.

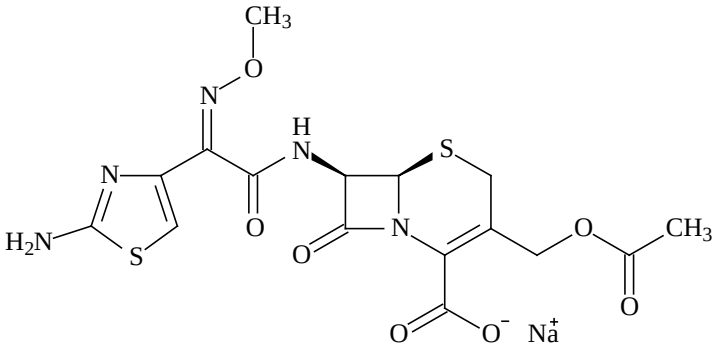
*Приводится для информации.

Цефотаксим натрия **ФС.2.1.0212.18**

Цефотаксим

Cefotaximum natricum **Вводится впервые**

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[(ацетилокси)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ М.м. 477,5

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или светло-жёлтый гигроскопичный порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефотаксима.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца цефотаксима («Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От +58,0 до +64,0° в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»). К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор должен остаться прозрачным.

Оптическая плотность раствора. Оптическая плотность 10 % раствора субстанции в воде при длине волны 430 нм не должна превышать 0,40 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH. От 4,5 до 6,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Удельный показатель поглощения. $E_{1\,см}^{1\%}$ от 360 до 390 при длине волны 235 нм. Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят водой до 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы субстанции и стандартов используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза А (ПФА). Раствор динатрия гидрофосфата 7,1 г/л, доведённый фосфорной кислотой до pH 6,25.

Подвижная фаза Б (ПФБ). Метанол.

Растворитель. ПФА – ПФБ 86:14.

Испытуемый раствор. Около 40 мг (точная навеска) субстанции растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. Растворяют 8,0 мг стандартного образца цефотаксима кислоты $C_{16}H_{17}N_5O_8S_2$ в 10,0 мл растворителя.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл испытуемого раствора доводят растворителем до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. К 4,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл разведённой хлористоводородной кислоты 7,3 %. Раствор нагревают при 40 °С в течение 2 ч. К раствору прибавляют 5,0 мл фосфатного буферного раствора pH 6,6 и 1,0 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида .

Раствор сравнения Г. Растворяют 4 мг стандартного образца цефотаксима для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, E и F, в 5,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь A: (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (CAS 65052-63-3);

примесь B: (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-(гидроксиметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (CAS 66340-28-1);

примесь C: (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[(2*Z*)-2-(метоксиимино)-2-(2-формамидо-1,3-тиазол-4-ил)ацетамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (CAS 66403-32-5);

примесь E: (2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-*N*-[(5а*R*,6*R*)-1,7-диоксо-1,4,6,7-тетрагидро-3*H*,5а*H*-азето[2,1-*b*]фуро[3,4-*d*][1,3]тиазин-6-ил]-2-(метоксиимино)ацетамид (CAS 66340-33-8);

примесь F: (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-[2-({[(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тизол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил}амино)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[(ацетилокси)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (CAS 175032-97-0).

Примечание. Растворы субстанции и стандартов используют свежеприготовленными.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, октадецилсилил силикагель, 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 235 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	*ПФА* (%)	*ПФБ* (%)	Режим
0–7	86	14	Изократический
7–9	86→82	14→18	Линейный градиент
9–16	82	18	Изократический
16–45	82→60	18→40	Линейный градиент
45–50	60	40	Изократический
50–55	60→86	40→14	Линейный градиент
55–60	86	14	Изократический

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б, В и Г.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме раствора сравнения В:

- разрешение (*R*) между пиками цефотаксима и примеси Е должно быть не менее 3,5;

- *фактор ассиметрии (As)* пика цефотаксима должен быть не более 2,0.

Идентификация примесей. Хроматограммы раствора сравнения Г и прилагаемая к стандартному образцу хроматограмма цефотаксима для идентификации примесей используются для идентификации пиков примесей A, B, C, E и F.

Относительные времена удерживания компонентов. Цефотаксим – 1 (около 13 мин); примесь B – около 0,3; примесь A – около 0,5; примесь E – около 0,6; примесь C – около 1,9; примесь D – около 2,3; примесь F – около 2,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь каждого пика примеси A, B, C, D, E и F должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более, чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002%. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. Около 50 мг (точная навеска) нафталина растворяют в 50,0 мл циклогексана. Доводят 5,0 мл полученного раствора циклогексаном до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Раствор сравнения. Около 50 мг (точная навеска) *N,N*-диметиланилина смешивают с 2,0 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 20,0 мл воды, встряхивают до растворения и доводят водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта.

Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м × 2 мм;	
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ носитель	азот;	
Скорость потока	30 мл/мин;	
Объем пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	120 °С;
	Инжектор	150 °С;
	Детектор	150 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Отношение площади пика *N,N*-диметиланилина к площади пика нафталина на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,5 % (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

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».

Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 50 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Стерильность. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор сравнения А и испытуемый раствор.

Содержание цефотаксима натрия $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 1{,}048}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика цефотаксима на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика цефотаксима на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца цефотаксима кислоты, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание цефотаксима кислоты $C_{16}H_{17}N_5O_8S_2$ в стандартном образце, %.

1,048 – коэффициент пересчета цефотаксима кислоты в цефотаксим натрия

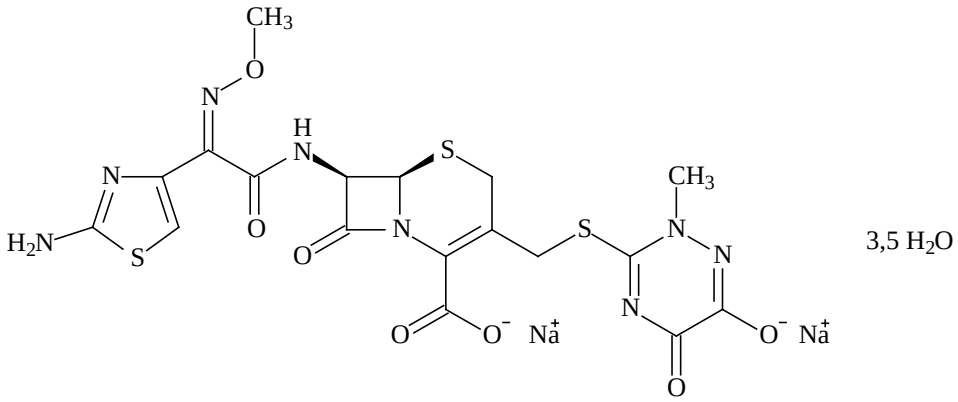
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Цефтриаксон натрия **ФС.2.1.0213.18**

Цефтриаксон

Ceftriaxonum natricum **Взамен ВФС 42-3514-99**

(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-{[(2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат динатрия гидрат (1:3,5)



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3{,}5H_2O$ М.м. 661,5

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % цефтриаксона натрия $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Почти белый или желтоватый кристаллический порошок. *Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефтриаксона натрия.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца цефтриаксона натрия («Количественное определение»).

3. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. От –155 до –170 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,6 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y_5 или BY_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 6,0 до 8,0 (12 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. От 8,0 до 11,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 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.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворитель. Вода очищенная – 0,067 М фосфатный буферный раствор (pH 7,0) – цитратный буферный раствор (pH 5,0) – ацетонитрил (440:55:5:500).

Подвижная фаза (ПФ). Растворяют 2,0 г тетрадециламмония бромида и 2,0 г тетрагептиламмония бромида в 1 л растворителя.

Испытуемый раствор. Около 30 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения А. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца цефтриаксона натрия растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения Б. Растворяют 5 мг стандартного образца цефтриаксона и 5 мг стандартного образца примеси А в ПФ и доводят объём раствора ПФ до 100,0 мл.

Раствор сравнения В. Испытуемый раствор в объеме 1,0 мл доводят ПФ, до 100,0 мл.

Примечание.

Примесь А: (6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-{[(2-метил-5,6-диоксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 92143-31-2.

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б и В.

Пригодность хроматографической системы. Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения Б определяется в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим

уточнением. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками цефтриаксона и примеси А должно быть не менее 3,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 4,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (менее 0,1 %).

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. 50 мг нафталина растворяют в 50 мл циклогексана. Доводят 5,0 мл полученного раствора циклогексаном до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Раствор сравнения. Около 50 мг (точная навеска) *N,N*-диметиланилина смешивают с 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 20 мл воды, встряхивают до растворения и доводят водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250,0 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично

встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная 2 м × 2 мм;	
Неподвижная фаза	кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном;	
Детектор	пламенно-ионизационный;	
Газ носитель	азот;	
Линейная скорость	30 мл/мин;	
Объем пробы	1 мкл;	
Температура	Колонка	120 °С;
	Инжектор	150 °С;
	Детектор	150 °С.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Отношение площади пика *N,N*-диметиланилина к площади пика нафталина на хроматограмме испытуемого раствора должно быть не более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,8 % (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»)

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 30 мг субстанции в 1 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Пирогенность. Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 50 мг цефтриаксона натрия в 1 мл воды для инъекций на 1 кг массы кролика. Срок наблюдения 48 ч.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Стерильность. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор сравнения А и испытуемый раствор.

Содержание цефтриаксона натрия $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика цефтриаксона натрия на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика цефтриаксона натрия на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца цефтриаксона натрия, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце цефтриаксона натрия $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$, %.

Хранение. В плотно закрытой стерильной упаковке в защищённом от света месте.

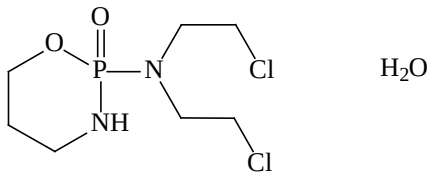
*Приводится для информации.

Циклофосфамид **ФС.2.1.0214.18**

Циклофосфамид

Cyclophosphamidum **Взамен ГФ X, ст. 196**

2-[Бис(2-хлорэтил)амино]-1,3,2λ^5-оксазафосфинан-2-он моногидрат



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$ М.м. 279,10

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % циклофосфамида $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Примечание. При работе с циклофосфамидом следует принимать меры, предохраняющие от попадания субстанции на кожу и слизистые оболочки.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или белые кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 % и хлороформе, умеренно растворим или растворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца циклофосфамида.

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, полученной в испытании «Родственные примеси», по положению и совокупности величины и интенсивности окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды и прибавляют 5 мл нитрата серебра раствора 4,25 %; раствор должен остаться прозрачным. Раствор нагревают до кипения, должен образоваться белый осадок, который растворяется в аммиака растворе концентрированном 25 % и вновь осаждаться при добавлении азотной кислоты разведенной 12,5 %.

4. Качественная реакция. К 0,1 г субстанции прибавляют 3 мл азотной кислоты концентрированной и 1 мл серной кислоты концентрированной. Раствор нагревают до обесцвечивания. После охлаждения прибавляют 10 мл воды, раствор снова нагревают до 60 °С и прибавляют 10 мл аммония молибдата раствора 10 %; должно появиться ярко-желтое окрашивание и через некоторое время выпасть желтый осадок.

Температура плавления. От 47 до 51 °С (ОФС «Температура плавления»).

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,1 до 7,0 (1 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3). Определение проводят через 30 мин после приготовления раствора.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Муравьиная кислота безводная—ацетон—вода—метилэтилкетон 2:4:12:80.

Испытуемый раствор А. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в этаноле и доводят объем раствора до метки тем же растворителем.

Испытуемый раствор Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объем раствора этанолом до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг стандартного образца, растворяют в этаноле и доводят объем раствора до метки тем же растворителем.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл испытуемого раствора А и доводят объем раствора этанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл каждого раствора. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 110 °С в течение 10 мин.

На дно хроматографической камеры помещают чашку для выпаривания, содержащую 5 % водный раствор калия перманганата, к которому прибавляют равный объем хлористоводородной кислоты концентрированной. В камеру помещают горячую ТСХ пластинку и закрывают. Выдерживают в течение 2 мин. Вынимают пластинку и помещают в поток холодного воздуха для удаления избытка хлора – при нанесении на пластину ниже уровня проб одной капли раствора крахмала с калия йодидом появляется лишь очень бледное синее окрашивание (следует избегать длительного воздействия холодного воздуха). Опрыскивают раствором крахмала с калия йодидом и выдерживают в течение 5 мин.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

Зоны адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Вода. От 5,7 % до 6,9 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Фосфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Фосфаты»). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Хлориды. Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора полученного в испытании «Сульфаты» и доводят объём раствора водой до метки.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2). 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Остаточные органические растворители. В соответствие с ОФС «Остаточные органические растворители».

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

***Стерильность**. Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 4 мл спирта 96 %, прибавляют 20 мл воды и 20 мл 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и количественно переносят с помощью 20 мл воды в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 25 мл 0,1 М раствора нитрата серебра и доводят объем раствора водой до метки. Содержимое колбы хорошо перемешивают и фильтруют. Первые 20 мл фильтрата отбрасывают. К 50 мл фильтрата прибавляют 10 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 30 % и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления красноватой окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 13,05 мг циклофосфамида $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Циклофосфамид, таблетки **ФС.3.1.0102.18**

Циклофосфамид, таблетки

Cyclophosphamidi tabulettae **Взамен ГФ X, ст. 197**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат циклофосфамид, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества циклофосфамида $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,2 г циклофосфамида, взбалтывают с 2 мл хлороформа, фильтруют и выпаривают досуха. ИК-спектр полученного остатка, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца циклофосфамида.

2. Качественная реакция. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую 0,2 г циклофосфамида, взбалтывают с 10 мл спирта 95 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл азотной кислоты до кислой реакции среды и затем 2 % раствор серебра нитрата; должен образоваться белый творожистый осадок, легко растворимый в растворе аммиака.

3. Качественная реакция. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей 0,1 г циклофосфамида, прибавляют 2 мл воды и 2 мл серной кислоты концентрированной и кипятят; должно появиться темно-бурое окрашивание. После охлаждения осторожно прибавляют 25 мл 20 % раствора натрия гидроксида и снова нагревают. Образующиеся пары должны окрашивать влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ.

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объем среды растворения:	900 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—вода 30:70.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат дополнительно разводят средой растворения до концентрации циклофосфамида около 0,055 мг/мл.

Стандартный раствор. Около 55 мг (точная навеска) стандартного образца циклофосфамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18);
Температура колонки	25 °С;

Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 195 нм;
Объем пробы	50 мкл.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *фактор асимметрии* пика циклофосфамида должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика циклофосфамида должно быть не более 2 %.

Количество циклофосфамида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot 900 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot F \cdot 100 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0{,}9}{S_0 \cdot L \cdot F}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца циклофосфамида, мг;

P – содержание циклофосфамида ества в стандартном образце циклофосфамида, %;

L – заявленное содержание циклофосфамида в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) циклофосфамида $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Метилэтилкетон—вода—ацетон—муравьиная кислота безводная 80:12:4:2.

Испытуемый раствор А. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,2 г циклофосфамида, взбалтывают с 50 мл хлороформа в течение 15 мин и фильтруют. Выпаривают фильтрат досуха и растворяют остаток в 10 мл спирта 96 %.

Испытуемый раствор Б. 1 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора А (100 мкг) и испытуемого раствора Б (1 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают в потоке теплого воздуха в течение 5-10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % от линии старта, ее вынимают из камеры и нагревают при 100 °С в течение 10 мин. Горячую пластинку помещают в камеру с ПФ, в которую помещена выпарительная чашка, содержащая равные объемы 5 % раствора калия перманганата и хлористоводородной кислоты концентрированной. Закрывают камеру и выдерживают в течение 2 мин. Пластинку вынимают из камеры, помещают в поток холодного воздуха до удаления избытка хлора и до тех пор, пока область пластинки ниже линии старта дает очень слабое синее окрашивание с раствором крахмала с калия йодидом; необходимо избегать длительного воздействия холодного воздуха. Пластинку опрыскивают раствором крахмала с калия йодидом и выдерживают в течение 5 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме испытуемого раствора Б четко видна зона адсорбции.

Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А по интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б (не более 1 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 1 в условиях испытания «Количественное определение» или способ 2.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—вода 30:70.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг циклофосфамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца циклофосфамида. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца циклофосфамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18);
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 195 нм;
Объем пробы	50 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца циклофосфамида.

Пригодность хроматографической системы (с использованием стандартного раствора) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- *фактор асимметрии* пика циклофосфамида должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика циклофосфамида должно быть не более 2 %.

Содержание циклофосфамида $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P{\cdot}H_2O$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 20 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 2 \cdot 100 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика циклофосфамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика циклофосфамида на хроматограмме раствора стандартного образца циклофосфамида;

a_1 – навеска порошка таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца циклофосфамида, мг;

P – содержание циклофосфамида в стандартном образце циклофосфамида, %.

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество циклофосфамида в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищённом от света месте.

Цинка оксид **ФС.2.2.0018.15**

Цинка оксид

Zinci oxidum

Оксид цинка

ZnO М.м. 81,41

Содержит не менее 99,0 % цинка оксида ZnO в пересчёте на прокаленное вещество.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углерода диоксид воздуха.

Растворимость. Легко растворим в уксусной кислоте разведенной 30 %, растворим в разведенных минеральных кислотах, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют 8 мл воды и перемешивают. Полученный раствор дает характерные реакции на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. При прокаливании субстанция окрашивается в жёлтый цвет, а при охлаждении – снова белеет.

Щелочность. 1 г субстанции смешивают с 10 мл горячей воды, прибавляют 2 капли фенолфталеина раствора 1 %. При появлении розового окрашивания на обесцвечивание раствора должно потребоваться не более 0,3 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Карбонаты и нерастворимые в кислотах примеси. К 0,5 г субстанции прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %; не должны выделяться пузырьки газа. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Железо, медь и алюминий. К раствору, полученному в испытании «Карбонаты и нерастворимые примеси», прибавляют 10 мл аммиака раствора 10 %; полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 1 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции прокаливают до постоянной массы при температуре 500 °С.

Свинец. 2 г субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, прибавляют 5 капель калия хромата раствора 5 %. Полученный раствор должен оставаться прозрачным.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и доводят объём раствора водой до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 250 мл, нейтрализуют аммиака раствором 10 % в присутствии 50 мкл метилового красного спиртового раствора 0,1 %, прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 0,90 мл воды и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,1 г индикаторной смеси или 0,3 мл кислотного хром черного специального).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка

оксида ZnO.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Цинка оксид,
мазь для наружного применения **ФС.3.2.0015.18**

Цинка оксид,
мазь для наружного применения

Zinci oxidi unguentum ad
usum externum **Взамен ФС 42-3636-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цинка оксид, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цинка оксида ZnO.

Описание. Однородная масса от белого до светло-желтого цвета.

Подлинность. К навеске препарата, эквивалентной около 50 мг цинка оксида, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и нагревают на водяной бане до полного расплавления основы. Смесь охлаждают, прибавляют 8 мл воды, перемешивают и фильтруют. Фильтрат должен давать характерные реакции на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Примечание. В случае сине-зелёного окрашивания раствора при проведении реакции Б (из-за наличия ионов железа) следует предварительно нагреть испытуемый раствор до кипения, прибавить аммиака раствор 10 %до появления отчётливого запаха, профильтровать раствор и проводить определение ионов цинка в фильтрате.

Размер частиц. Определение проводят в соответствии с ОФС «Мази».

pH. От 6,5 до 9,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

К 5 г препарата прибавляют 50 мл воды, нагревают до полного расплавления основы и перемешивают в течение 2 мин. Пробу охлаждают, фильтруют и определяют величину pH фильтрата.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, эквивалентную около 50 мг цинка оксида, помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 25 мл воды. Смесь нагревают до полного расплавления основы, колбу закрывают пробкой и встряхивают в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры раствор нейтрализуют аммиака раствором 10 % в присутствии 1 капли метилового красного спиртового раствора 0,1 %, прибавляют 10 мл хлороформа и взбалтывают до растворения основы. Прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до перехода окраски водного слоя в синий цвет (индикатор – 0,5 мл раствора эриохрома чёрного Т).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO.

Хранение. В защищенном от света месте.

Цинка оксид,
паста для наружного применения **ФС.3.2.0016.18**

Цинка оксид,
паста для наружного применения

Zinci oxidi pasta ad usum externum **Взамен ФС 42-1902-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цинка оксид, паста для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цинка оксида ZnO.

Описание. Паста белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Подлинность. К навеске препарата, эквивалентной около 50 мг цинка оксида, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, нагревают на водяной бане до полного расплавления основы. Смесь охлаждают, прибавляют 8 мл воды, перемешивают и фильтруют. Фильтрат должен давать характерные реакции на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Примечание. В случае сине-зелёного окрашивания раствора при проведении реакции Б (из-за наличия ионов железа) следует предварительно нагреть испытуемый раствор до кипения, прибавить аммиака раствор 10 % до появления отчётливого запаха, профильтровать раствор и проводить определение ионов цинка в фильтрате.

Размер частиц. Не более 50 мкм (ОФС «Мази»).

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, эквивалентную около 50 мг цинка оксида, помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 25 мл воды. Смесь нагревают до полного расплавления основы, колбу закрывают пробкой и встряхивают в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры раствор нейтрализуют аммиака раствором 10 % в присутствии 1 капли метилового красного спиртового раствора 0,1 %, прибавляют 10 мл хлороформа и взбалтывают до растворения основы. Прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до перехода окраски водного слоя в синий цвет (индикатор – 0,5 мл раствора эриохрома чёрного Т).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С.

Цинка оксид,
суспензия для наружного применения **ФС.3.2.0017.18**

Цинка оксид,
суспензия для наружного применения

Zinci oxidi suspensio ad usum externum **Взамен ФС 42-2258-84**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цинка оксид, суспензия для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цинка оксида ZnO.

Описание. Неоднородная взвесь с быстро выделяющимся после взбалтывания осадком белого или белого с сероватым оттенком цвета.

Подлинность. Навеску препарата, эквивалентную около 50 мг цинка оксида, взбалтывают с 10 мл серной кислоты раствора 5 % и фильтруют. Фильтрат должен давать характерные реакции на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Примечание. В случае сине-зелёного окрашивания раствора при проведении реакции Б (из-за наличия ионов железа) следует предварительно нагреть испытуемый раствор до кипения, прибавить аммиака раствор 10 % до появления отчётливого запаха, профильтровать раствор и проводить определение ионов цинка в фильтрате.

Седиментационная устойчивость. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии».

Размер частиц. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии».

pH. От 6,5 до 8,5 в верхнем слое хорошо отстоявшейся суспензии (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску тщательно перемешанного препарата, эквивалентную 0,6-0,7 г цинка оксида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, взбалтывают и доводят объем раствора водой до метки. В колбу вместимостью 250 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, нейтрализуют аммиака раствором 10 % в присутствии 1 капли метилового красного спиртового раствора 0,1 %, прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,5 мл раствора эриохрома чёрного Т).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO.

Хранение. В защищенном от света месте.

Цинка сульфат гептагидрат **ФС.2.2.0036.18**

Цинка сульфат

Zinci sulfas heptahydricus **Взамен ГФ X, ст. 738**

Сульфат цинка гептагидрат

$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$

$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ М.м. 287,58

Содержит не менее 99,0 % и не более 104,0 % цинка сульфата гептагидрата.

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок или бесцветные прозрачные кристаллы. На воздухе выветривается.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим (медленно) в глицерине, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Раствор 0,25 г субстанции в 10 мл воды даёт характерные реакции А и Б на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Раствор 0,25 г субстанции в 10 мл воды даёт характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды не должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления 1 капли метилового оранжевого раствора 0,1 %.

Алюминий, железо, медь. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл аммиака раствора 10 % и выдерживают 30 минут. Раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

Другие тяжелые металлы. Полученный в испытании «Алюминий, железо, медь» аммиачный раствор делят на 2 части. К одной части прибавляют натрия сульфида раствор 2 %; образующийся осадок должен быть белого цвета.

Магний, кальций. К другой части прибавляют динатрия гидрофосфата додекагидрата раствор 5 %; раствор должен оставаться без изменения.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Нитраты. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл серной кислоты разведенной 16 %. К раствору осторожно, по стенке пробирки, приливают раствор дифениламина; на границе слоев не должно появляться голубое кольцо.

Хлориды. Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). 0,8 г субстанции растворяют в 20 мл воды. Для определения используют 10 мл раствора.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 мл аммония хлорида буферный раствор pH 10,0 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,05 % раствора хромового темно-синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

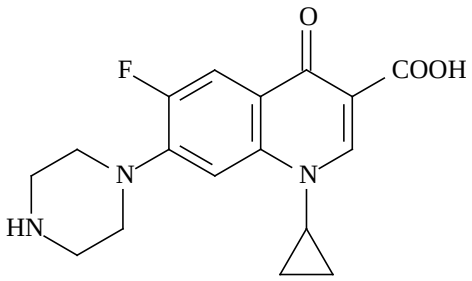
1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 14,38 мг цинка сульфата гептагидрата $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Ципрофлоксацин	**ФС.2.1.0215.18**
Ципрофлоксацин	
Ciprofloxacinum	**Вводится впервые**

4-Оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$ М.м. 331,34

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ципрофлоксацина $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Почти белый или бледно-жёлтый, гигроскопичный кристаллический порошок.

Растворимость. Очень мало растворим в этаноле и метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ципрофлоксацина.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца ципрофлоксацина («Количественное определение»).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 120 °С и пониженном давлении.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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.

Родственные примеси

1. Фторхинолоновая кислота. Не более 0,2 %. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – аммиак водный – метанол – метиленхлорид 10:20:40:40.

Испытуемый раствор. Растворяют 50 мг субстанции в 5,0 мл воды очищенной.

Раствор сравнения. Растворяют 10 мг стандартного образца фторхинолоновой кислоты (4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 86393-33-1) в смеси 0,1 мл 10% раствора аммиака и 90 мл воды, доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 25,0 мл.

Раст вор для проверки пригоднос т и хромат ографической сист емы. На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (50 мкг) и раствора сравнения (0,1 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, выдерживают 15 мин в камере с

парами аммиака, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и анализируют в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения, не превышающей её по интенсивности.

2. Другие примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – 0,025 М фосфорная кислота, доведённая триэтиламином до pH 3,0±0,1 13:87.

0,025 М фосфорная кислота. 12,5 мл фосфорной кислоты раствор 2М доводят водой до 1 л.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 0,2 мл фосфорной кислоты разведённой 10 % и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида , прибавляют 0,2 мл фосфорной кислоты разведённой 10 % и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси С (7-[(2-аминоэтил)амино]-4-оксо-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 103222-12-4), растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20,0 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят раствором сравнения А до метки.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 25 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм
Температура колонки	40 °С

Скорость потока	1,5 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 278 нм
Объём пробы	10 мкл
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками ципрофлоксацина и примеси С должно быть не менее 6.

Относительные времена удерживания соединений. Ципрофлоксацин – 1; примесь С – около 0,7.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (*I*) вычисляют по формуле:

$$I = \frac{S_i \cdot 100}{S_T}$$

где S_i – площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_T – площадь всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Допустимое содержание примесей:

- любая единичная примесь - не более 0,2 %;

- сумма примесей - не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (менее 0,05 %).

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. *2. Другие примеси*» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор сравнения А и испытуемый раствор.

Содержание ципрофлоксацина $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 0{,}85879 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, мг;

W – потеря в массе при высушивании в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце, %.

0,85879 – коэффициент пересчета ципрофлоксацина гидрохлорида в ципрофлоксацин

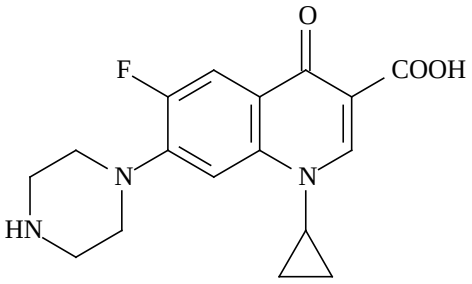
Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Ципрофлоксацина гидрохлорид **ФС.2.1.0216.18**

Ципрофлоксацин

Ciprofloxacini hydrochloridum **Вводится впервые**

4-Оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид, моногидрат



HCl H_2O

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ М.м. 385,82

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ципрофлоксацина гидрохлорида $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Бледно-жёлтый, гигроскопичный кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос

поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемой субстанции должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида («Количественное определение»).

3. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном GY_5. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 3,5 до 4,5 (2,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Вода. От 4,7 до 6,7 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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.

Родственные примеси

1. Фторхинолоновая кислота. Не более 0,2 %. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – аммиак водный – метанол – метиленхлорид 10:20:40:40.

Испытуемый раствор. Растворяют 50 мг субстанции в 5,0 мл воды.

Раствор сравнения. Растворяют 10 мг стандартного образца фторхинолоновой кислоты (4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 86393-33-1) в смеси 0,1 мл 10% раствора аммиака и 90 мл воды, доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 25,0 мл.

Раст вор для проверки пригодност и хромат ографической сист емы. На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (50 мкг) и раствора сравнения (0,1 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, выдерживают 15 мин в камере с парами аммиака, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и анализируют в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения, не превышающей её по интенсивности.

2. Другие примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – 0,025 М фосфорная кислота, доведённая триэтиламином до pH 3,0±0,1 13:87.

0,025 М фосфорная кислота. 12,5 мл фосфорной кислоты раствор 2М доводят водой до 1 л.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида и доводят объём ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси С (7-[(2-аминоэтил)амино]-4-оксо-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота,

CAS 103222-12-4), растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20,0 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят раствором сравнения А до метки.

Хроматографические условия

Колонка	0,46 × 25 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм
Температура колонки	40 °С
Скорость потока	1,5 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 278 нм
Объём пробы	10 мкл
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение* (*R*) между пиками ципрофлоксацина и примеси С должно быть не менее 6.

Относительные времена удерживания соединений. Ципрофлоксацин – 1; примесь С – около 0,7.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (*I*) вычисляют по формуле:

$$I = \frac{S_i \cdot 100}{S_T}$$

где S_i – площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_T – площадь всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Допустимое содержание примесей:

- любая единичная примесь - не более 0,2 %;

- сумма примесей - не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (менее 0,05 %).

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор сравнения А и испытуемый раствор.

Содержание ципрофлоксацина гидрохлорида $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения А;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание основного вещества в стандартном образце, %.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

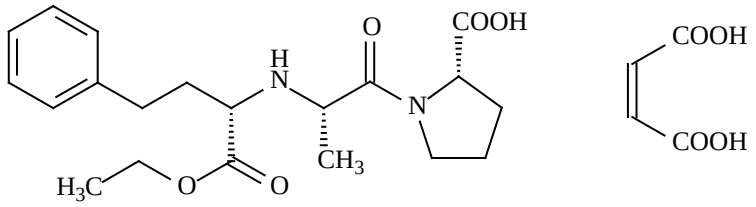
*Контроль по показателям качества «Бактериальные эндотоксины», «Пирогенность» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Эналаприла малеат **ФС.2.1.0045.15**

Эналаприла малеат

Enalaprili maleas

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропано-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1)



$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ М.м. 492,5

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле и диметилформамиде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в суспензии с вазелиновым маслом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эналаприла малеата.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания

основного пика на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

Температура плавления. От 142 до 147 °С (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От –41,0 до –43,5 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор А (pH 2,5). 2,8 г натрия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой до 2,5 и доводят объём раствора водой до 1 л.

Буферный раствор Б (pH 6,8). 2,8 г натрия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 9 М до 6,8 и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

Подвижная фаза А (ПФ А). Буферный раствор Б—ацетонитрил 95:5.

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Буферный раствор Б—ацетонитрил 34:66.

Растворитель. Буферный раствор А—ацетонитрил 95:5.

Испытуемый раствор. 30,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 20 мг стандартного образца эналаприла малеата помещают в химический стакан вместимостью 100 мл. Стакан нагревают на электрической плитке на половине от максимальной температуры в течение 5–10 мин до расплавления вещества, сразу после чего стакан убирают и дают остыть. Необходимо избегать перегрева вещества, выражающегося в появлении коричневой

окраски вещества. К охлажденному остатку прибавляют 50 мл ацетонитрила, полученную смесь обрабатывают ультразвуком в течение нескольких минут до растворения. Полученный раствор обычно содержит 0,2–0,4 мг/мл эналаприла дикетопиперазина.

Хроматографические условия

Колонка	150 мм × 4,1 мм, сополимер стирол-дивинилбензола, 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Температура колонки	70 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	50 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %
0–20	95→40	5→60
20–25	40	60
25–26	40→95	60→5
26–30	95	5

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками эналаприла и эналаприла дикетопиперазина должно быть не менее 3,5;

- *относительное стандартное отклонение* для площади пика эналаприла должно быть не более 1,0 %.

Относительные времена удерживания соединений. Эналаприл – 1, эналаприла дикетопиперазин – около 2,1.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика со временем удерживания относительно основного пика около 1,1 не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси со временем удерживания относительно основного пика около 1,1, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитываются пик малеиновой кислоты и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Определение проводят одним из методов.

1) Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 60 °С при остаточном давлении не выше 5 мм рт.ст. в течение 2 ч.

2) Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при перемешивании в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зелёного окрашивания (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 49,25 мг эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Эналаприла малеат, таблетки **ФС.3.1.0103.18**

Эналаприл, таблетки

Enalaprili maleatis tabulettae **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эналаприла малеат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	вода;
Объем среды растворения:	500 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения мешалки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат разводят средой растворения до концентрации эналаприла малеата около 5 мкг /мл.

Стандартный раствор. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца эналаприла малеата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Количество эналаприла малеата, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 500 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 4}$$

где S_1 – площадь пика эналаприла на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика эналаприла на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца эналаприла малеата, мг;

P – содержание эналаприла малеата в стандартном образце эналаприла малеата, %;

L – заявленное количество эналаприла малеата в одной таблетке, мг;

F – фактор разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. 0,136 г калия дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH полученного раствора фосфорной кислотой до значения 2,0 и доводят объем раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – буферный раствор 20:80.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг эналаприла малеата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл буферного раствора, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем буферным раствором до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца эналаприла малеата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в буферном растворе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 2,5 мг стандартного образца эналаприлата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Г. 10 мг стандартного образца эналаприла малеата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл буферного раствора, прибавляют 2 мл раствора сравнения В и доводят объем раствора буферным раствором до метки.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	55 °С;
Скорость потока	1,2 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2,5-кратное от времени удерживания эналаприла.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Г.

Относительные времена удерживания соединений. Эналаприл – 1 (около 7 мин, уточнить при апробации), малеиновая кислота – около 0,38, эналаприлат – около 0,55.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения Г:

- *разрешение* (*R*) между пиками малеиновой кислоты и эналаприлата должно быть не менее 2,0;

- *разрешение* (*R*) между пиками эналаприлата и эналаприла должно быть не менее 3,5;

- *фактор асимметрии* пика (A_S) эналаприла должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эналаприла должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эналаприла, должна составлять не менее 700 теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 5,0 %).

Не учитывают пики с площадью менее $^1/_{20}$ площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %), пик малеиновой кислоты и пики вспомогательных веществ.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу подходящей вместимости, прибавляют буферный раствор в объеме 2/3 от объёма колбы, встряхивают до полного диспергирования таблетки, доводят объём раствора буферным раствором до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят тем же растворителем до концентрации эналаприла малеата около 0,4 мг/мл.

Содержание эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ в одной таблетке в процентах (*X*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 25}$$

где S_1 – площадь пика эналаприла малеата на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика эналаприла малеата на хроматограмме раствора сравнения А;
a_0 – навеска стандартного образца эналаприла малеата, мг;
P – содержание эналаприла малеата в стандартном образце эналаприла малеата, %;
L – заявленное количество эналаприла малеата в одной таблетке, мг;
F – фактор разведения испытуемого раствора.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения Б.

Содержание эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ в таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

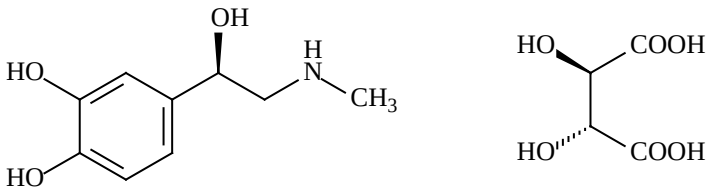
$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где S_1 – площадь пика эналаприла на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика эналаприла на хроматограмме раствора сравнения А;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
a_0 – навеска стандартного образца эналаприла малеата, мг;
P – содержание действующего вещества в стандартном образце эналаприла малеата, %;
G – средняя масса одной таблетки, мг;
L – заявленное количество эналаприла малеата в одной таблетке, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Эпинефрина гидротартрат	**ФС.2.1.0217.18**
Эпинефрин	**Взамен ГФ X, ст. 25;**
Epinephrini hydrogenotartras	**взамен ФС 42-3307-96**

4-[(1*R*)-1-Гидрокси-2-(метиламино)этил]бензол-1,2-диола (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:1)



$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ М.м. 333,29

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % эпинефрина гидротартрата $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с сероватым оттенком или зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

*Чувствителен к свету и кислороду воздуха.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. ИК-спектрометрия. Получают основание эпинефрина из субстанции и стандартного образца эпинефрина гидротартрата.

Субстанция. 5 г субстанции растворяют в 50 мл 0,5 % раствора метабисульфита натрия и прибавляют раствор аммиака до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15

мин и фильтруют через стеклянный фильтр. Осадок промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

Основание стандартного образца эпинефрина. 50 мг стандартного образца эпинефрина гидротартрата растворяют в 5 мл 0,5 % раствора натрия метабисульфита и прибавляют раствор аммиака до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 30 мин и фильтруют через стеклянный фильтр. Осадок промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру основания стандартного образца эпинефрина.

2. Качественная реакция. 5 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 каплю 3 % раствора железа(III) хлорида; должно появиться изумрудно-зеленое окрашивание, которое от прибавления 1 капли 10 % раствора аммиака переходит в вишнёво-красное, а затем в оранжево-красное.

3. Качественная реакция. 1 % водный раствор субстанции должен давать характерную реакцию А на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Удельное вращение. 5 г субстанции растворяют в 50 мл натрия метабисульфита раствора 0,5 % и прибавляют аммиака раствор до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют через стеклянный фильтр. Осадок промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

Удельное оптическое вращение остатка (основание эпинефрина) должно быть от –48 до –54 (2,0 % раствор в 0,5 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Поляриметрия»). Определение проводят немедленно после приготовления раствора.

Удельный показатель поглощения. $A_{1см}^{1\%}$ от 78 до 82 при длине волны 279 нм (0,005 % раствор в 0,01 М растворе хлористоводородной

кислоты, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

****Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 1,0 г субстанции в 20 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»). Сравнение проводят немедленно.

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2). Сравнение проводят немедленно.

pH. От 3,0 до 3,8 (1 % водный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Адреналон. Оптическая плотность 0,4 % раствора субстанции в 0,05 М растворе хлористоводородной кислоты при 310 нм в кювете с толщиной слоя в 1 см не должна превышать 0,2 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Норадреналин. 10 мг субстанции растворяют при слабом нагревании в 10 мл безводного пиридина. 4 мл полученного раствора смешивают с 1 мл калия нафтохинонсульфоната раствора 1 % в диметилформамиде и через 10 мин прибавляют 5 мл аскорбиновой кислоты раствора 1 % в пиридине. Через 5 минут окраска раствора должна быть жёлтой, но не оранжевой или красной.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Бутанол—вода—муравьиная кислота 70:20:10.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в 2 мл воды и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения. 80 мг стандартного образца норэпинефрина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 2 мл полученного раствора

помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и раствора сравнения (4 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают последовательно реактивом Фолина-Чокальтеу и натрия карбоната раствором 10 %.

Просматривают при дневном свете. На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения, не превышающей его по интенсивности окраски и величине (не более 4,0 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в эксикаторе над серной кислотой до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые 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 83,4 ЕЭ на 1 мг активного вещества (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) тонкоизмельченной субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, нагревая при необходимости до 40 °С, и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,33 мг эпинефрина гидротартрата $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$.

Хранение. В запаянных ампулах или в герметично закрытой упаковке, предохраняющей от действия света.

*Приводится для информации.

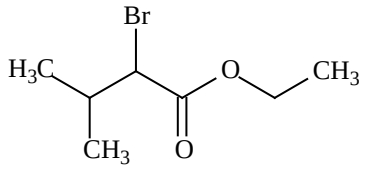
**Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Этилбромизовалерианат **ФС.2.1.0047.15**

Этилбромизовалерианат

Aethylii bromisovalerianas

Этил[(2*RS*)-2-бром-3-метилбутаноат]



$C_7H_{13}BrO_2$ М.м. 209,08

Содержит не менее 98,0 % этилбромизовалерианата $C_7H_{13}BrO_2$.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость с характерным эфирным запахом.

Растворимость. Очень легко растворим в спирте 96 %, хлороформе, эфире, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты (Приложение).

2. Качественная реакция. 5 мл субстанции кипятят в течение 10 мин с 10 мл натрия гидроксида раствора 10 % и охлаждают (раствор А). К 2 мл раствора А прибавляют 2 мл воды хлорной или хлорамина раствора

5 %, 1 мл хлороформа, 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и энергично встряхивают; хлороформный слой должен окраситься в оранжевый цвет.

3. Качественная реакция. 5 мл раствора А фильтруют через бумажный фильтр «белая лента», подкисляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и нагревают; должен появиться запах изовалериановой кислоты.

Плотность. От 1,275 до 1,282 г/см^3 (ОФС «Плотность»).

Показатель преломления. От 1,449 до 1,450 (ОФС «Рефрактометрия»).

Кислотность. 1 мл субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 %, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и прибавляют 0,05 мл 1 % раствора того же индикатора. Раствор должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления не более 0,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Нелетучий остаток. Не более 0,1 %. 10 мл субстанции выпаривают на взвешенном часовом стекле на водяной бане досуха.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. По 0,1 г (точная навеска) стандартного образца этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты и стандартного образца этилового эфира изовалериановой кислоты (этил(3-метилбутаноат), CAS 108-64-5) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл спирта 96 %, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка:	из нержавеющей стали 300,0 × 0,3 см, 10 % пропиленгликоль-1,2-адипинат на кизельгуре, 0,15–0,20 мм (70–100 меш);
Температура колонки:	программируется от 75 до 185 °С со скоростью

	6 °С/мин;
детектора	190 °С;
испарителя	180 °С;
Расход:	
газа-носителя (гелий)	30 мл/мин;
воздуха	300 мл/мин;
Детектор:	пламенно-ионизационный;
Объем пробы:	0,2 – 0,3 мкл;
Время хроматографирования:	1,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, получая не менее 5 хроматограмм. При указанных условиях элюирования порядок выхода основных пиков следующий: этиловый эфир изовалериановой кислоты, этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки хроматографической системы:

- *разрешение* (*R*) между пиками этилового эфира изовалериановой кислоты и этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты должно быть не менее 2;

- *фактор асимметрии* пика этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты должно быть не более 2,0 %;

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты, должна составлять не менее 600 теоретических тарелок.

Хроматографируют испытуемый образец (этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты).

Содержание любой единичной примеси в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i + S}$$

где S_i – площадь пика примеси;
S – площадь пика этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты;
ΣS_i – сумма площадей пиков всех примесей.

Содержание любой единичной примеси должно быть не более 0,5 %; сумма примесей должна быть не более 2 %.

Хлориды, бромиды. Не более 0,002 % (ОФС «Хлориды»). 2 мл субстанции встряхивают с 18 мл воды и 2 мл азотной кислоты разведённой 16 % в течение 1 мин и отделяют водный слой. Для определения используют 10 мл водного слоя.

Сульфаты. 5 мл субстанции помещают в пробирку, прибавляют 5 мл воды и взбалтывают в течение 1 мин. После расслаивания смеси прибавляют 1 мл бария хлорида раствора 5 %, осторожно перемешивают и выдерживают в течение 15 мин. Не должно наблюдаться опалесценции в верхнем слое.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл спирта 96 % в колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и подкисляют азотной кислотой разведенной 12,5 % до кислой реакции по конго. К подкисленному раствора прибавляют 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, избыток которого оттитровывают 0,1 М раствором аммония тиоцианата до розовато-желтого окрашивания (индикатор – 2 мл раствора индикатора квасцов железоаммониевых).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 20,91 мг этилбромизовалерианата $C_{17}H_{13}BrO_2$.

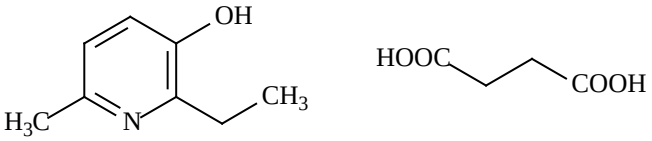
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат **ФС.2.1.0046.15**

Этилметилгидроксипиридин

Ethylmethylhydroxypyridini succinas

6-Метил-2-этилпиридин-3-ола бутандиоат (1:1)



$C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$ М.м. 255,27

Содержит не менее 99,0 % этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра этилметилгидроксипиридина сукцината (Приложение).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М в области длин волн от 240 до 330 нм должен иметь максимум при 297 нм.

3. Качественная реакция. 50 мг субстанции растворяют в 1 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл железа(III) хлорида 3 %

раствора; должно появиться красное окрашивание, исчезающее при прибавлении серной кислоты разведенной 16 %.

4. Качественная реакция. В сухую пробирку вносят 5 мг субстанции и 10 мг резорцина, прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем горелки до тех пор, пока смесь не окрасится в темно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем натрия гидроксида раствор 10 % до щелочной реакции, после чего доводят объем раствора водой до 20 мл; должно наблюдаться образование раствора оранжевого цвета, имеющего интенсивную зелёную флуоресценцию.

***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6 или BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 4,0 до 5,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон—этилацетат—аммиак водный 5:5:0,1.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят спиртом 96 % до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 6 мкл (0,6 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около

80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если R_f основной зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора составляет около 0,9, а на хроматограмме раствора сравнения (0,6 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора, помимо основной зоны адсорбции, допускается зона адсорбции примеси, которая по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, содержащего 1 мкг субстанции (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, при температуре от 70 до 80 °С). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,43 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 200 раз.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,23 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором

хлорной кислоты до появления голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) или определяют точку эквивалентности потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,53 мг этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, капсулы	**ФС.3.1.0104.18**
Этилметилгидроксипиридина сукцинат, капсулы	
Ethylmethylhydroxypyridini succinatis capsulae	**Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 240 до 350 нм должны иметь максимум поглощения при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение).

2. Тонкослойная хроматография. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора 2, по положению, форме и интенсивности должно соответствовать пятну на хроматограмме раствора сравнения 1 (раздел «Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Навеску порошка содержимого капсул, содержащую около 0,125 г этилметилгидроксипиридина сукцината,

взбалтывают с 3 мл воды в течение 10 мин и фильтруют. 0,5 мл полученного фильтрата переносят в пробирку, прибавляют 10 мг резорцина и 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем спиртовки до тех пор, пока смесь не окрасится в темно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем 10 % раствор натрия гидроксида до щелочной реакции, после чего доводят объем раствора водой до 20 мл; должно наблюдаться окрашивание раствора в оранжевый цвет с интенсивной зеленой флуоресценцией.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор кислоты хлористоводородной;
Объем среды растворения:	500 мл;
Температура:	37±0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещают одну капсулу, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят средой растворения до получения концентрации этилметилгидроксипиридина сукцината 0,01 мг/мл.

Количество этилметилгидроксипиридина сукцината, перешедшее в раствор из одной капсулы, в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 500 \cdot 1 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 20}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, мг;

P – содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартном образце этилметилгидроксипиридина сукцината, %;

L – заявленное количество этилметилгидроксипиридина сукцината в одной капсуле, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон – этилацетат – аммиак водный 5:5:0,1.

Испытуемый раствор 1. Навеску содержимого капсул, содержащую около 0,2 г этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл спирта этилового 96 %, помещают в ультразвуковую баню на 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют или центрифугируют.

Испытуемый раствор 2. 0,5 мл испытуемого раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым 96 % до метки и перемешивают.

Раствор сравнения 1. 20 мг стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл спирта этилового 96 %, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Раствор сравнения 2. 5,0 мл раствора сравнения 1 помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым 96 % до метки и перемешивают.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора 1 (200 мкг), испытуемого раствора 2 (2 мкг), раствора сравнения 1 (2 мкг) и раствора сравнения 2 (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим

способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения 2 четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора 1, помимо основной зоны адсорбции, допускается зона адсорбции примеси, которая по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 1 (не более 1,0 %). Пятно на линии старта не учитывают.

Вода. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 0,1 г этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и выдерживают в ультразвуковой бане 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и после полного растворения доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного

раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 297 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, мг;
a_1 – навеска содержимого капсул, мг;
P – содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартном образце этилметилгидроксипиридина сукцината, %;
G – средняя масса содержимого одной капсулы, мг;
L – заявленное количество этилметилгидроксипиридина сукцината в одной капсуле, мг.

Хранение. В защищенном от света месте.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для инъекций	**ФС.3.1.0105.18**
Этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для инъекций	
Ethylmethylhydroxypyridini succinatis solutio pro injectionibus	**Взамен ВФС 42-2798-96**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$.

Описание. Бесцветная или слегка окрашенная прозрачная жидкость.

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 240 до 350 нм должны иметь максимум поглощения при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение).

2. Тонкослойная хроматография. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора 2, по положению, форме и интенсивности должно соответствовать пятну на хроматограмме раствора сравнения 1 (раздел «Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Объем препарата, содержащий около 5 мг этилметилгидроксипиридина сукцината, вносят в пробирку, упаривают на водяной бане досуха, прибавляют 10 мг резорцина и 0,1 мл серной кислоты

концентрированной и осторожно нагревают над пламенем спиртовки до тех пор, пока смесь не окрасится в темно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем 10 % раствор натрия гидроксида до щелочной реакции, после чего доводят объем раствора водой до 20 мл; должно наблюдаться окрашивание раствора в оранжевый цвет с интенсивной зеленой флуоресценцией.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_6 или BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 4,0 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон – этилацетат – аммиак водный 5:5:0,1.

Испытуемый раствор 1. Объем препарата, содержащий около 0,2 г этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор 2. 1,0 мл испытуемого раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор сравнения 1. 20 мг стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещают в мерную колбу

вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл воды, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Раствор сравнения 2. 1,0 мл раствора сравнения 1 помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора 1, 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора 2, 10 мкл (20 мкг) раствора сравнения 1, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения 2. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения 2 (0,5 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора 1, помимо основной зоны адсорбции, допускается зона адсорбции примеси, которая по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 2, содержащего 1 мкг этилметилгидроксипиридина сукцината (не более 0,5 %). Пятно на линии старта не учитывают.

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,87 ЕЭ на 1 мг этилметилгидроксипиридина сукцината (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 0,1 г этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и после полного растворения доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 297 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot P}{A_0 \cdot V_1 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, мг;
V_1 – объем препарата, мл;
P – содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартном образце этилметилгидроксипиридина

сукцината, %;

L – заявленное количество этилметилгидроксипиридина сукцината в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, таблетки **ФС.3.1.0106.18**

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, таблетки

Ethylmethylhydroxypyridini succinatis tabulettae **Взамен ВФС 42-3000-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 240 до 350 нм должны иметь максимум поглощения при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение).

2. Тонкослойная хроматография. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора 2, по положению, форме и интенсивности должно соответствовать пятну на хроматограмме раствора сравнения 1 (раздел «Родственные примеси»).

3. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,125 г этилметилгидроксипиридина сукцината, взбалтывают с 3 мл воды в течение 10 мин и фильтруют. 0,5 мл полученного фильтрата переносят в пробирку, прибавляют 10 мг резорцина и 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем спиртовки до тех пор, пока смесь не окрасится в темно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем 10 % раствор натрия гидроксида до щелочной реакции, после чего доводят объем раствора водой до 20 мл; должно наблюдаться окрашивание раствора в оранжевый цвет с интенсивной зеленой флуоресценцией.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,01 М раствор кислоты хлористоводородной;
Объем среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ± 0,5 °С;
Скорость вращения корзинки:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят средой растворения до получения концентрации этилметилгидроксипиридина сукцината 0,0125 мг/мл.

Количество этилметилгидроксипиридина сукцината, перешедшее в раствор из одной таблетки, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 500 \cdot 1 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 20}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_1^0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, мг;

P – содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартном образце этилметилгидроксипиридина сукцината, %;

L – заявленное количество этилметилгидроксипиридина сукцината в одной таблетке, мг;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетон – этилацетат – аммиак водный 5:5:0,1.

Испытуемый раствор 1. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,2 г этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл спирта этилового 96 %, помещают в ультразвуковую баню на 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

Испытуемый раствор 2. 1,0 мл испытуемого раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым 96 % до метки и перемешивают.

Раствор сравнения 1. 20 мг стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл спирта этилового 96 %, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Раствор сравнения 2. 1,0 мл раствора сравнения 1 помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым 96 % до метки и перемешивают.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора 1, 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора 2, 10 мкл (20 мкг) раствора сравнения 1, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения 2. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения 2 (0,5 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора 1, помимо основной зоны адсорбции, допускается зона адсорбции примеси, которая по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 2, содержащего 1 мкг этилметилгидроксипиридина сукцината (не более 0,5 %). Пятно на линии старта не учитывают.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования»

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,125 г этилметилгидроксипиридина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 50 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и выдерживают в ультразвуковой бане 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. 1,0 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,125 г (точная навеска) стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и после полного растворения доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 297 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание этилметилгидроксипиридина сукцината $C_8H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_0 – навеска стандартного образца этилметилгидроксипиридина сукцината, мг;
a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;
P – содержание этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартном образце этилметилгидроксипиридина сукцината, %;
G – средняя масса таблетки, мг;
L – заявленное количество этилметилгидроксипиридина сукцината в одной таблетке, мг.

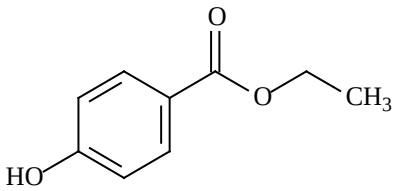
Хранение. В защищенном от света месте.

Этилпарагидроксибензоат **ФС.2.1.0048.15**

Этилпарагидроксибензоат

Aethylii parahydroxybenzoas

Этил(4-гидроксибензоат)



$C_9H_{10}O_3$ М.м. 166,17

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % этилпарагидроксибензоата $C_9H_{10}O_3$.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 % и метаноле, очень мало растворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца этилпарагидроксибензоата.

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, полученной при определении родственных примесей, по положению, интенсивности поглощения и

величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б этилпарагидроксибензоата.

Температура плавления. От 115 до 118 °С (ОФС «Температура плавления»). Субстанцию предварительно сушат в вакууме в эксикаторе над безводным силикагелем в течение 24 ч.

***Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность. 0,2 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл воды, свободной от диоксида углерода, и 0,1 мл бромкрезолового зелёного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}.

Подвижная фаза (ПФ). Уксусная кислота ледяная—вода—метанол 1:30:70.

Испытуемый раствор А. 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствор ацетоном до метки.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствор ацетоном до метки.

Раствор сравнения Б. 10 мг стандартного образца этилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 10 мг стандартного образца метилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора А (20 мкг), испытуемого раствора Б (2 мкг), раствора сравнения А (0,1 мкг), раствора сравнения Б (2 мкг) и раствора сравнения В (по 2 мкг). Пластинку сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 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.

На хроматограмме испытуемого раствора А, кроме основной зоны адсорбции, не должно быть зон адсорбции, по совокупности величины и интенсивности поглощения превышающих основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта не учитывают.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения В четко обнаруживаются 2 зоны адсорбции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 ч и охлаждают. После охлаждения холодильник промывают 5 мл воды, прибавляя их к раствору. Оттитровывают избыток щелочи 0,5 М раствором серной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

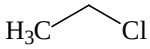
1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 166,2 мг этилпарагидроксибензоата $C_9H_{10}O_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Этилхлорид	**ФС.2.1.0218.18**
Этилхлорид	**Взамен ВФС 42-2636-95;**
Aethylii chloridum	**взамен ГФ X, ст. 40**

Хлорэтан



C_2H_5Cl М.м. 64,51

Содержит не менее 99,5 % и не более 100,5 % этилхлорида C_2H_5Cl.

Примечание. Следует избегать работы с субстанцией вблизи открытого пламени и горячих предметов.

Описание. Газообразное вещество при комнатной температуре и нормальном давлении. В сжиженном состоянии прозрачная, бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом.

Подлинность. *Качественная реакция.* Горит, окрашивая пламя в зелёный цвет.

Температура кипения. От 12 до 13 °С при атмосферном давлении 760 мм рт. ст. (ОФС «Температурные пределы перегонки и точка кипения»).

Для определения температуры кипения используют сухой цилиндр вместимостью 100 мл, снабженный пробкой с вставленной в нее короткой трубкой; внутренний диаметр трубки должен быть не менее 7 мм, чтобы укороченный термометр со шкалой от 0 до 50 °С мог свободно перемещаться в ней. Шарик термометра обертывают кусочком чистой марли, так, чтобы конец ее спускался на 10 мм ниже шарика термометра. В цилиндр, охлаждаемый снаружи ледяной водой, наливают 50 мл субстанции,

вставляют пробку с трубкой и термометром и регулируют термометр все время таким образом, чтобы конец марли был погружен в жидкость, а шарик термометра находился над поверхностью жидкости. Затем заменяют ледяную воду водой с температурой 24–26 °С и наблюдают за температурой кипения.

Если атмосферное давление ниже 760 мм, то к наблюдаемому значению прибавляют 0,35 °С на каждые 10 мм рт. ст., если оно выше – вычитают.

Кислотность. 10 мл субстанции встряхивают в делительной воронке с 10 мл ледяной воды. К 5 мл водного слоя прибавляют 1 каплю раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 50 мкл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Нелетучий остаток. Не более 0,01 %. 10 мл субстанции испаряют при комнатной температуре в предварительно взвешенном бюксе; остаток высушивают при температуре 105 °С до постоянной массы. Остаток не должен иметь постороннего запаха.

Хлориды. К 10 мл этанола прибавляют 3 капли 0,1 М раствора серебра нитрата, охлаждают до 0 °С. К полученному прозрачному раствору прибавляют 0,5 мл охлаждённой той же температуры субстанции; сразу после прибавления не должна наблюдаться опалесценция.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

В толстостенную колбу с притёртой стеклянной пробкой помещают 50,0 мл 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида, взвешивают. Прибавляют 1,5 мл охлаждённой субстанции, взвешивают, закрывают пробкой, помещают в сетчатую корзину, которую погружают в водяную баню при комнатной температуре. Нагревают водяную баню до кипения и выдерживают корзину в ней в течение 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты до обесцвечивания (индикатор – 2 капли 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида соответствует 32,26 мг этилхлорида C_2H_5Cl.

Примечание. В колбе давление повышается, необходимо принимать меры предосторожности на случай возможного разрыва колбы: использовать защитные экран и очки.

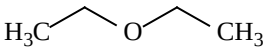
Хранение. В ампулах или герметично закрытых флаконах в защищенном от света месте при температуре от +2 до +8 °С, вдали от огня.

Эфир диэтиловый **ФС.2.1.0219.18**

Эфир диэтиловый

Aether diaethylicus **Взамен ГФ X, ст. 34**

1,1'-Оксидиэтан



$C_4H_{10}O$ М.м. 74,12

Описание. Бесцветная прозрачная, подвижная, летучая жидкость, своеобразного запаха. Может содержать нелетучий антиоксидант в соответствующей концентрации.

Примечания:

1. Легковоспламеняющаяся жидкость.
2. Пары эфира с воздухом, кислородом и закисью азота образуют в определенных концентрациях взрывчатую смесь.
3. При проведении анализа эфира поблизости не должно находиться источников огня.
4. При определении температуры кипения и нелетучего остатка и при перегонке эфир следует предварительно проверить на содержание пероксидов. При обнаружении пероксидов указанные определения проводить нельзя.

Растворимость. Растворим в 15 частях воды, смешивается во всех соотношениях со спиртом 96 % и хлороформом.

Температурные пределы перегонки. От 34 до 36 °С (ОФС «Температурные пределы перегонки и точка кипения»). Для определения используют подходящее оборудование и избегают нагревания выше уровня жидкости.

Кислотность. 10 мл субстанции взбалтывают с 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды; на нейтрализацию отделенного водного слоя не должно расходоваться более 80 мкл натрия гидроксида раствора 0,02 М (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина).

Плотность. От 0,714 до 0,717 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Нелетучий остаток. Не более 20 мг/л. 50,0 мл субстанции выпаривают во взвешенной стеклянной емкости при комнатной температуре. Остаток, высушенный при температуре 100–105°, не должен превышать 1 мг.

Альдегиды. 20 мл субстанции, доведенные до комнатной температуры, аккуратно встряхивают с 2 мл калия тетрайодомеркурата щелочным раствором (2) в течение 10 с в пробирке или цилиндре с притёртой пробкой вместимостью 25 мл, предварительно промытой щелочным раствором калия тетрайодомеркурата, и оставляют на 1 мин; не должно образоваться осадка (допускается слабая опалесценция).

Примечания:

1. В случае изменения окраски или помутнения щелочного раствора калия тетрайодомеркурата, 50 мл субстанции перегоняют при температуре не выше 35°С и повторяют определение с 20 мл дистиллята.

2. При проведении испытания температура щелочного раствора калия тетрайодомеркурата и эфира диэтилового должна быть одинаковой.

Пероксиды. 20 мл субстанции помещают в пробирку или цилиндр с притертой пробкой, вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл бесцветного калия йодида раствора 10 %, перемешивают и оставляют на 1 час в защищенном от света месте; не должно наблюдаться пожелтения ни эфирного, ни водного слоев. Водный слой сравнивают с исходным раствором йодида калия.

Посторонний запах. 10 мл субстанции выливают частями на чистую, не имеющую запаха фильтровальную бумагу размером 5 × 5 см и дают испариться на воздухе. После испарения эфира не должно ощущаться постороннего запаха.

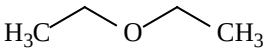
Хранение. В герметично закрытых емкостях из оранжевого стекла в защищенном от света, прохладном месте, вдали от огня. После вскрытия упаковки качество субстанции может ухудшиться за короткое время.

Эфир диэтиловый для анестезии **ФС.2.1.0220.18**

Эфир диэтиловый

Aether anaestheticus **Взамен ГФ X, ст. 35**

1,1'-Оксидиэтан



$C_4H_{10}O$ М.м. 74,12

Описание. Бесцветная прозрачная, подвижная, летучая жидкость, своеобразного запаха. Может содержать нелетучий антиоксидант в соответствующей концентрации.

Примечания:

1. Легковоспламеняющаяся жидкость.
2. Пары эфира с воздухом, кислородом и закисью азота образуют в определенных концентрациях взрывчатую смесь.
3. При проведении анализа эфира поблизости не должно находиться источников огня.
4. При определении температуры кипения и нелетучего остатка и при перегонке эфир следует предварительно проверить на содержание пероксидов. При обнаружении пероксидов указанные определения проводить нельзя.

Растворимость. Растворим в 15 частях воды, смешивается во всех соотношениях с 95% спиртом, хлороформом, петролейным эфиром.

Температурные пределы перегонки. От 34 до 35 °С (ОФС «Температурные пределы перегонки и точка кипения»). Для определения используют подходящее оборудование и избегают нагревания выше уровня жидкости.

Кислотность. 10 мл субстанции взбалтывают с 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды; окраска водного слоя должна изменяться от прибавления не более 80 мкл 0,02 М раствора натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина).

Плотность. От 0,713 до 0,714 г/см^3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Нелетучий остаток. Не более 20 мг/л. 50,0 мл субстанции выпаривают во взвешенной стеклянной емкости при комнатной температуре. Остаток, высушенный при температуре 100 - 105°, не должен превышать 1 мг.

Вода. Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 20 мл субстанции.

Альдегиды. 20 мл субстанции, доведенные до температуры 20 °С, взбалтывают 10 секунд с 2 мл калия тетрайодомеркурата щелочного раствора (2) в пробирке с притертой пробкой емкостью 25 мл, диаметром 1,5 см, предварительно промытой калия тетрайодомеркурата щелочным раствором (2), и выдерживают одну минуту. Не должно быть ни изменения окраски, ни помутнения раствора, допускается слабая опалесценция. В случае изменения окраски или помутнения раствора 50 мл субстанции из этой же упаковки перегоняют при температуре не выше 35° и повторяют определение. Допускается слабая опалесценция.

Пероксиды. 20 мл субстанции взбалтывают с 2 мл бесцветного 10 % раствора калия йодида в плотно закрытой емкости объемом 25 мл и выдерживают в темноте 1 час; не должно наблюдаться пожелтения ни эфирного, ни водного слоев. Водный слой сравнивают с исходным раствором йодида калия.

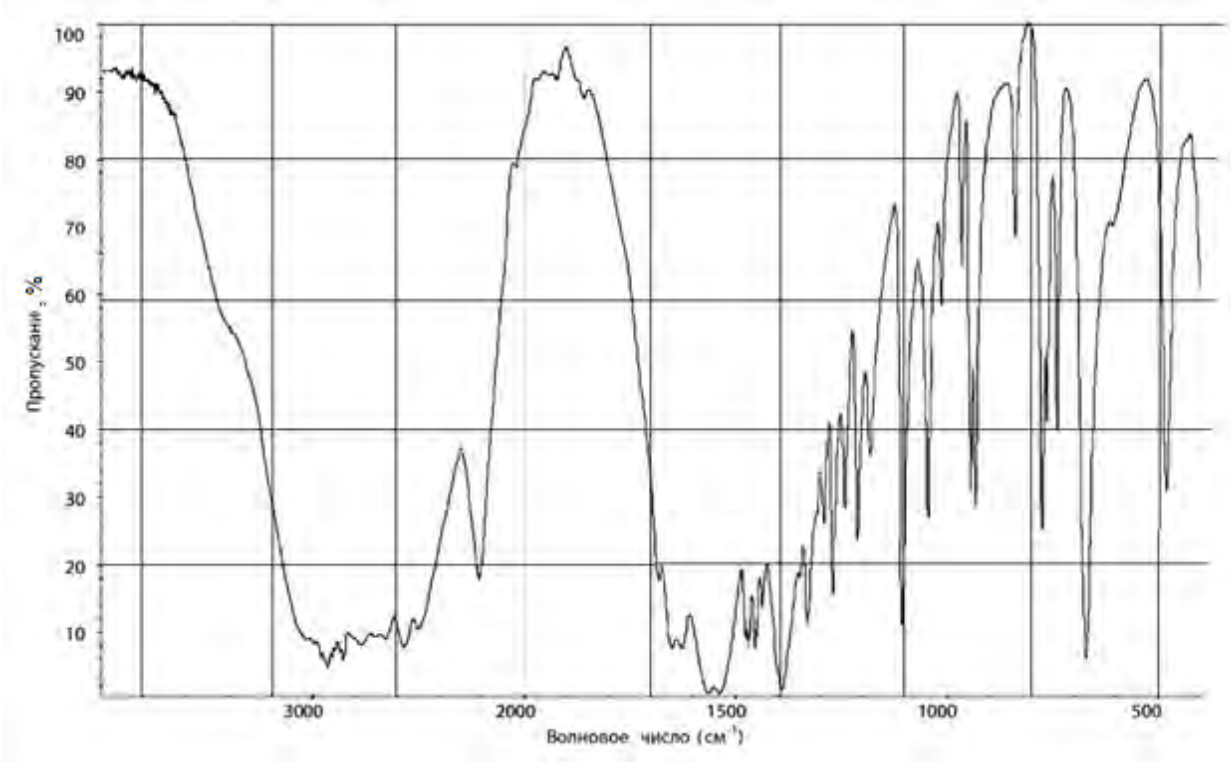
Посторонний запах. 10 мл субстанции выливают частями на чистую, не имеющую запаха фильтровальную бумагу размером 5 × 5 см и дают испариться на воздухе. После испарения эфира не должно ощущаться постороннего запаха.

Хранение. В герметично закрытых емкостях из оранжевого стекла в защищенном от света, прохладном месте, вдали от огня. После вскрытия упаковки качество субстанции может ухудшиться за короткое время.

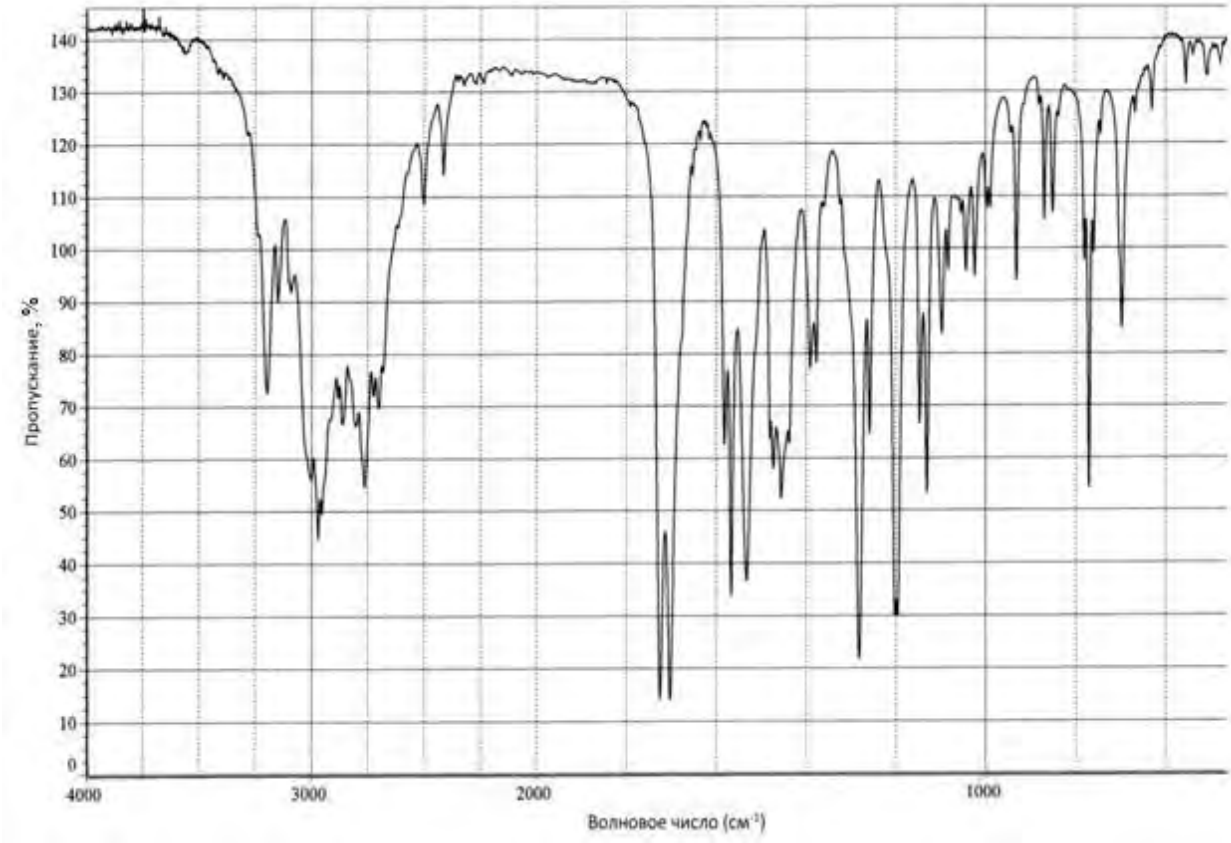
Приложение

ИК-спектры стандартных образцов фармацевтических субстанций

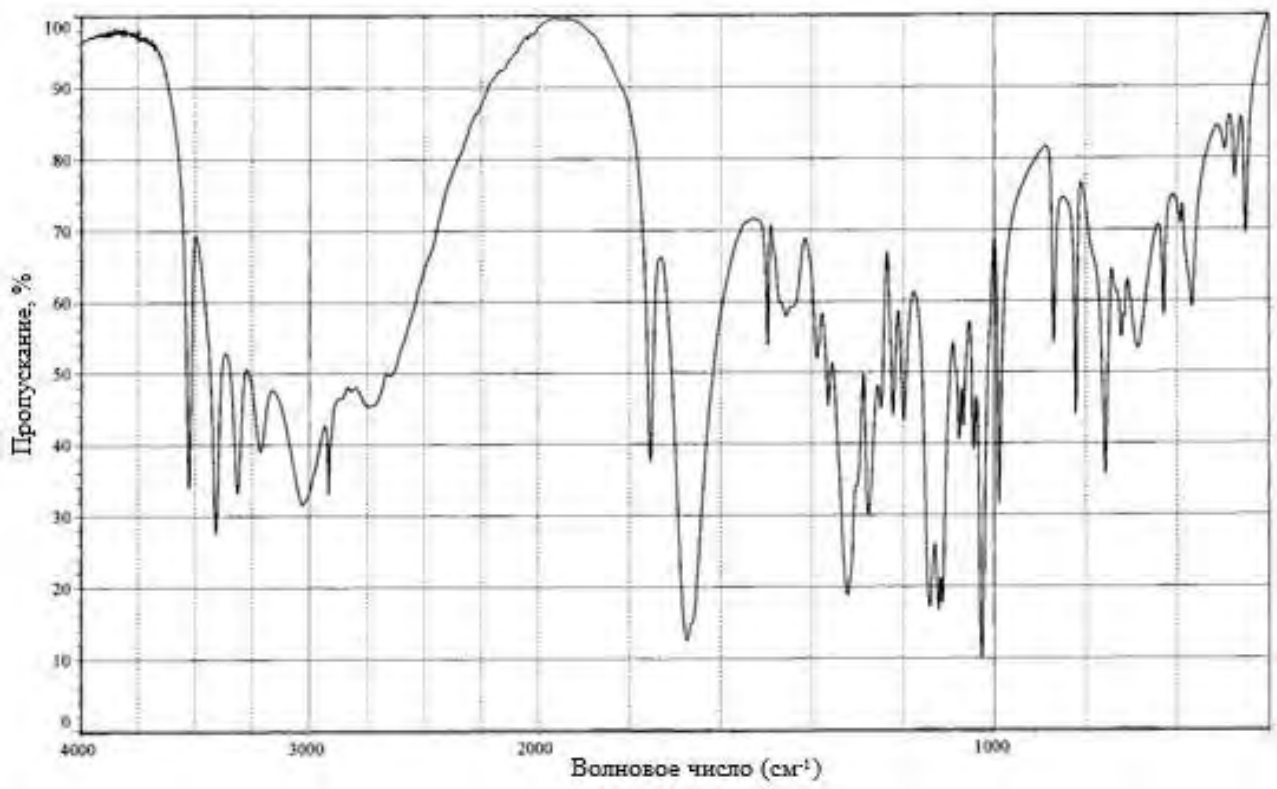
Аминокапроновая кислота



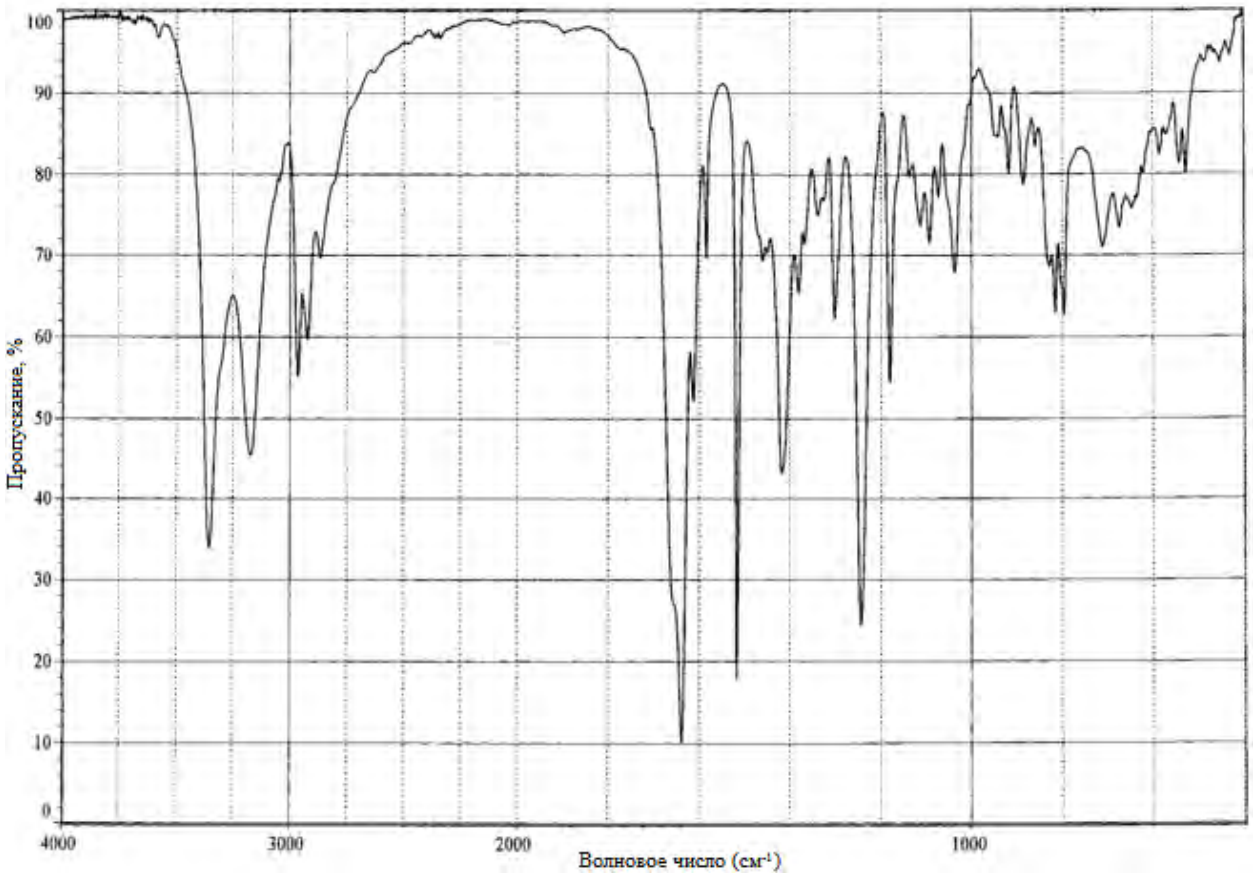
Артикаина гидрохлорид



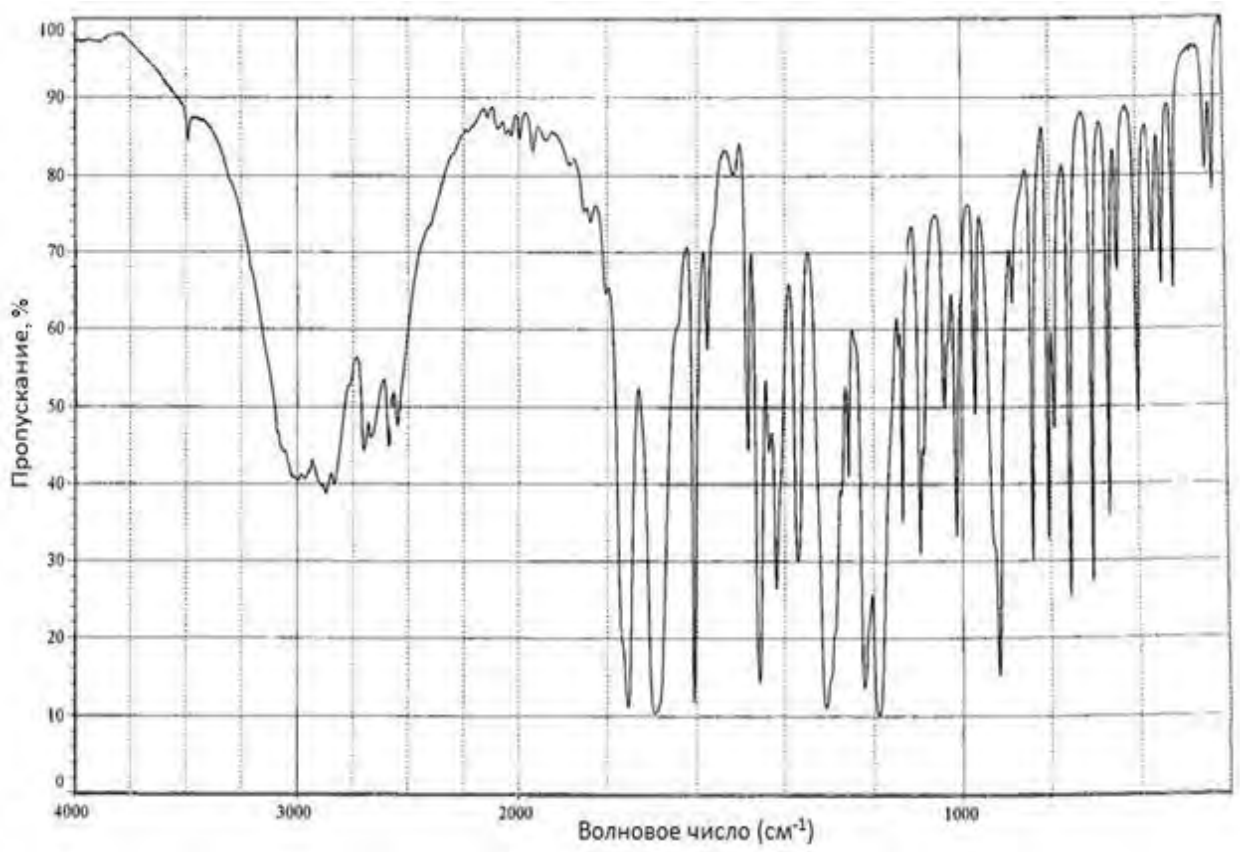
Аскорбиновая кислота



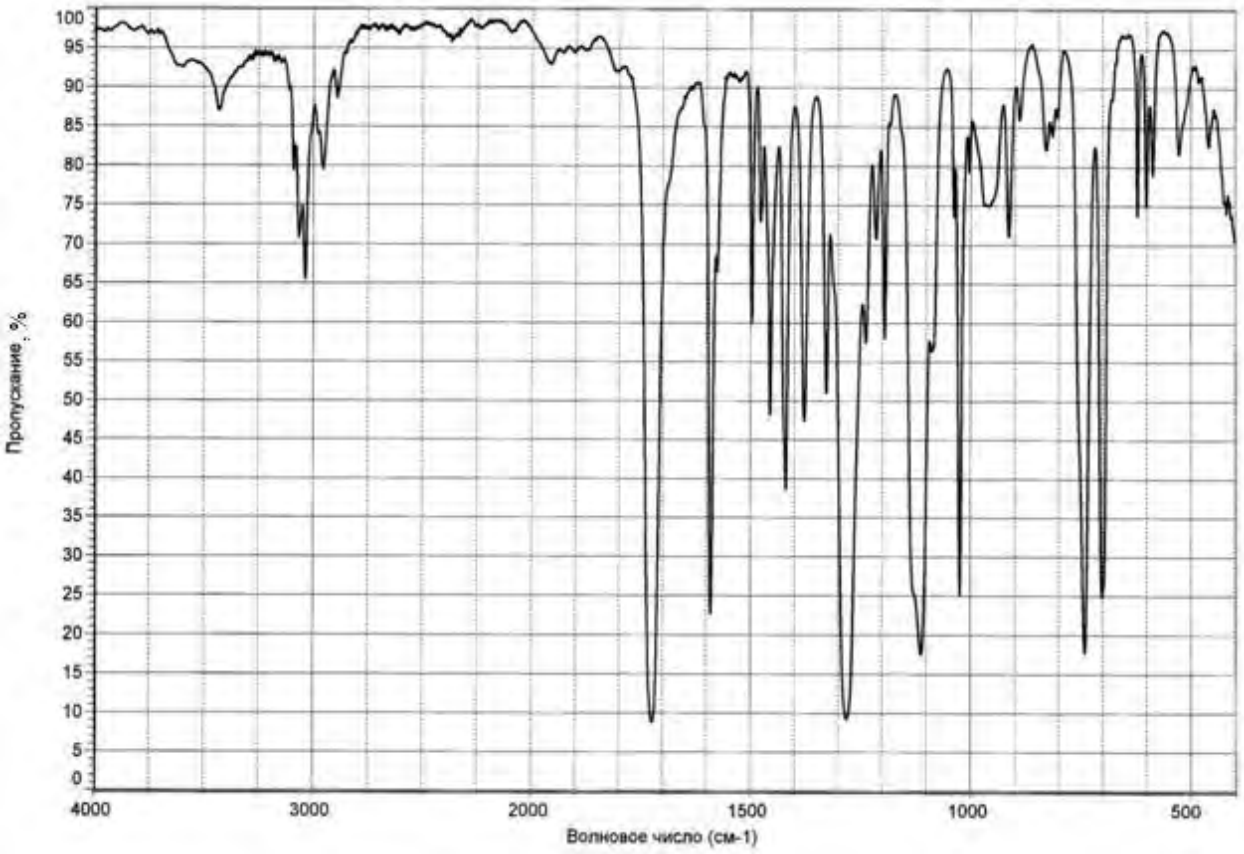
Атенолол



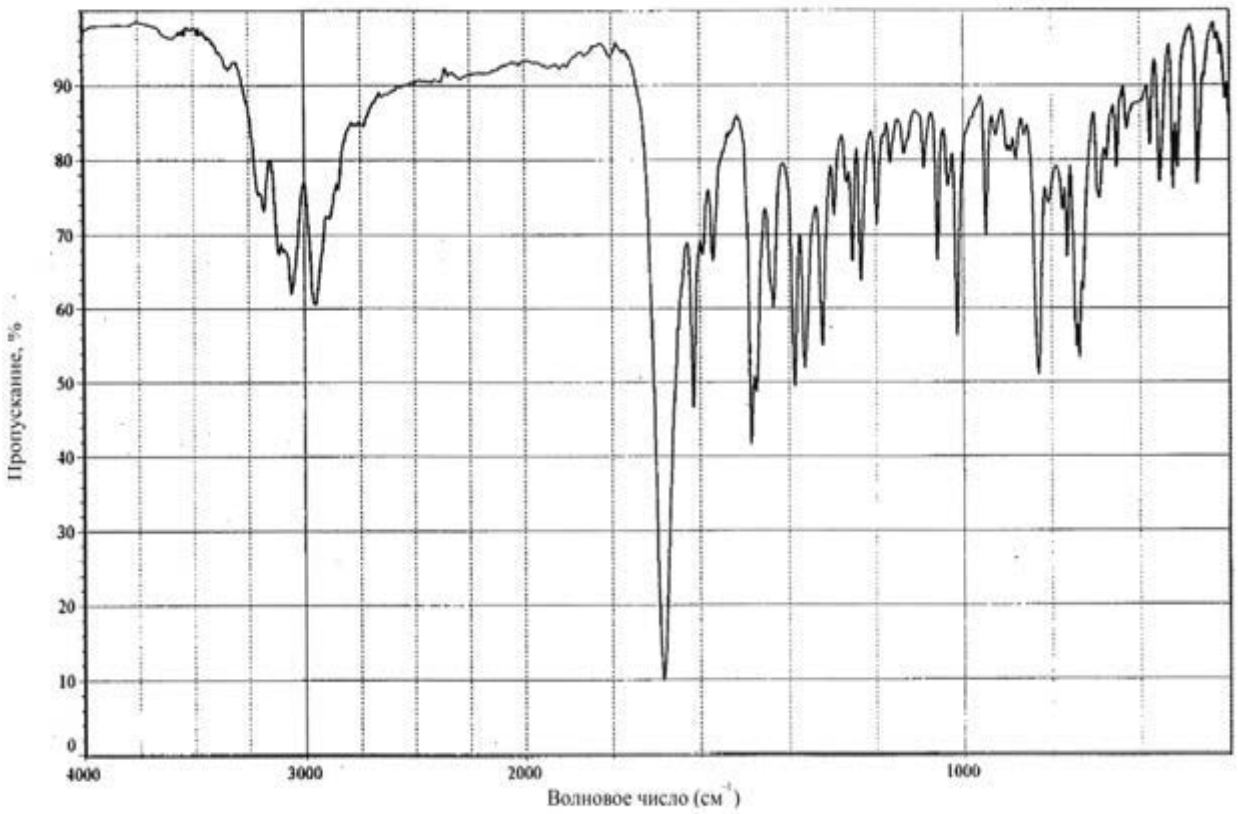
Ацетилсалициловая кислота



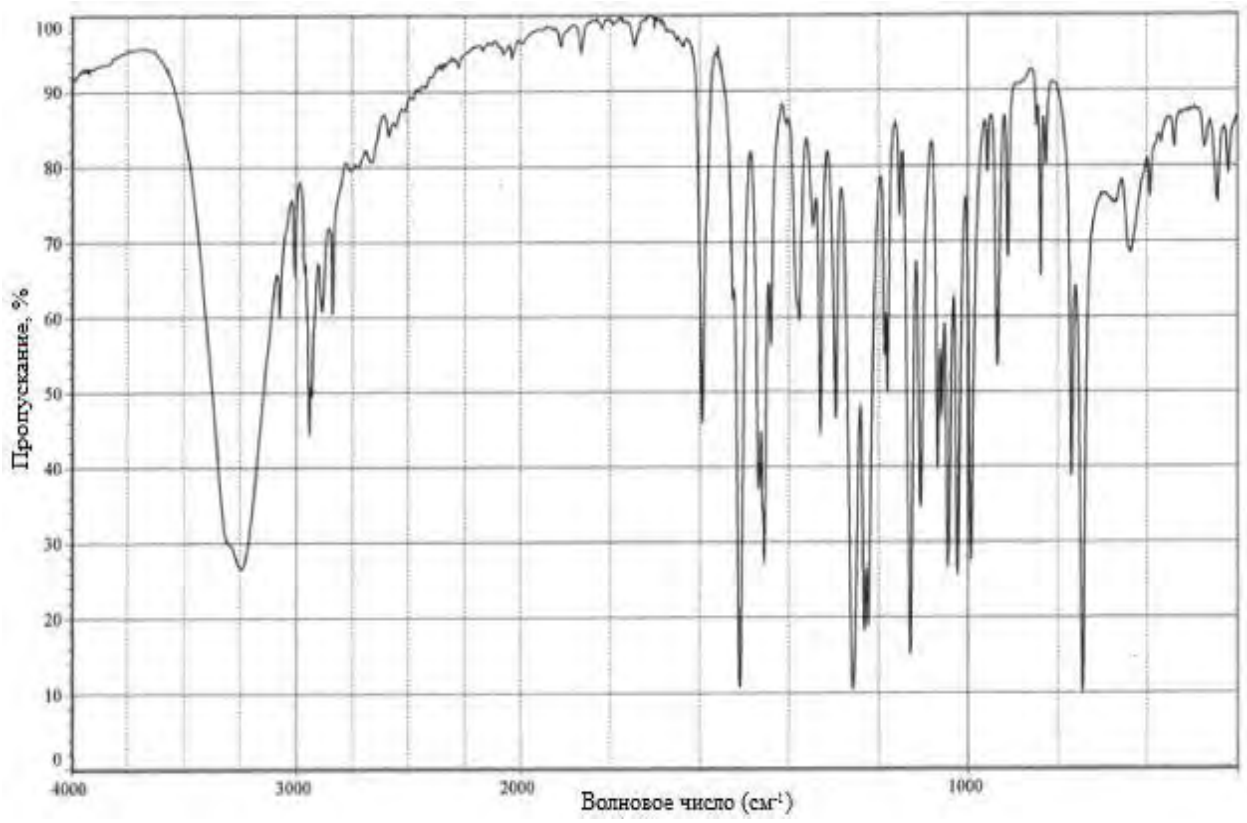
Бензилникотинат



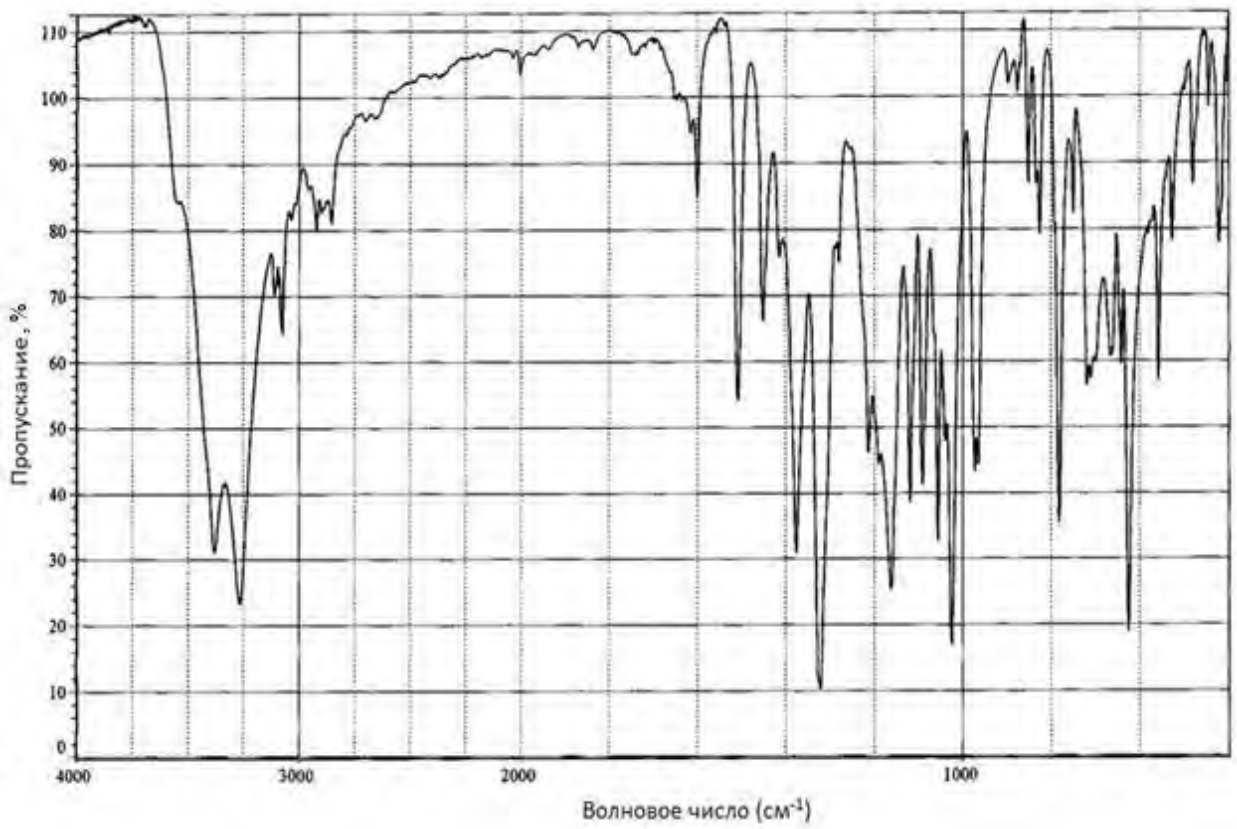
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин



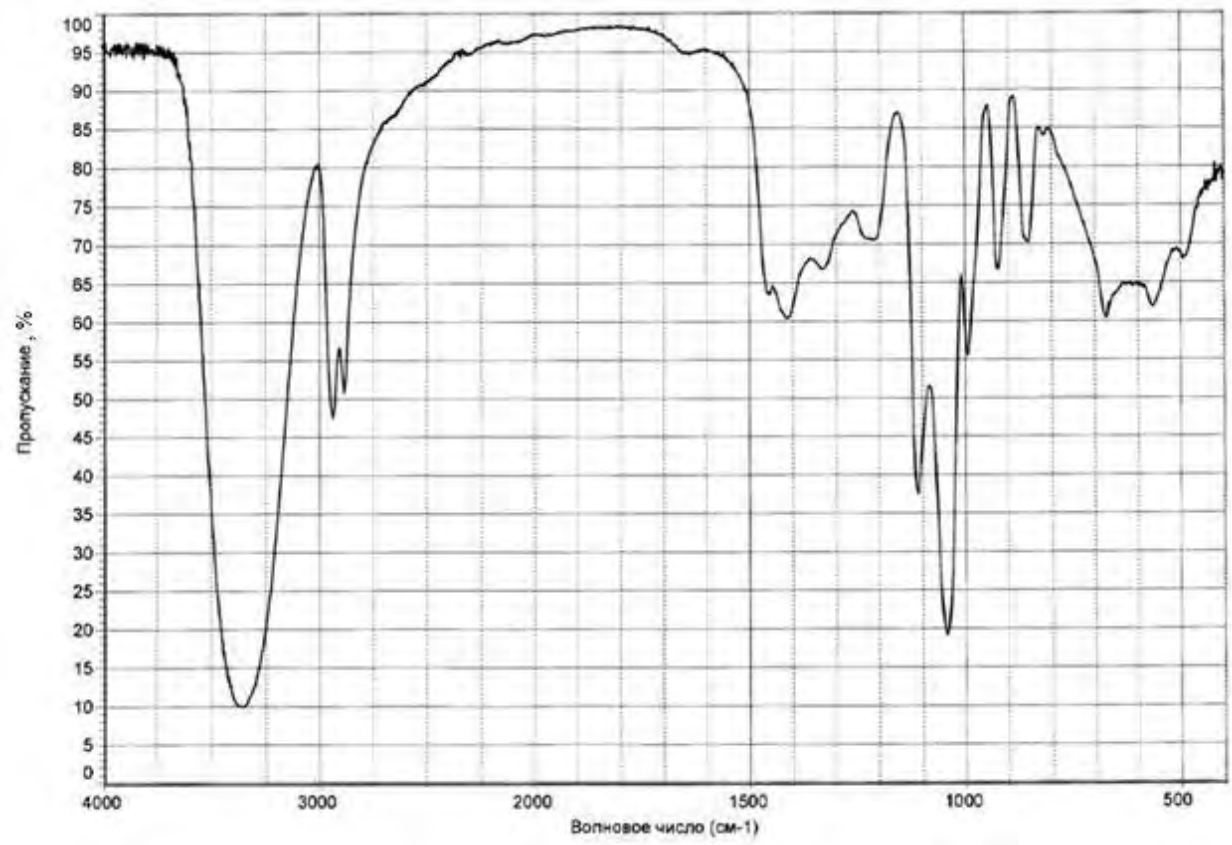
Гвайфенезин



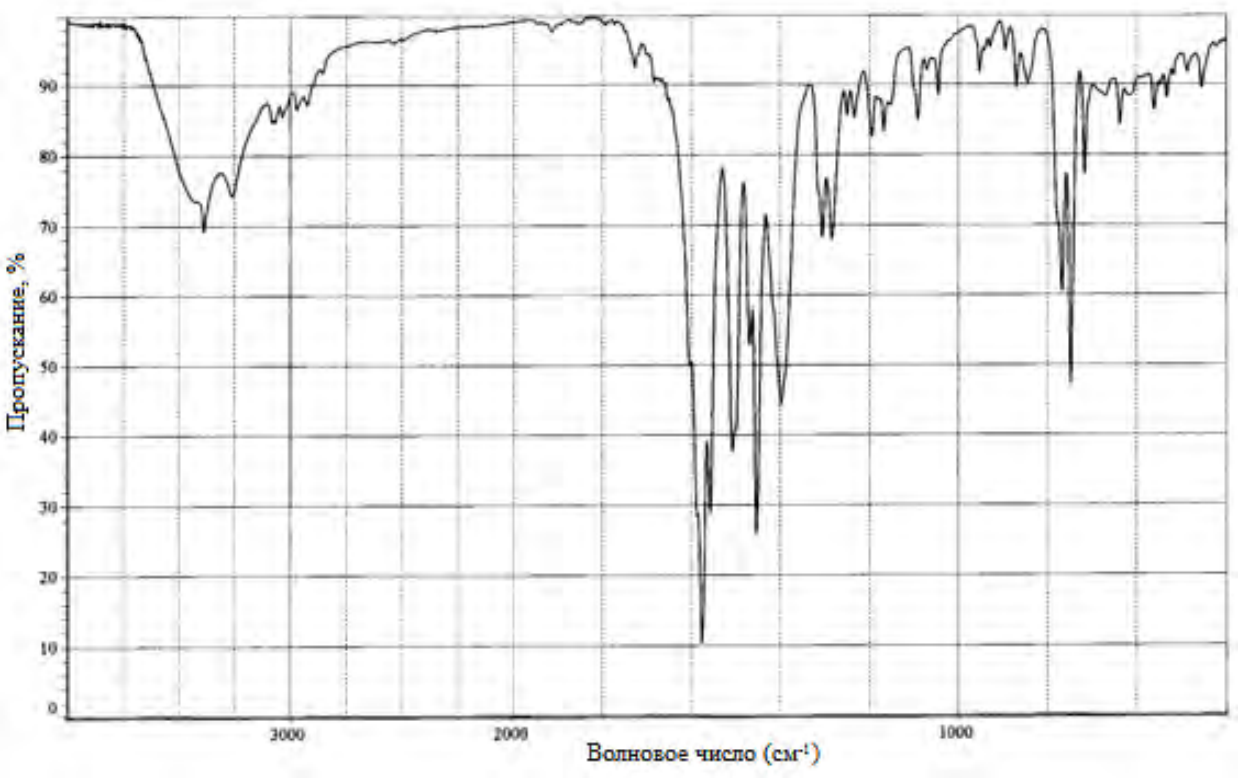
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид



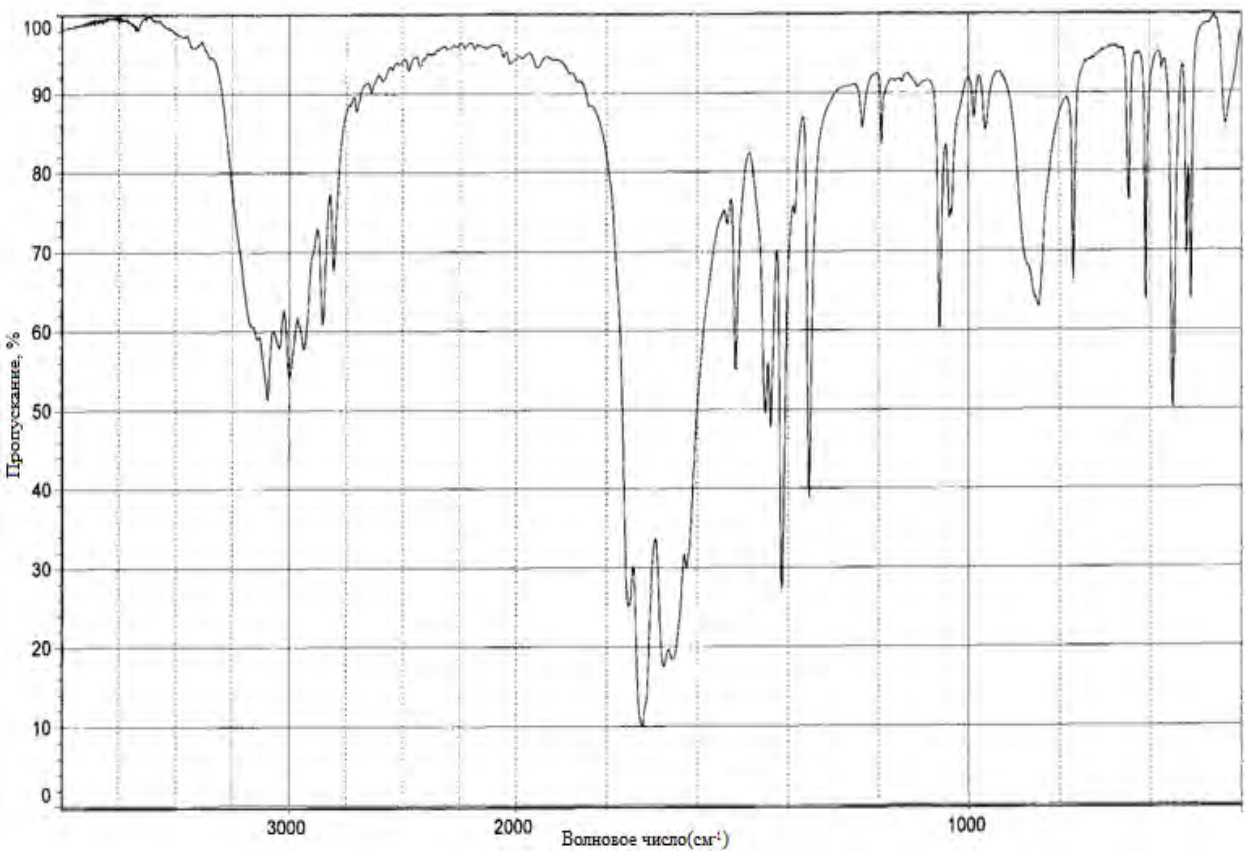
Глицерол



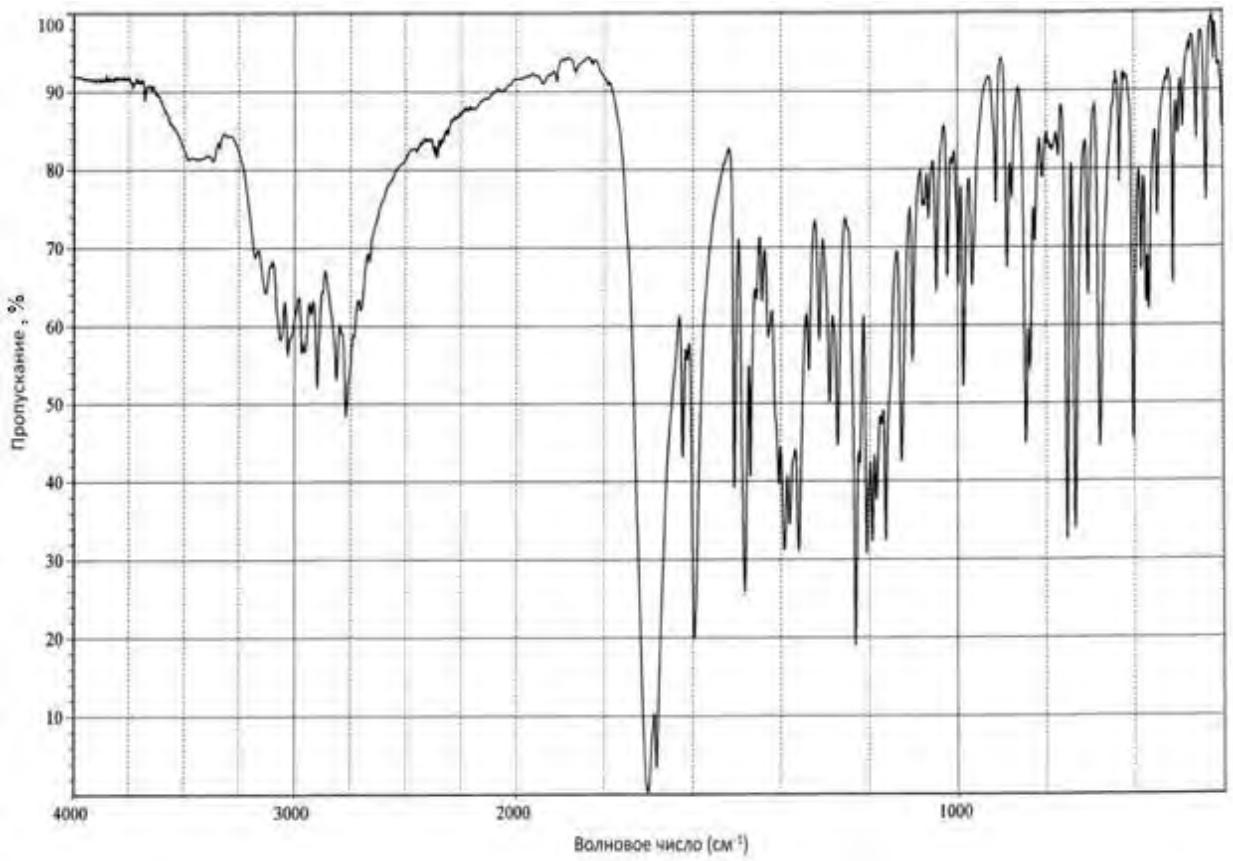
Диклофенак натрия



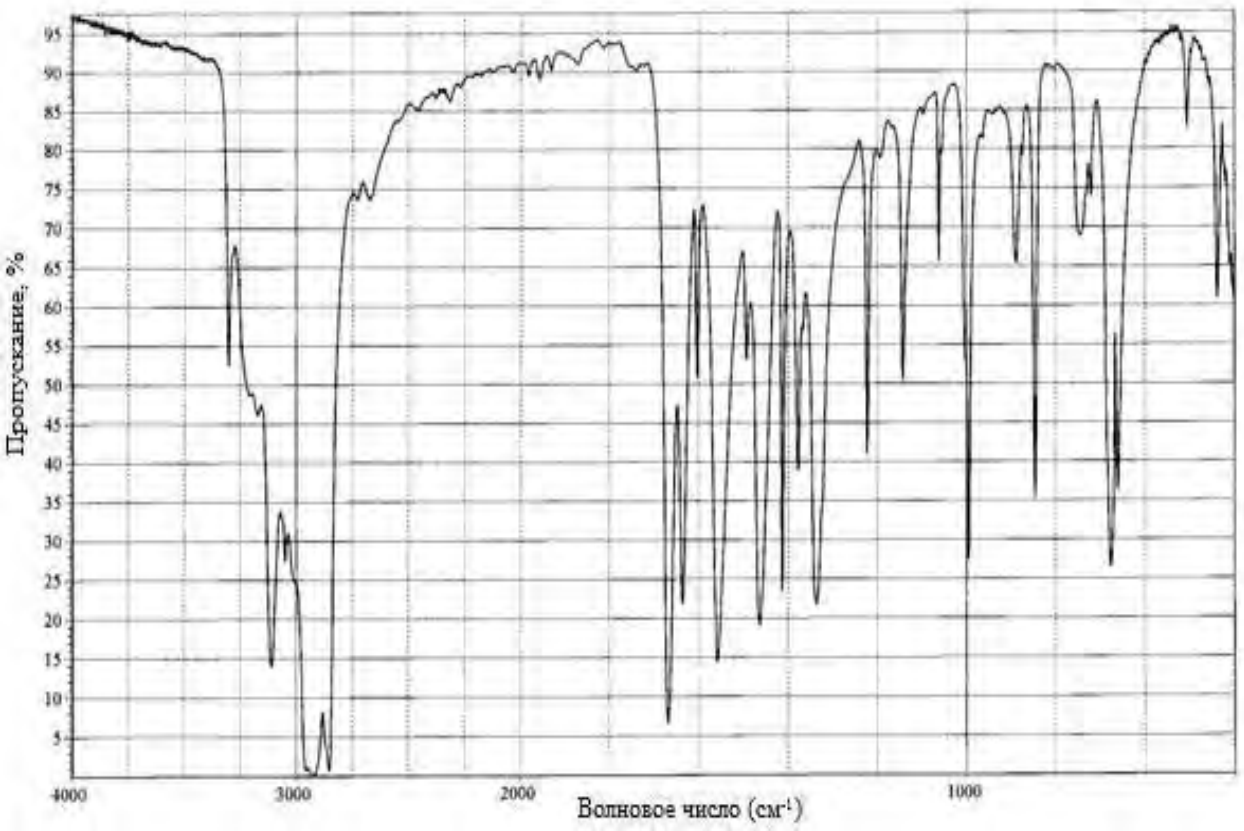
Диоксометилтетрагидропиримидин



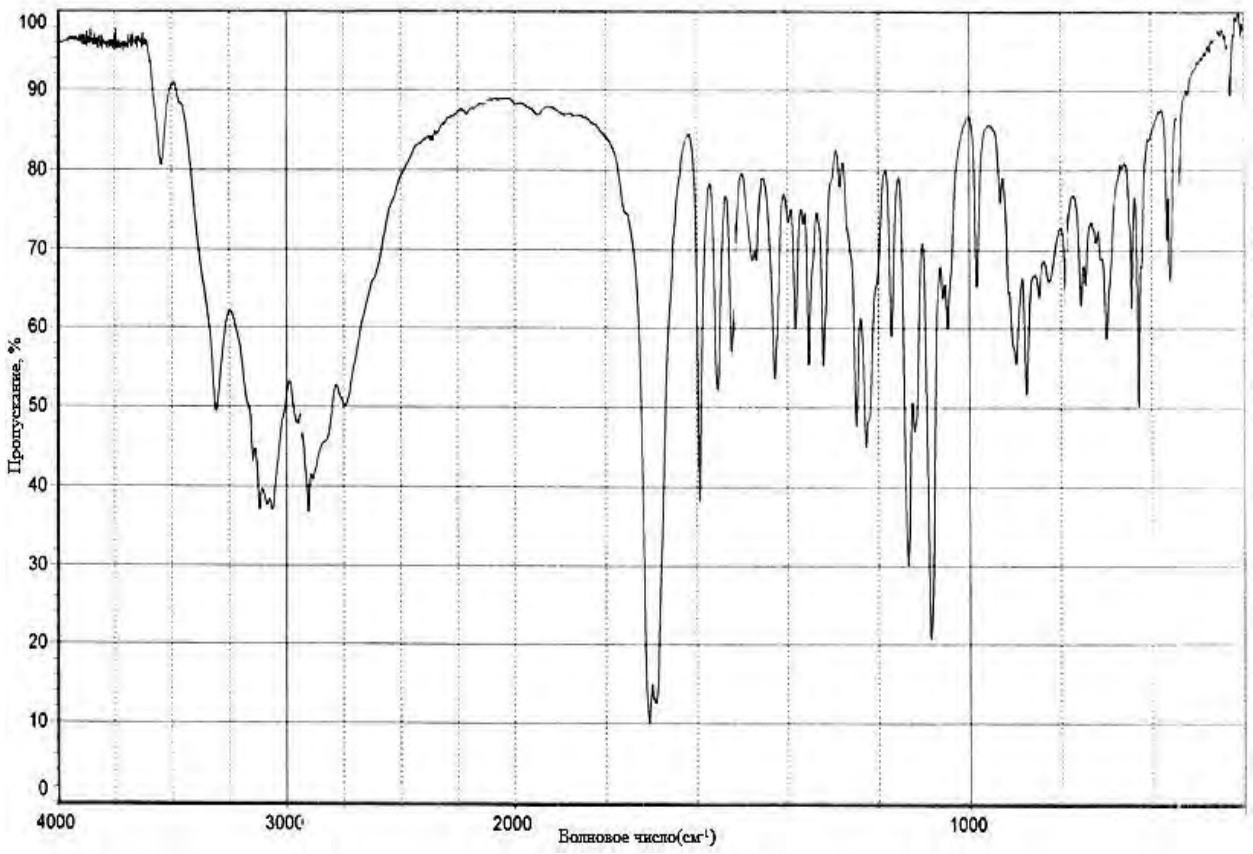
Дроперидол



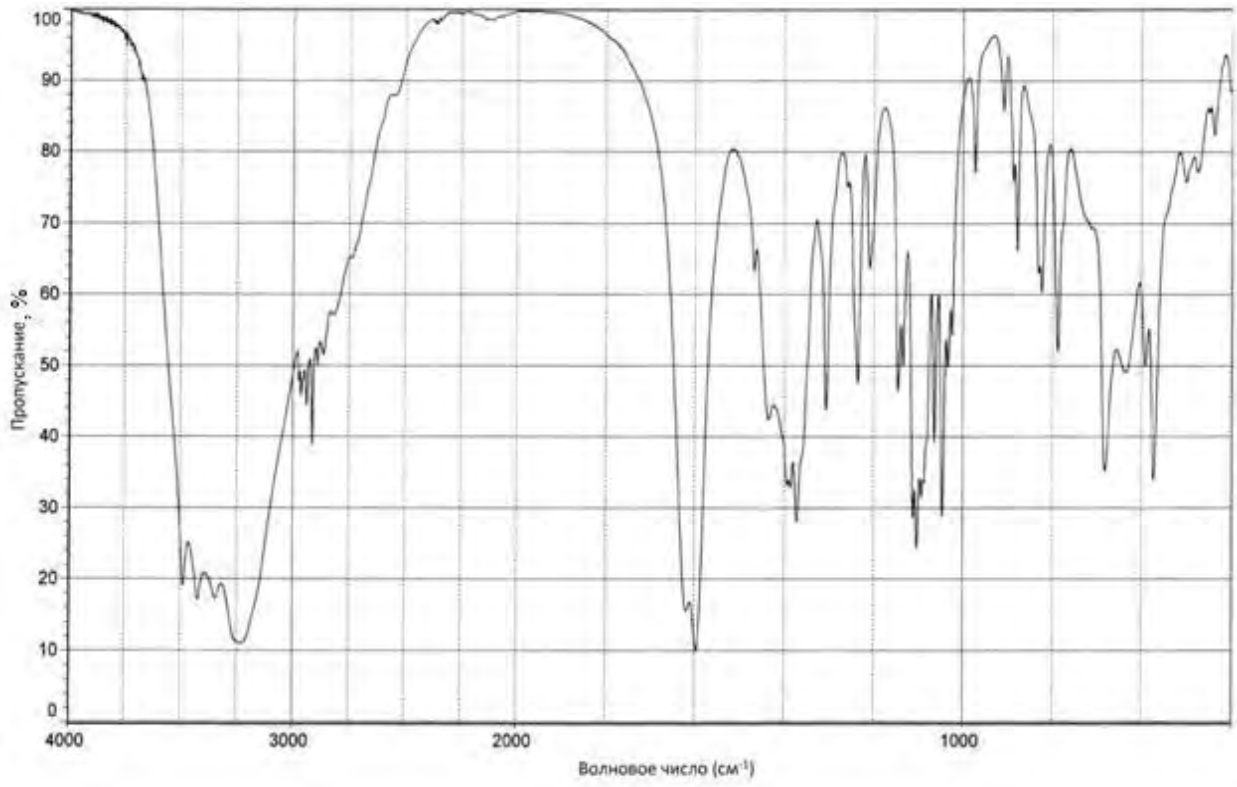
Изониазид



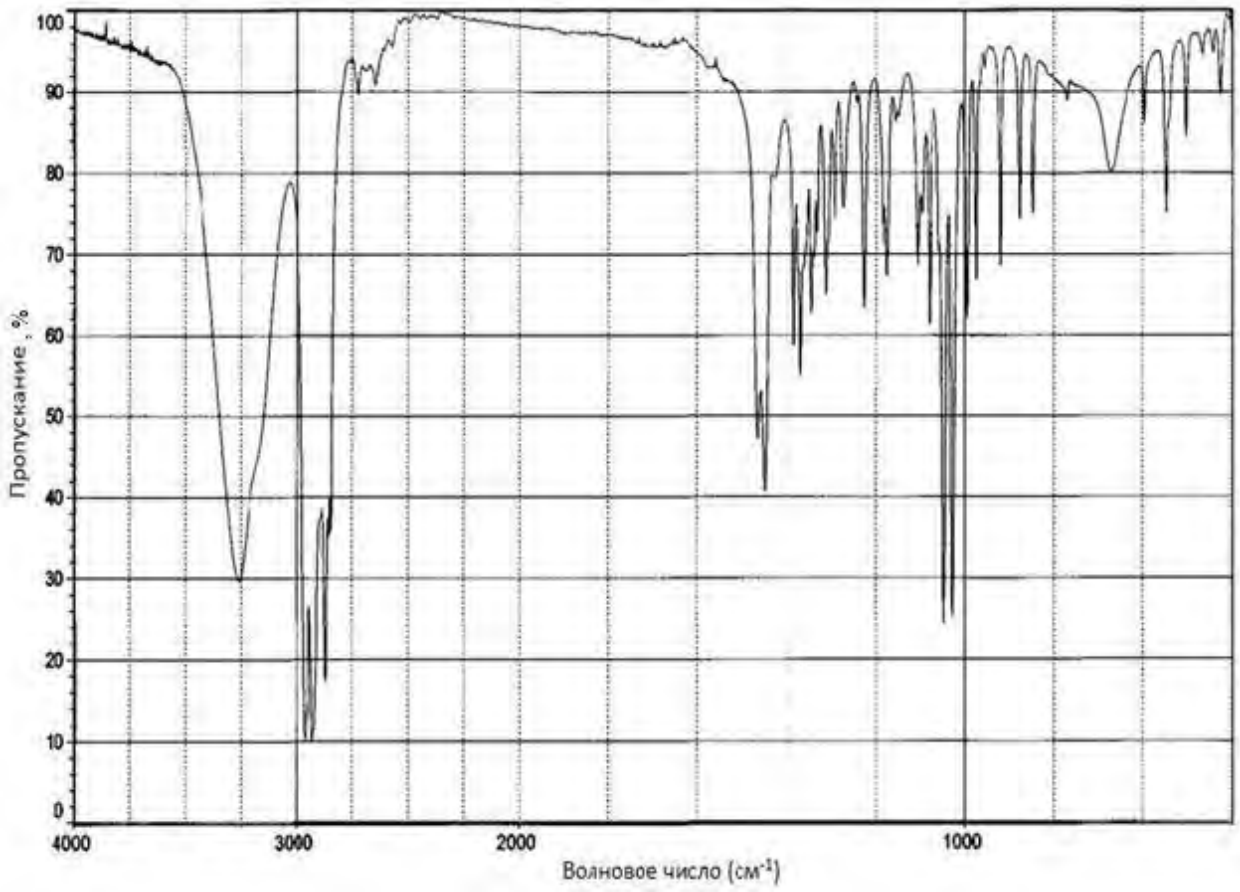
Инозин



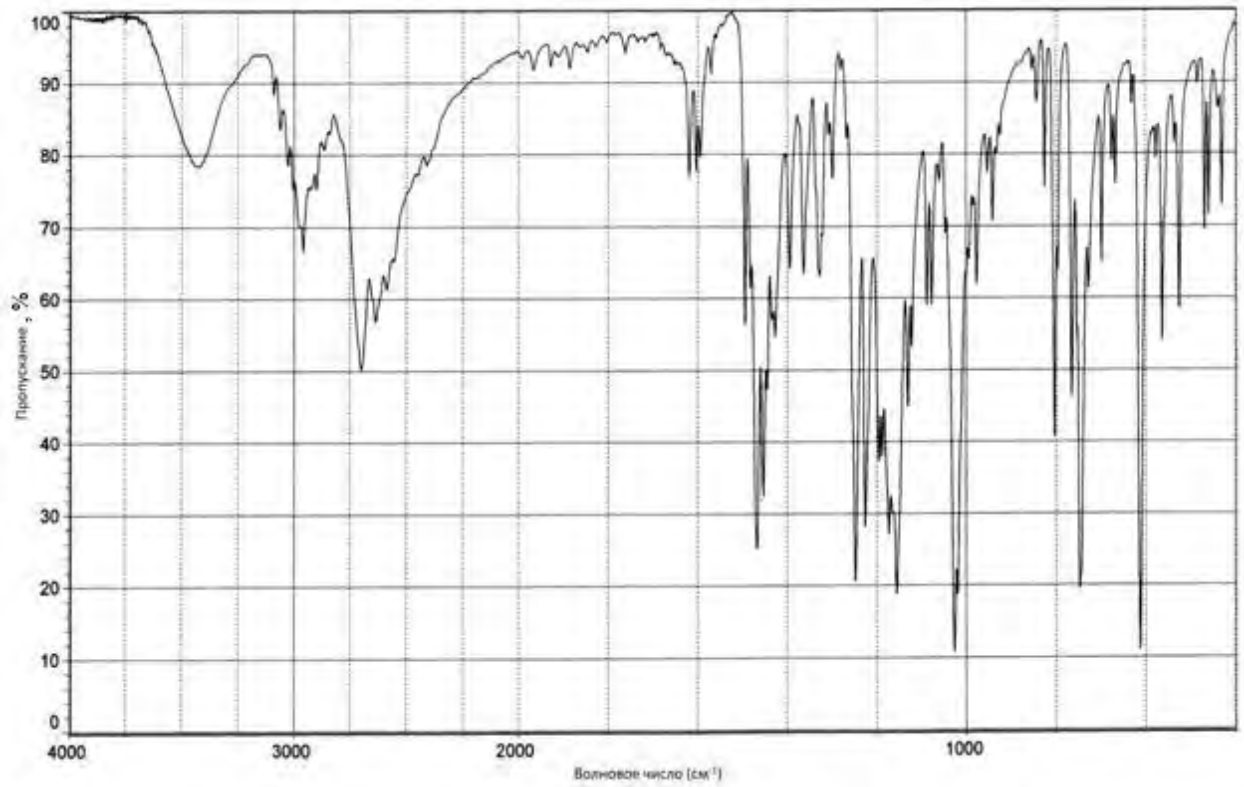
Кальция глюконат



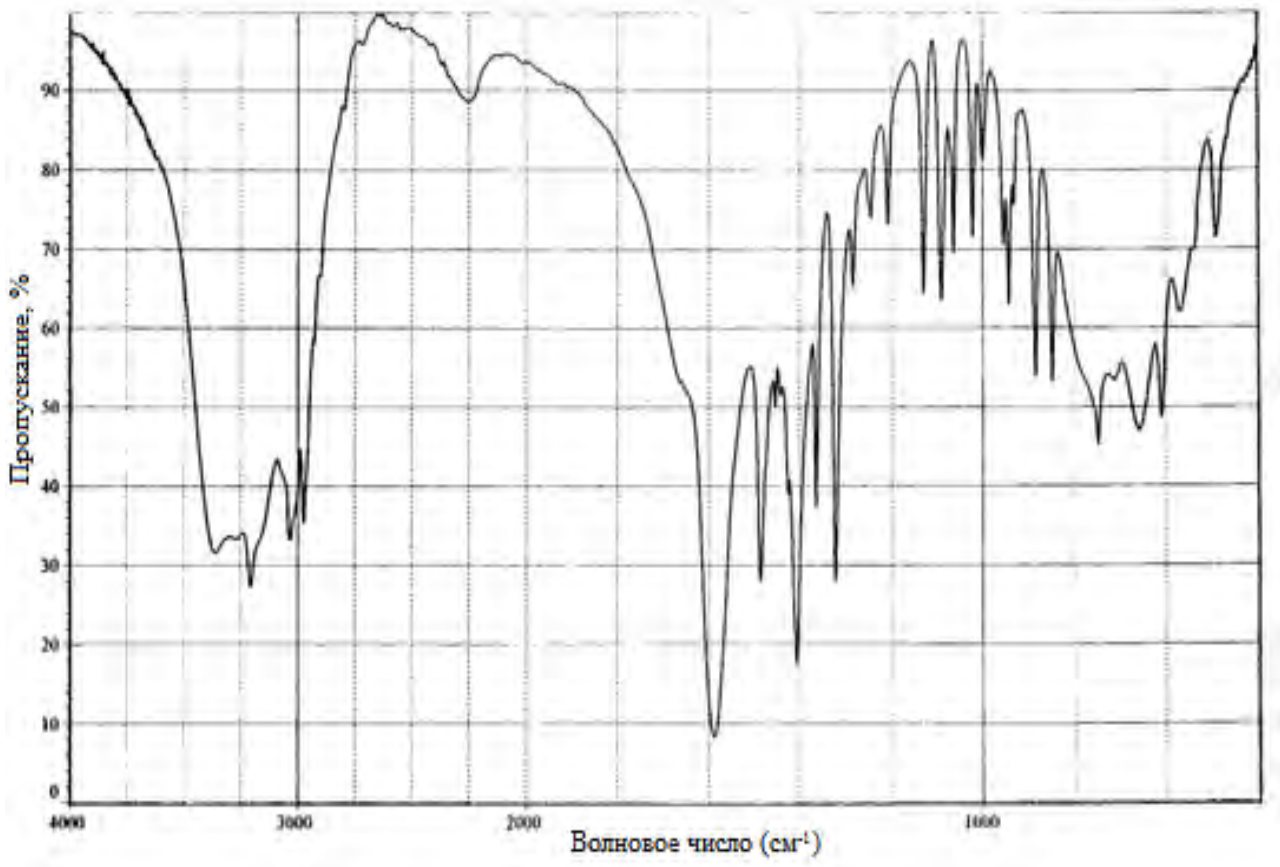
Левоментол



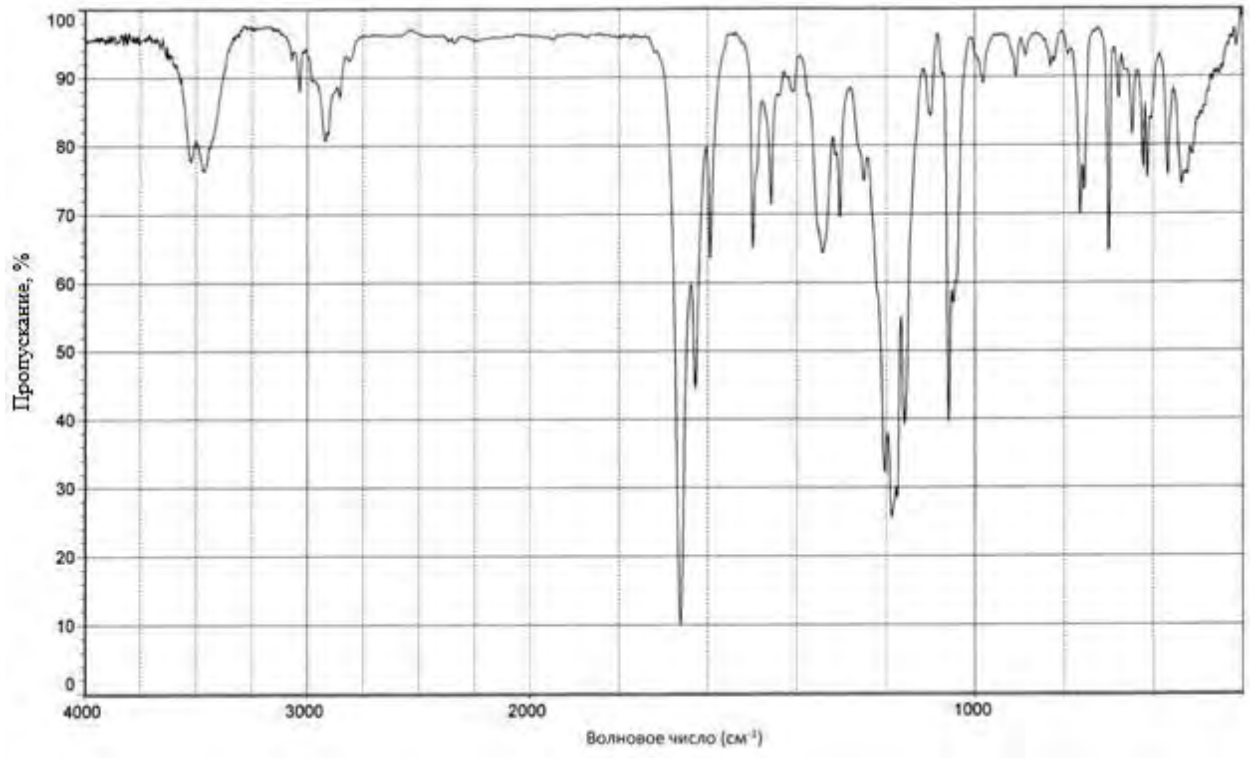
Мебгидролина нападизилат



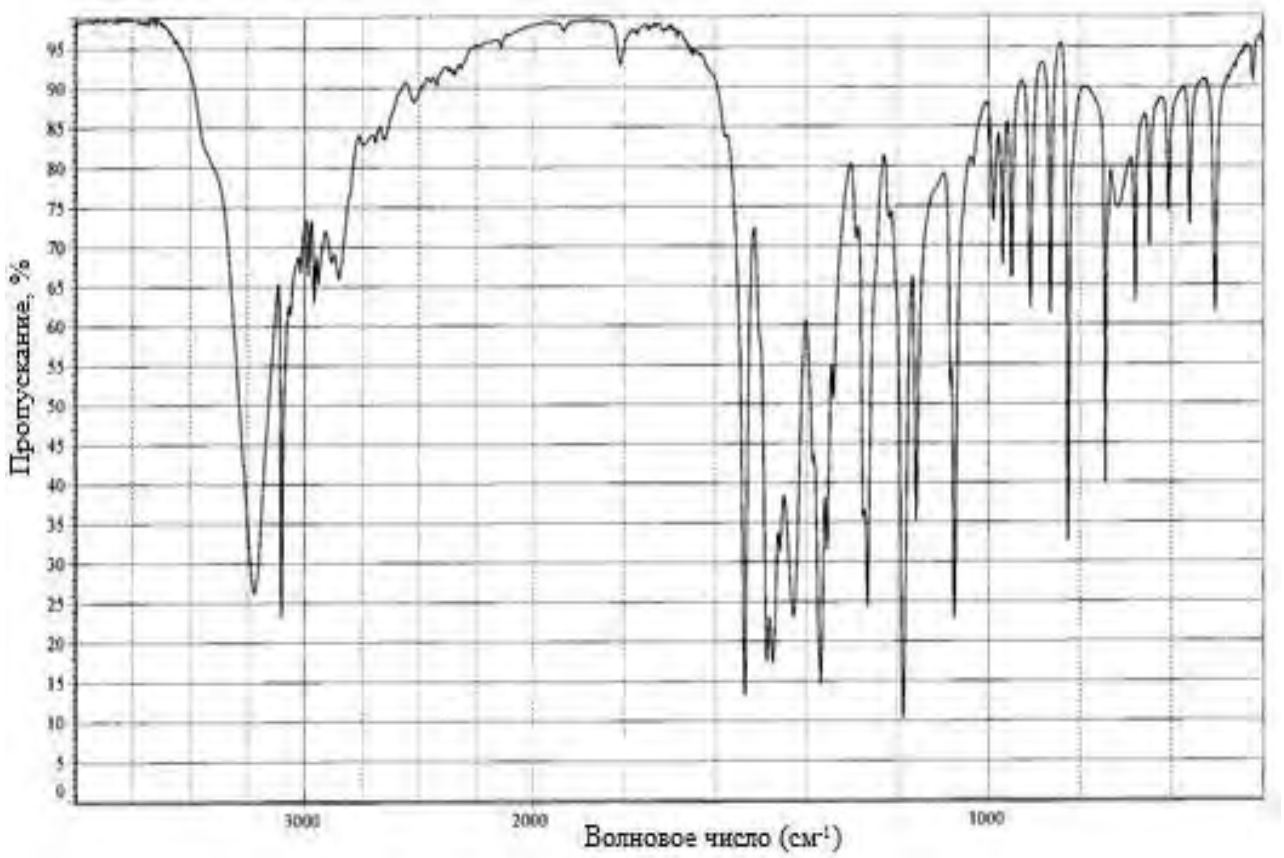
Мельдоний



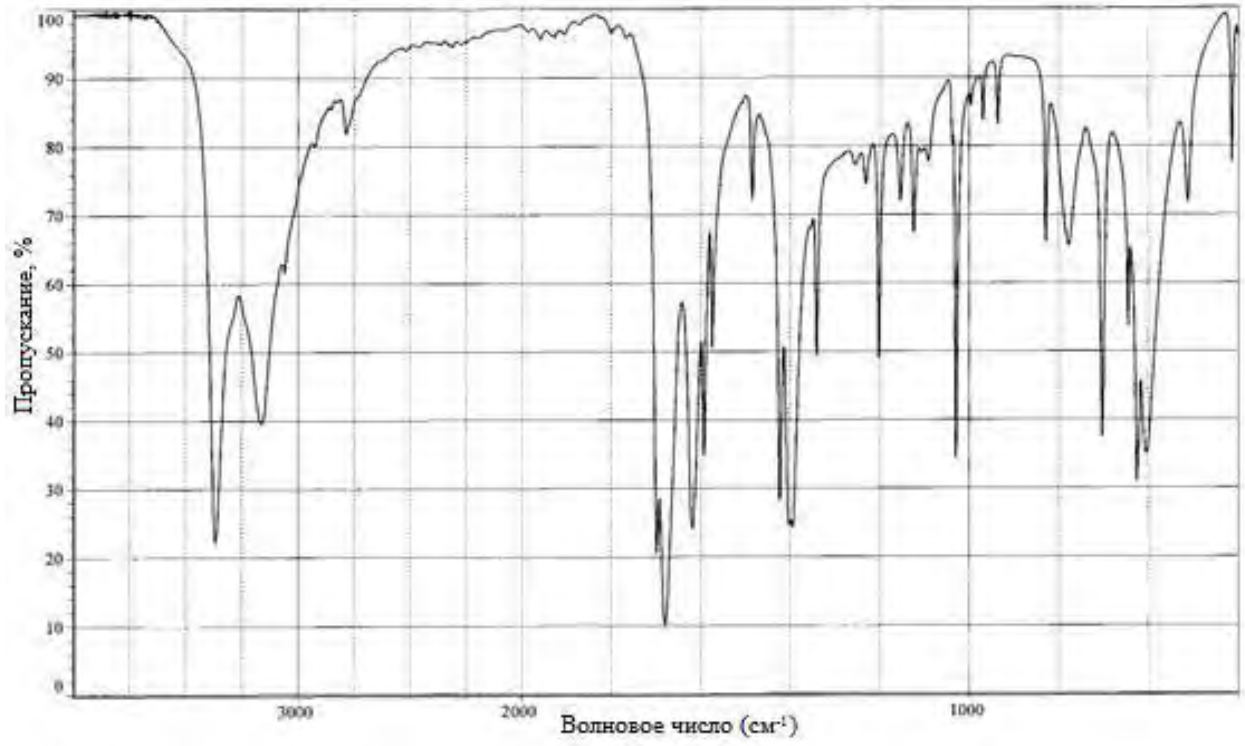
Метамизол натрия



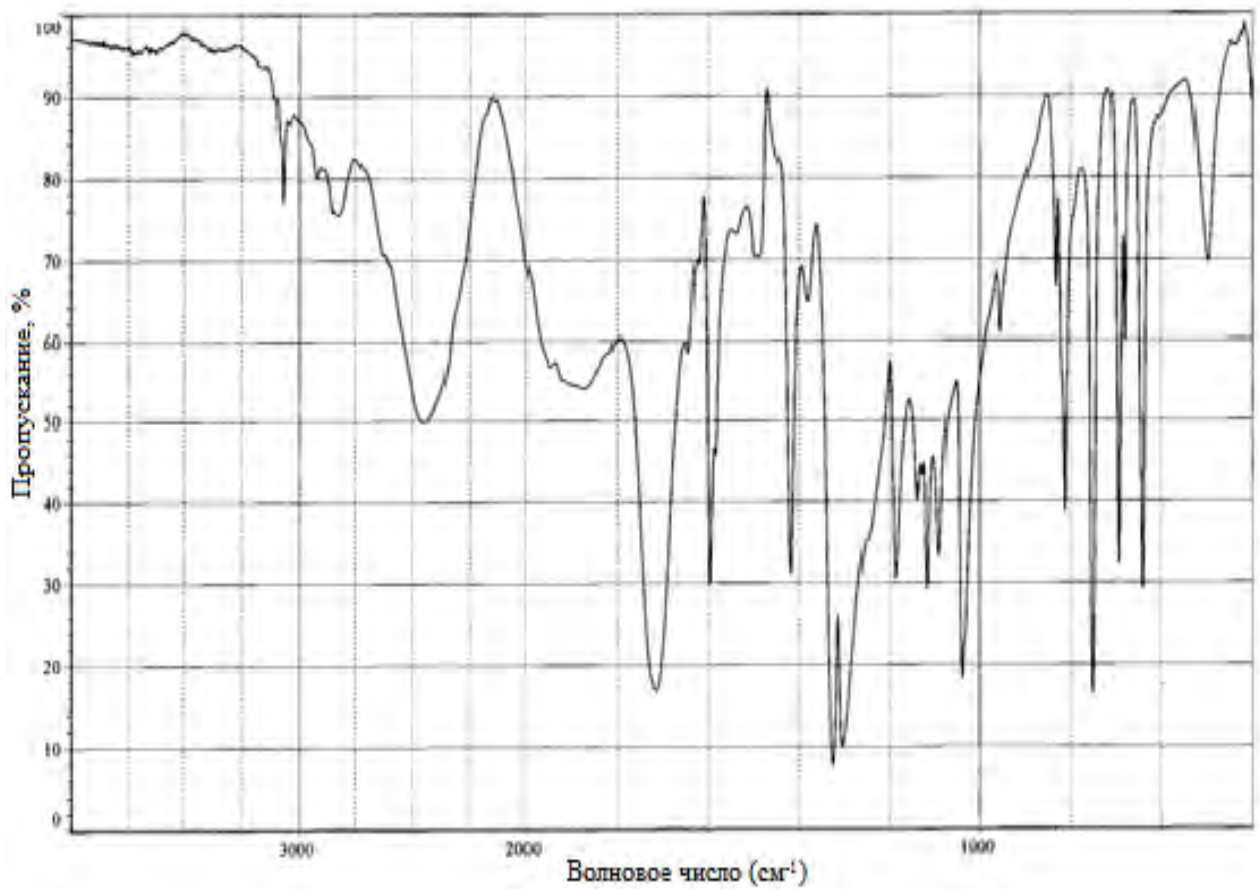
Метронидазол



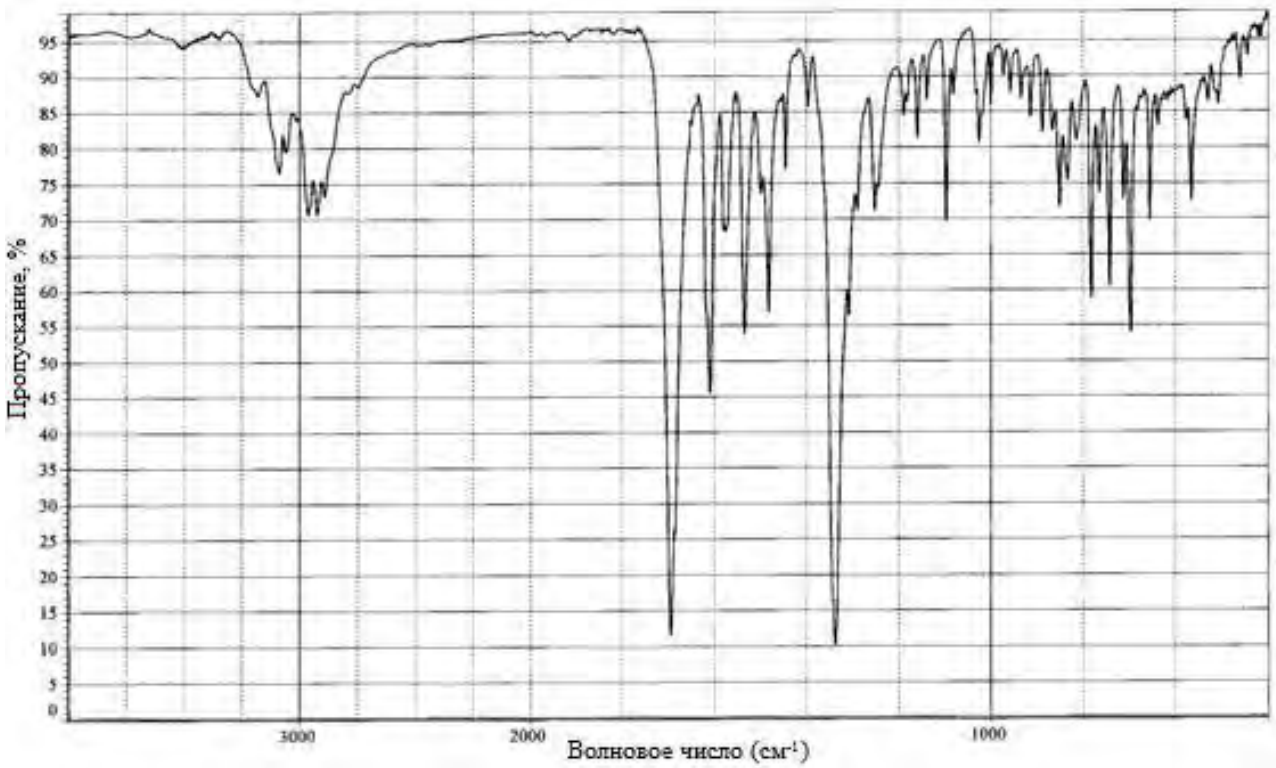
Никотинамид



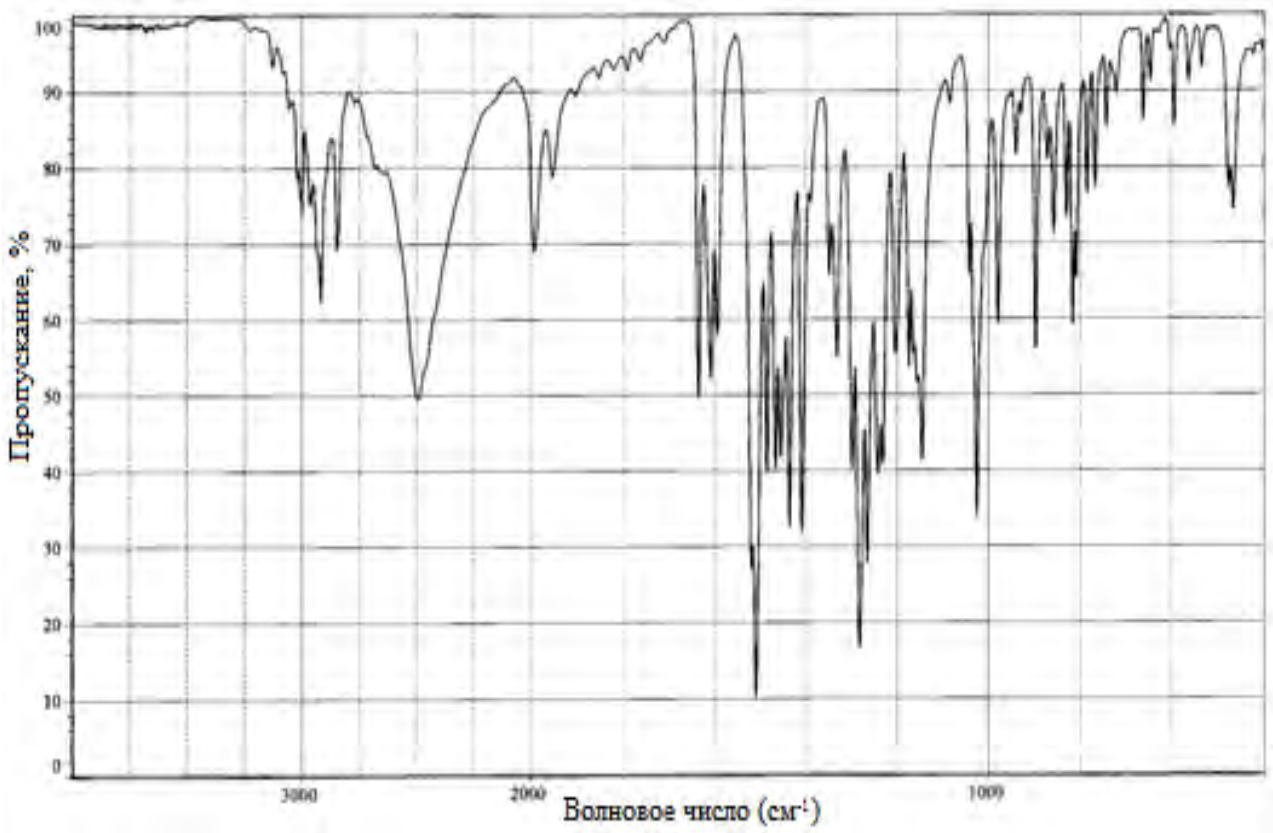
Никотиновая кислота



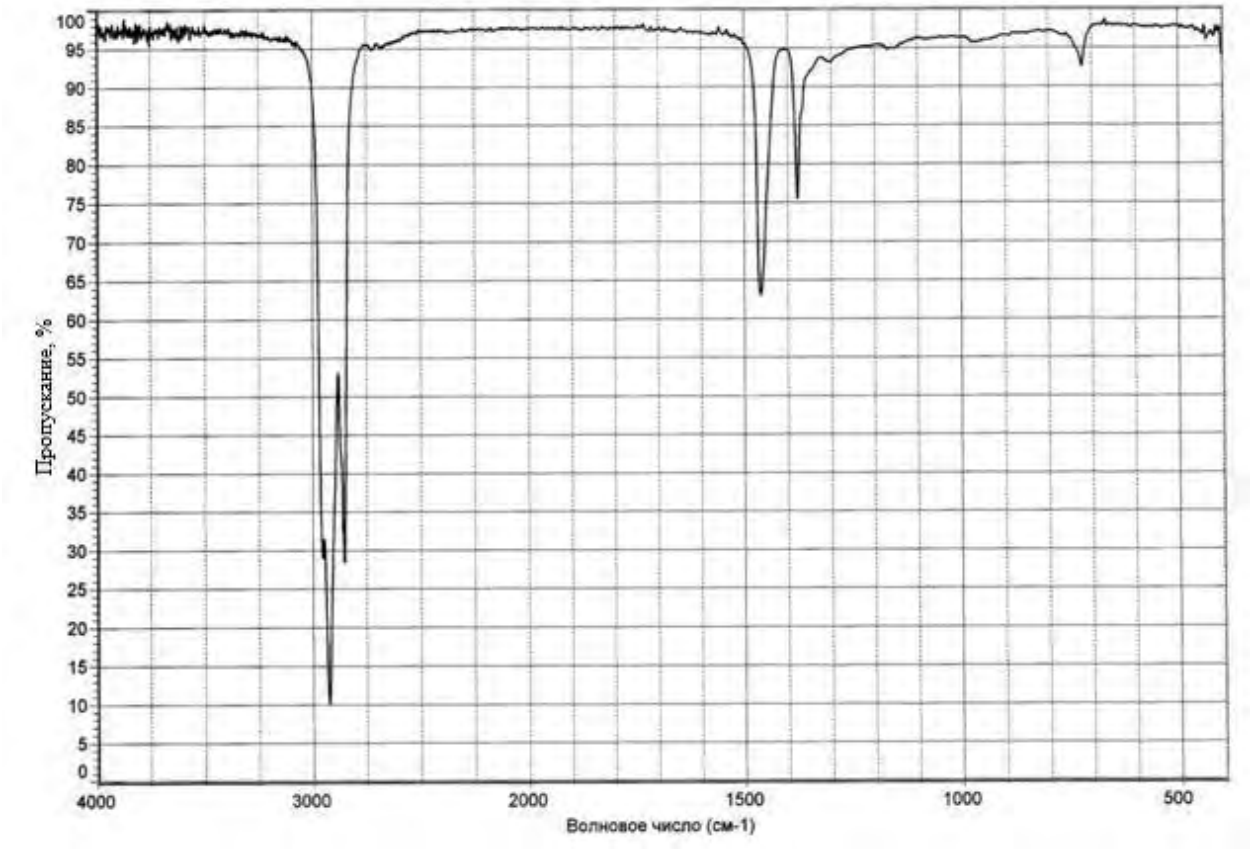
Нитразепам



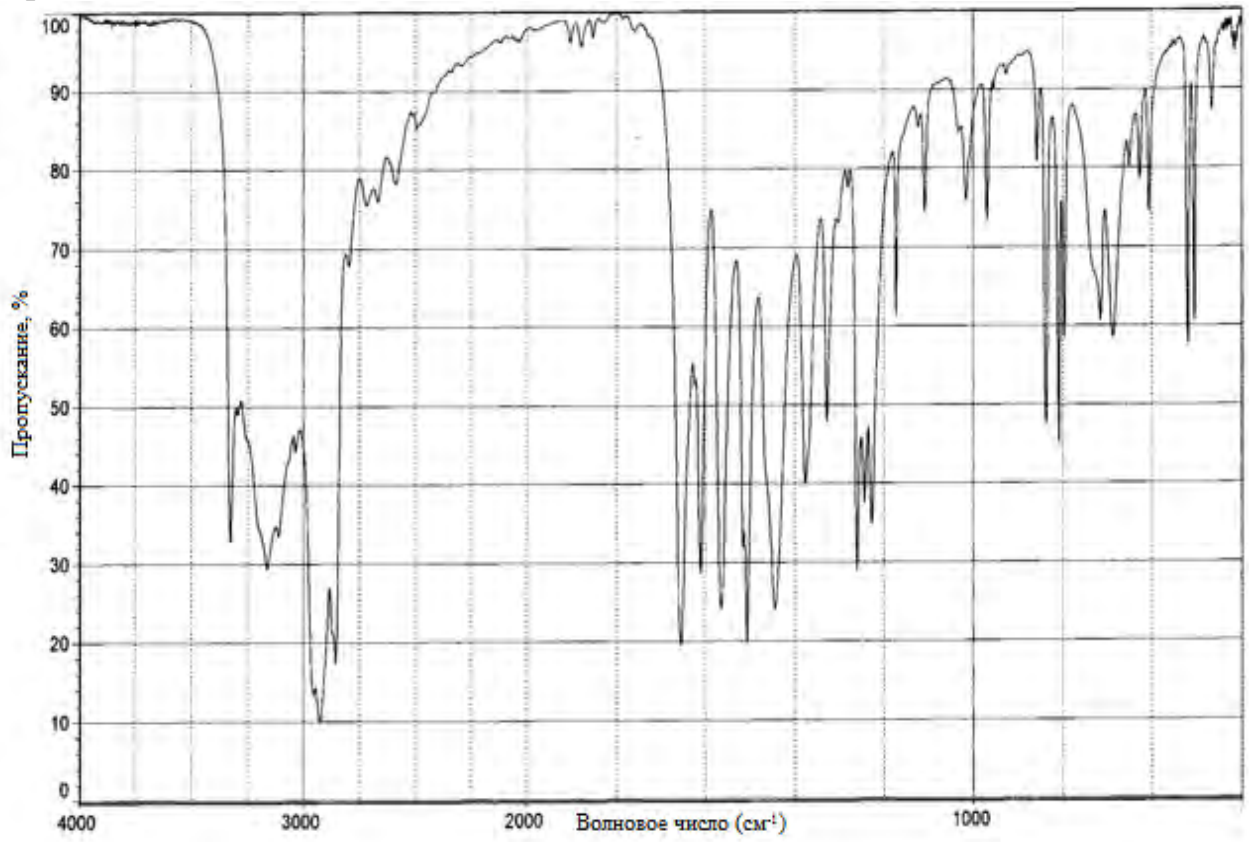
Папаверина гидрохлорид



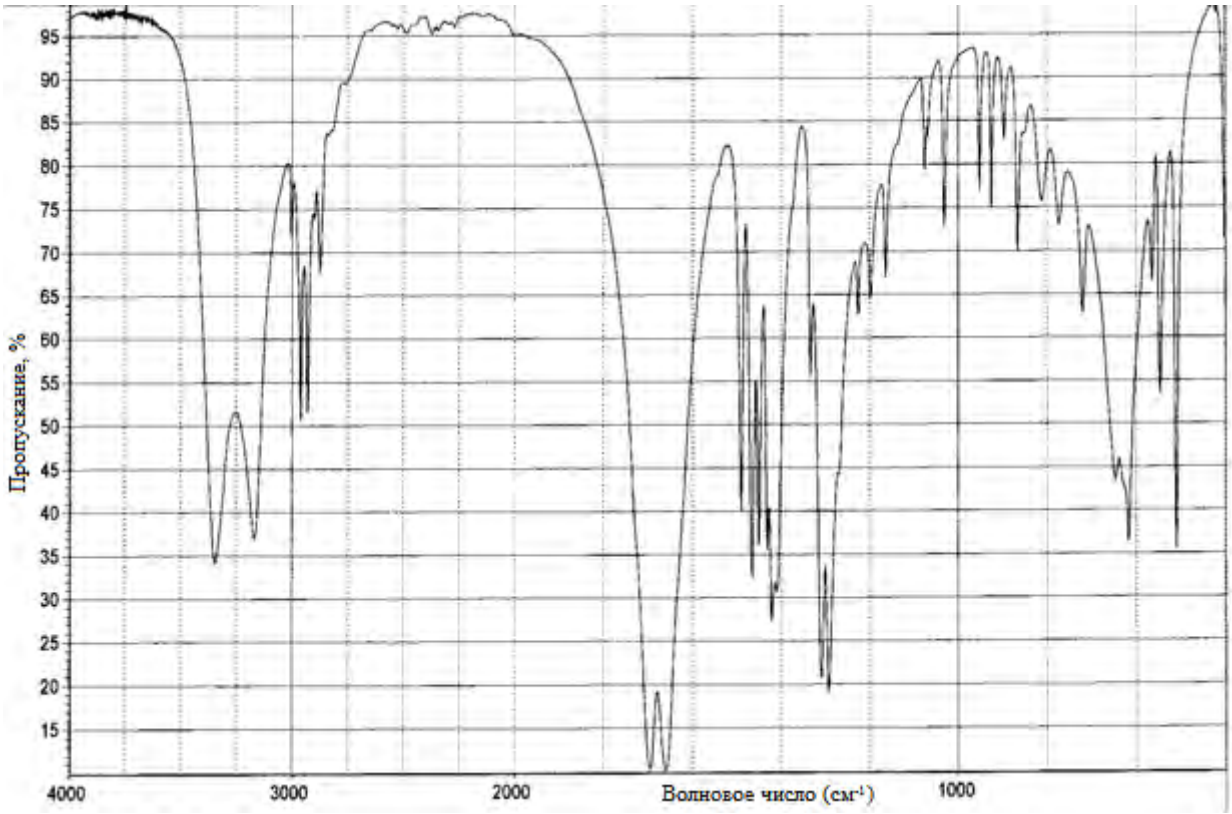
Парафин жидкий



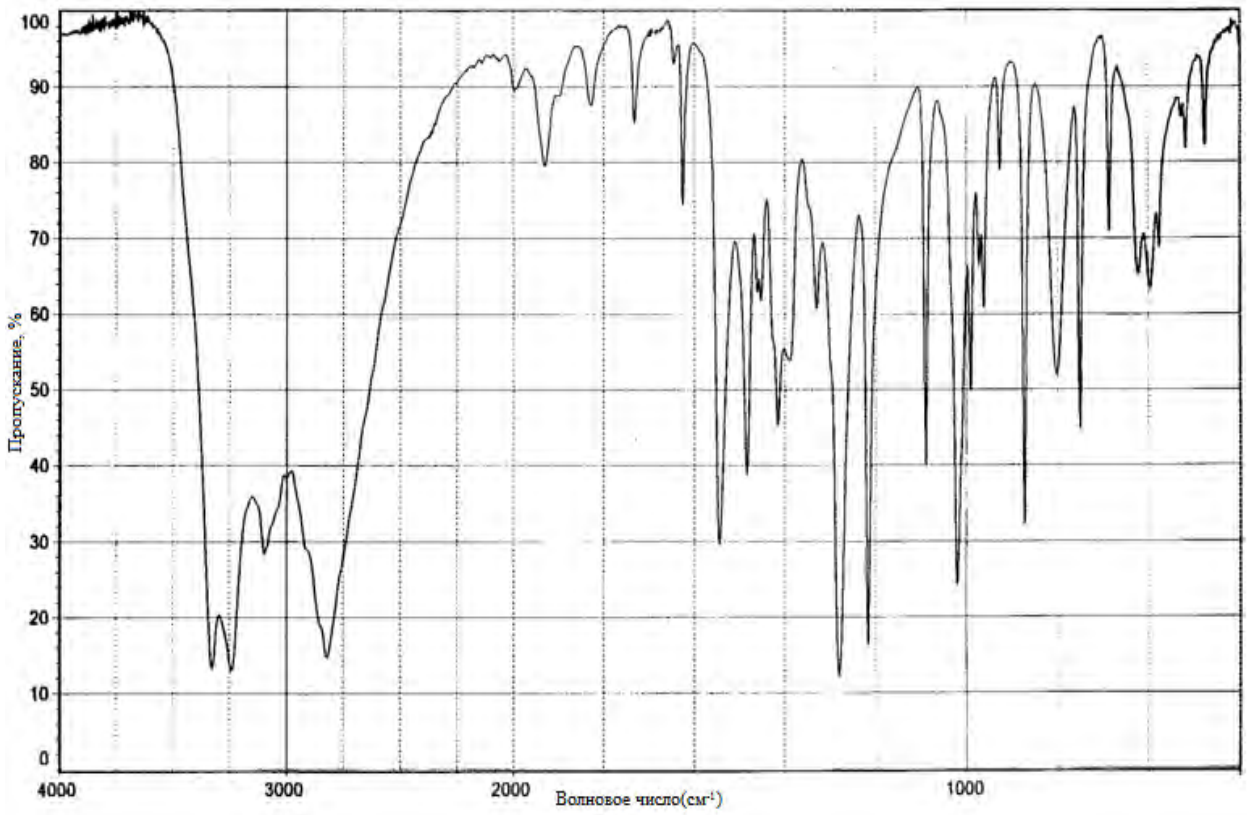
Парацетамол



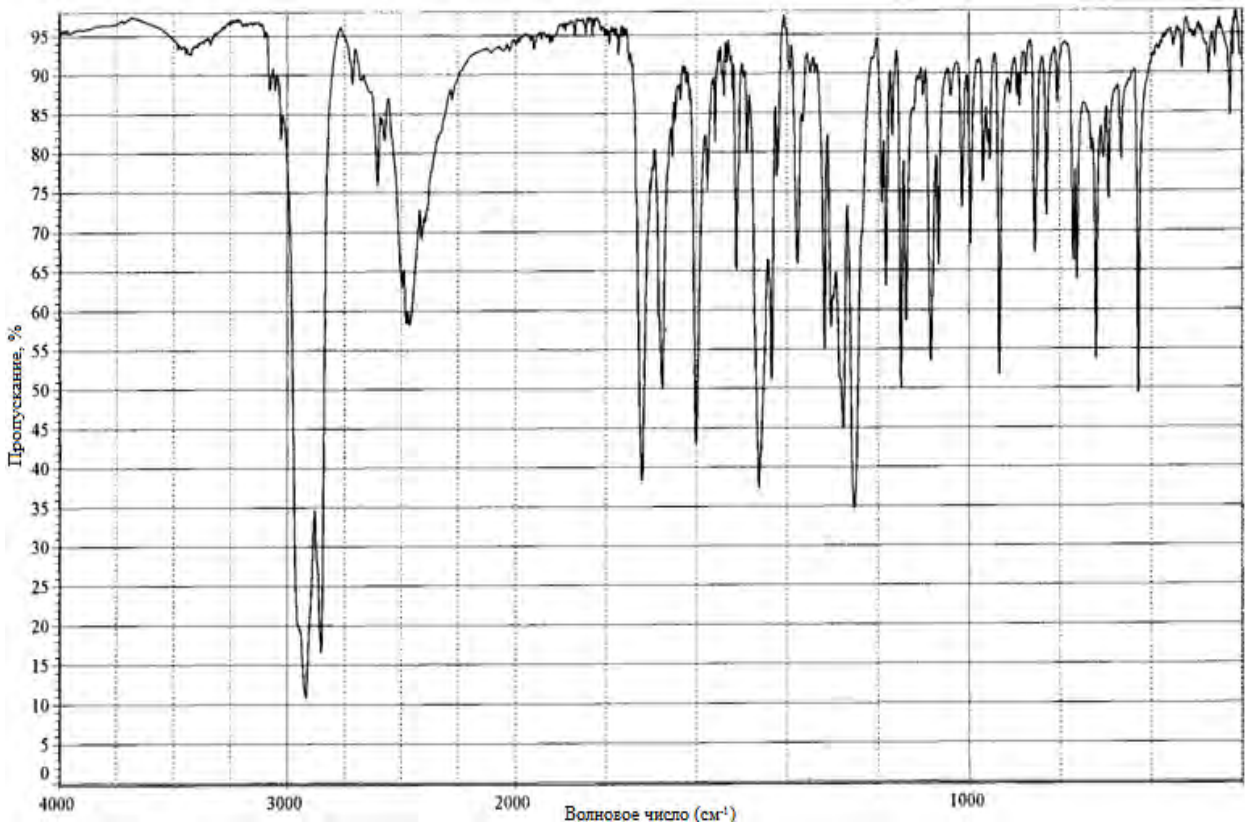
Пирацетам



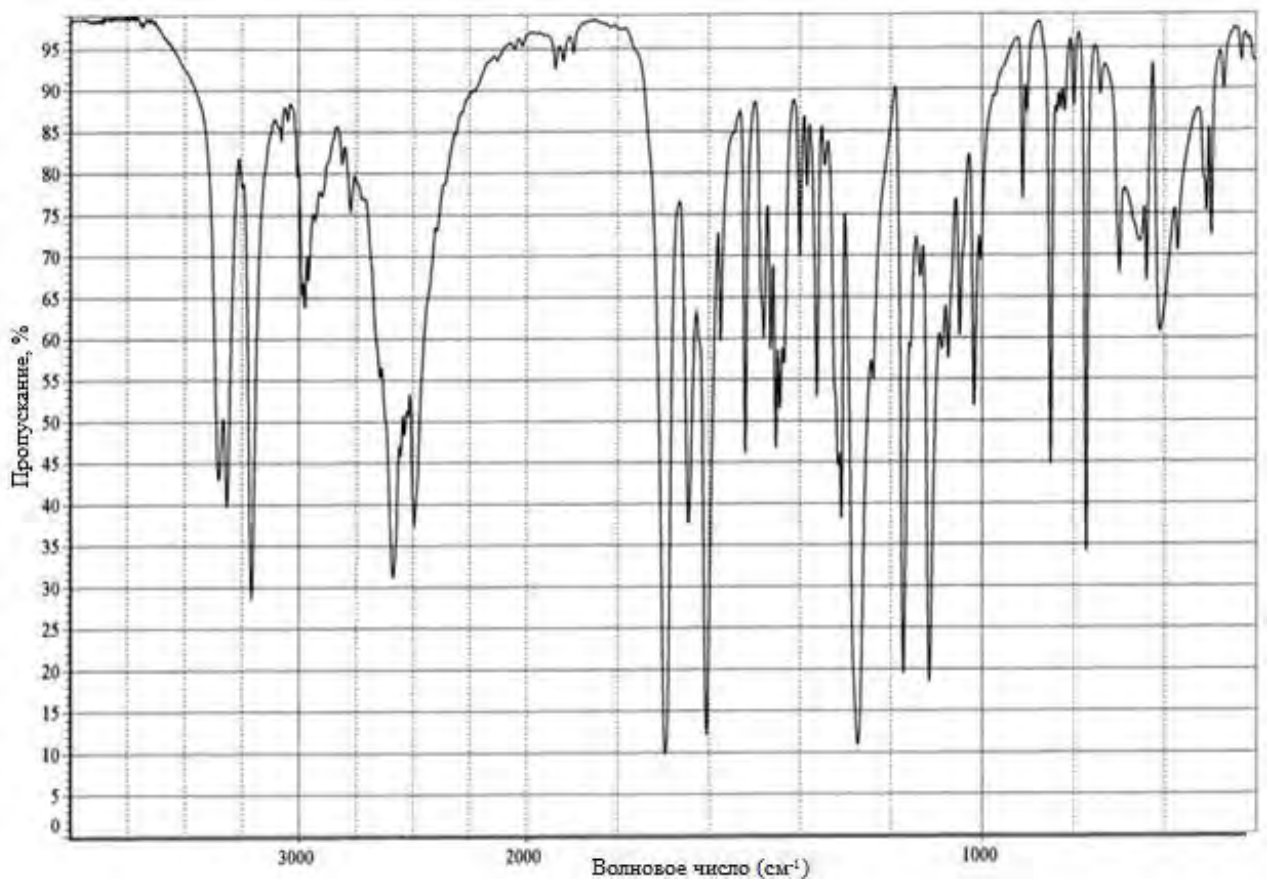
Пиридоксина гидрохлорид



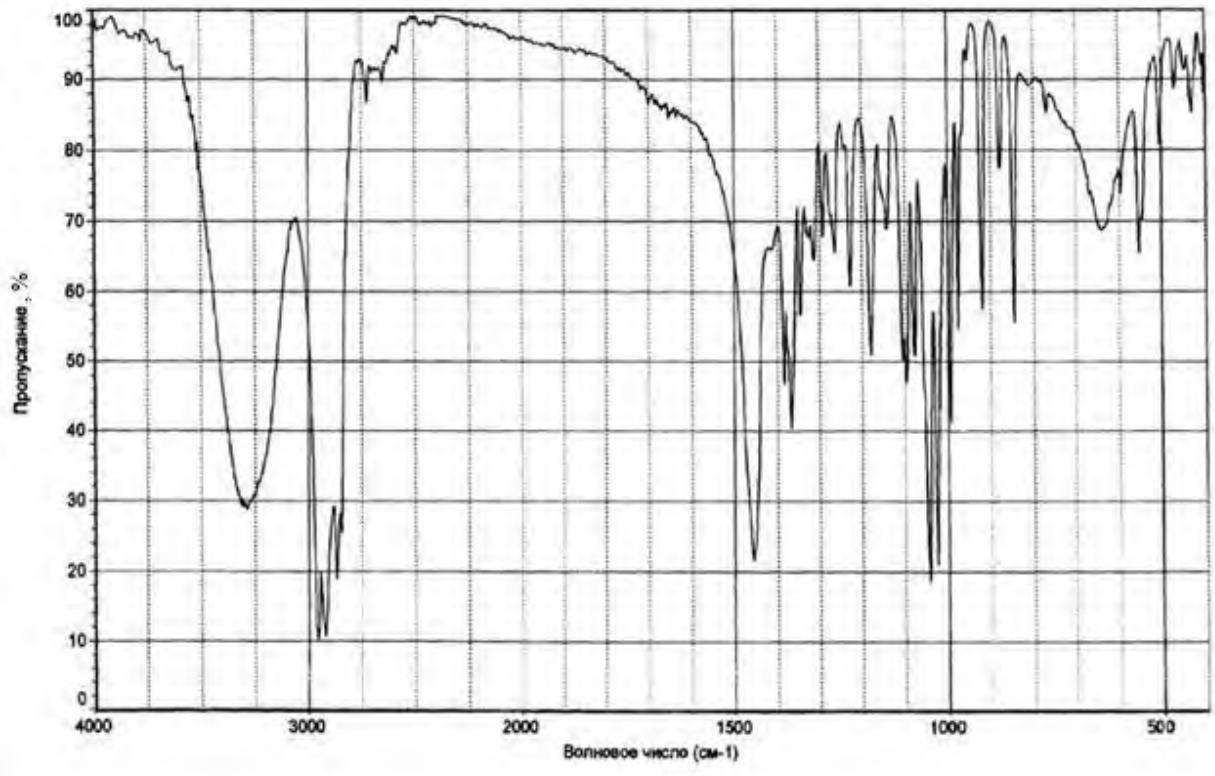
Питофенона гидрохлорид



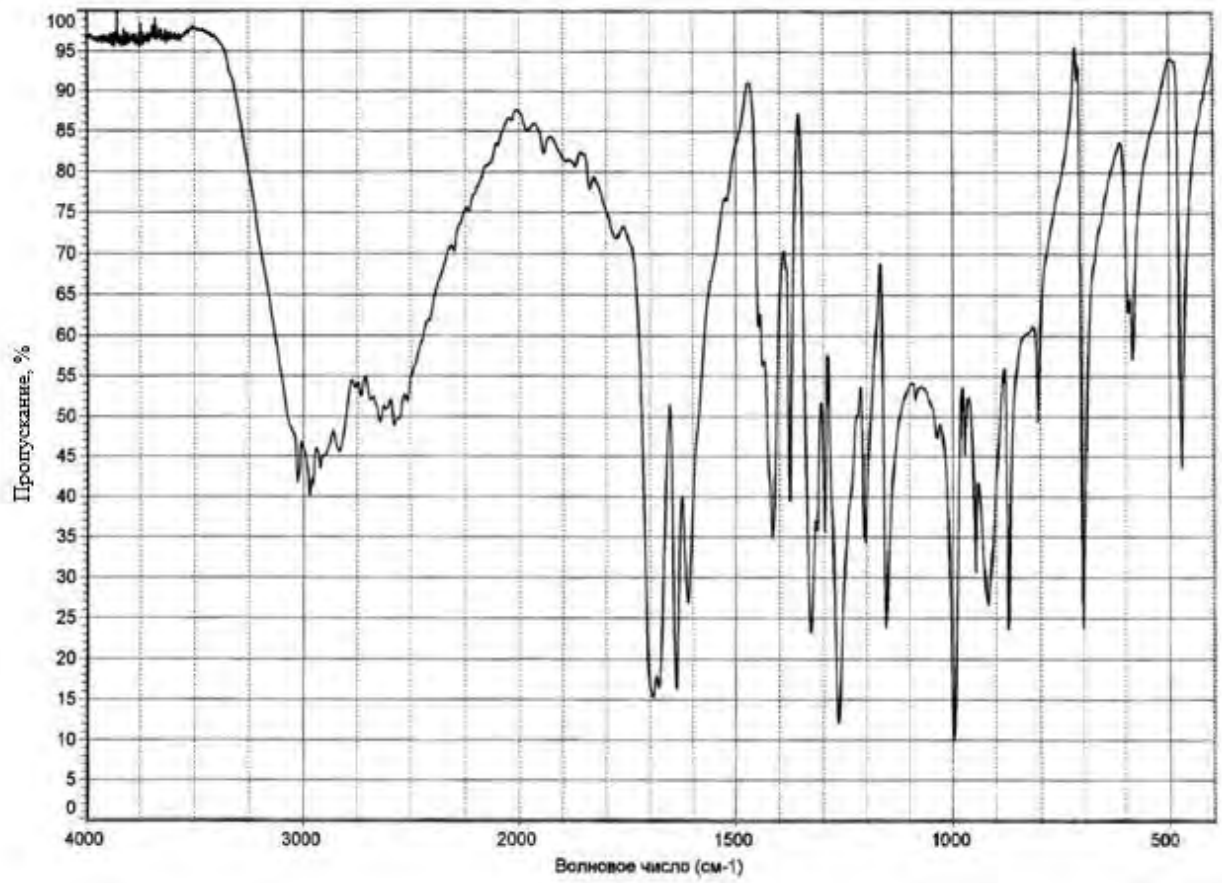
Прокаина гидрохлорид



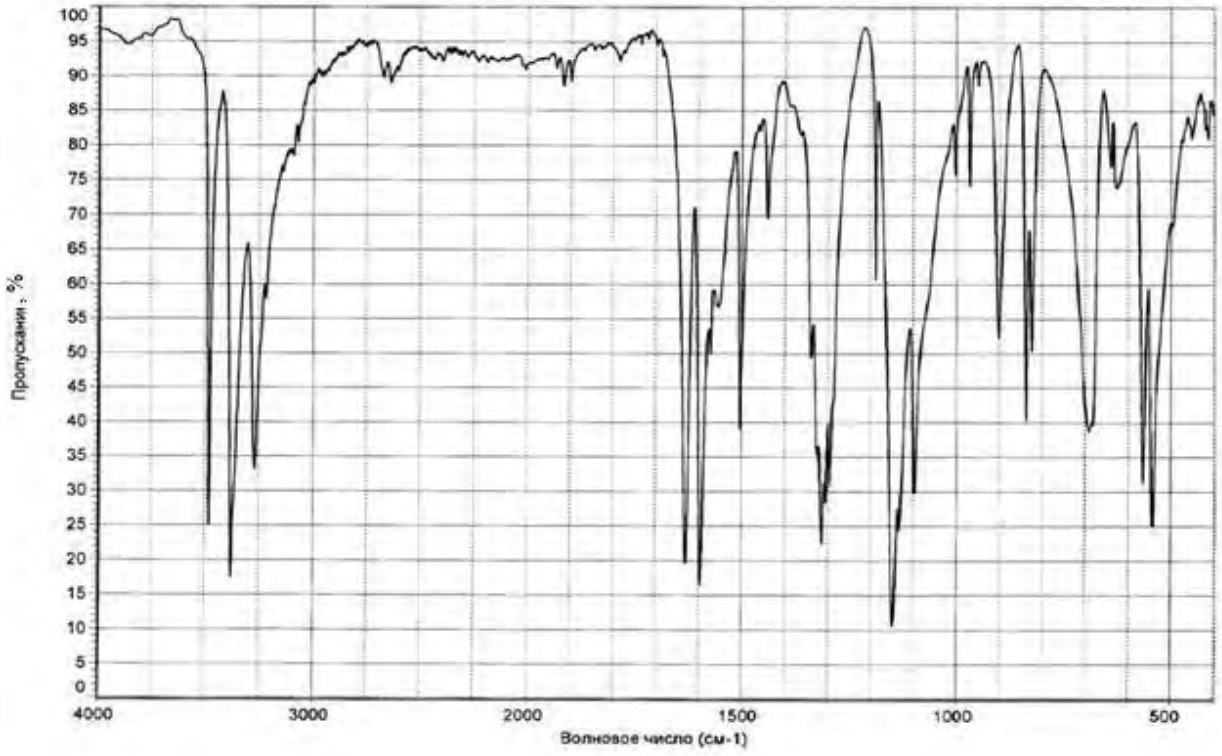
Рацементол



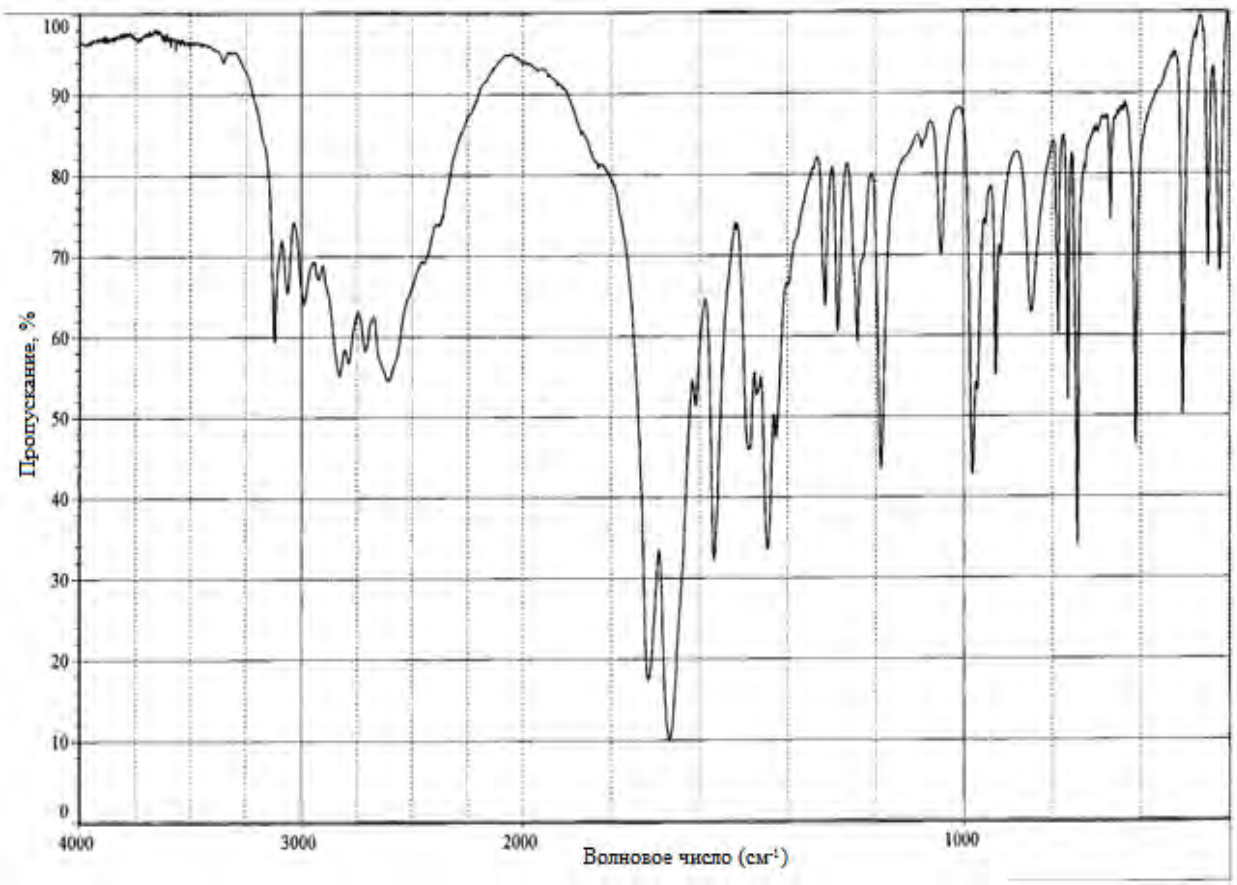
Сорбиновая кислота



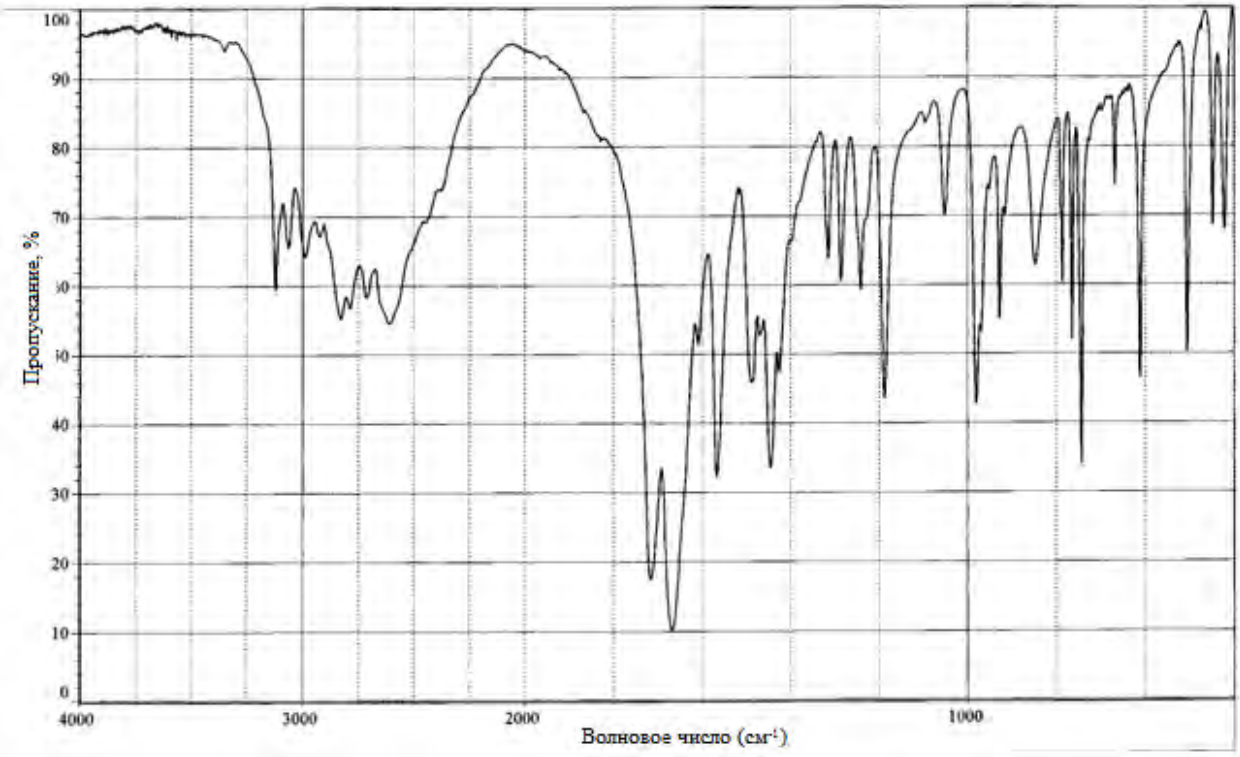
Сульфаниламид



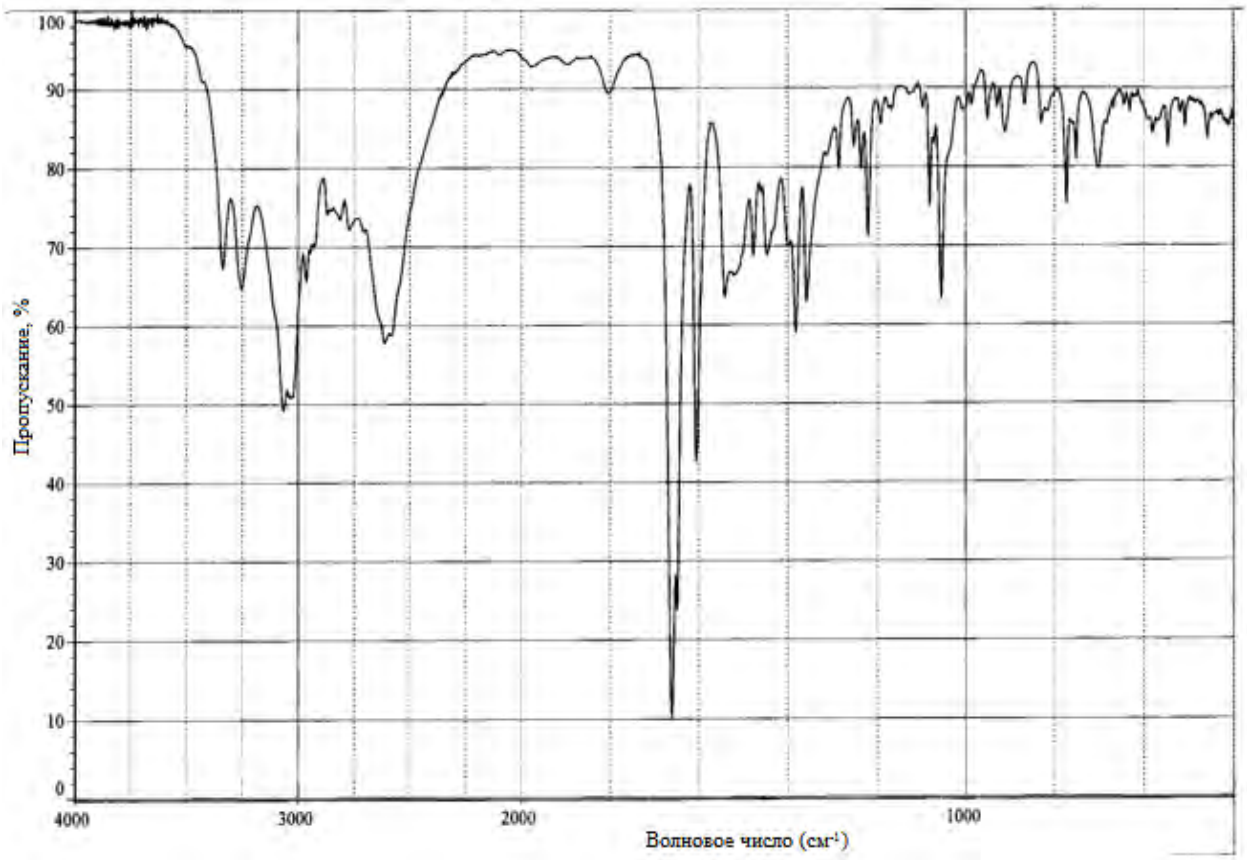
Теофиллин



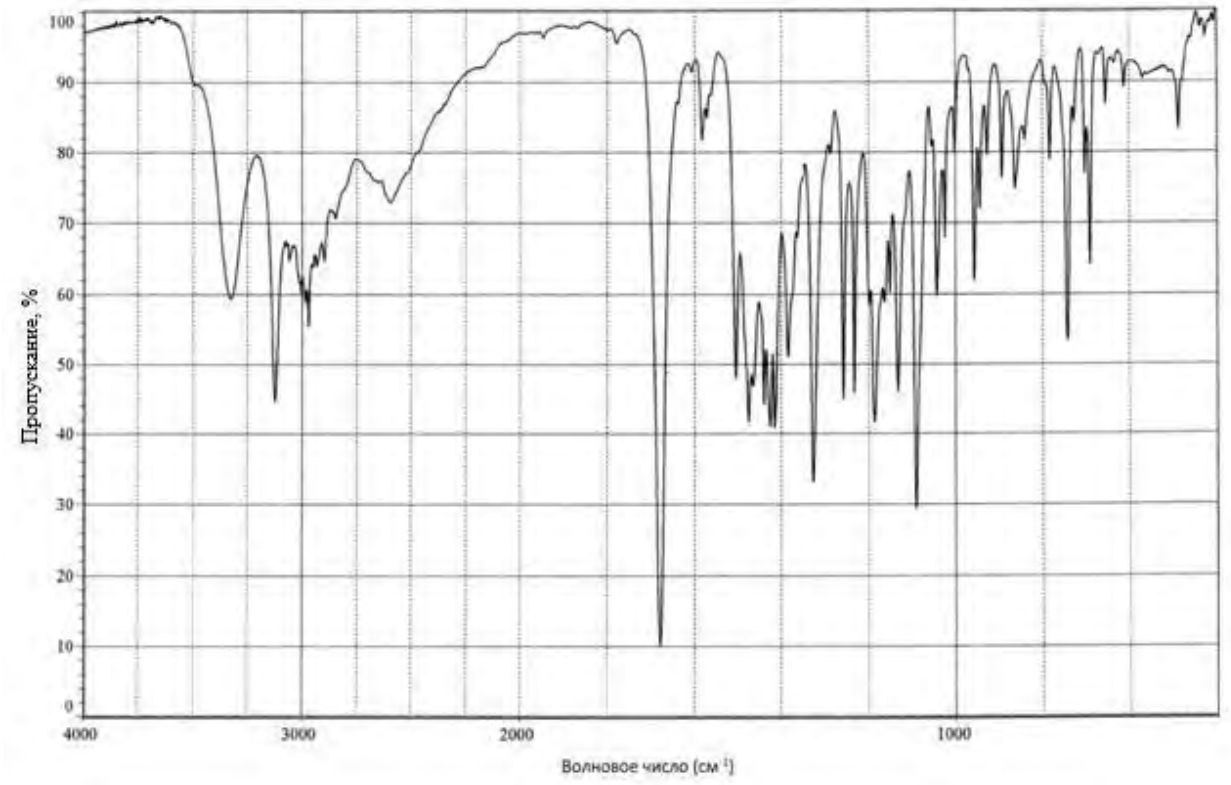
Теофиллин моногидрат



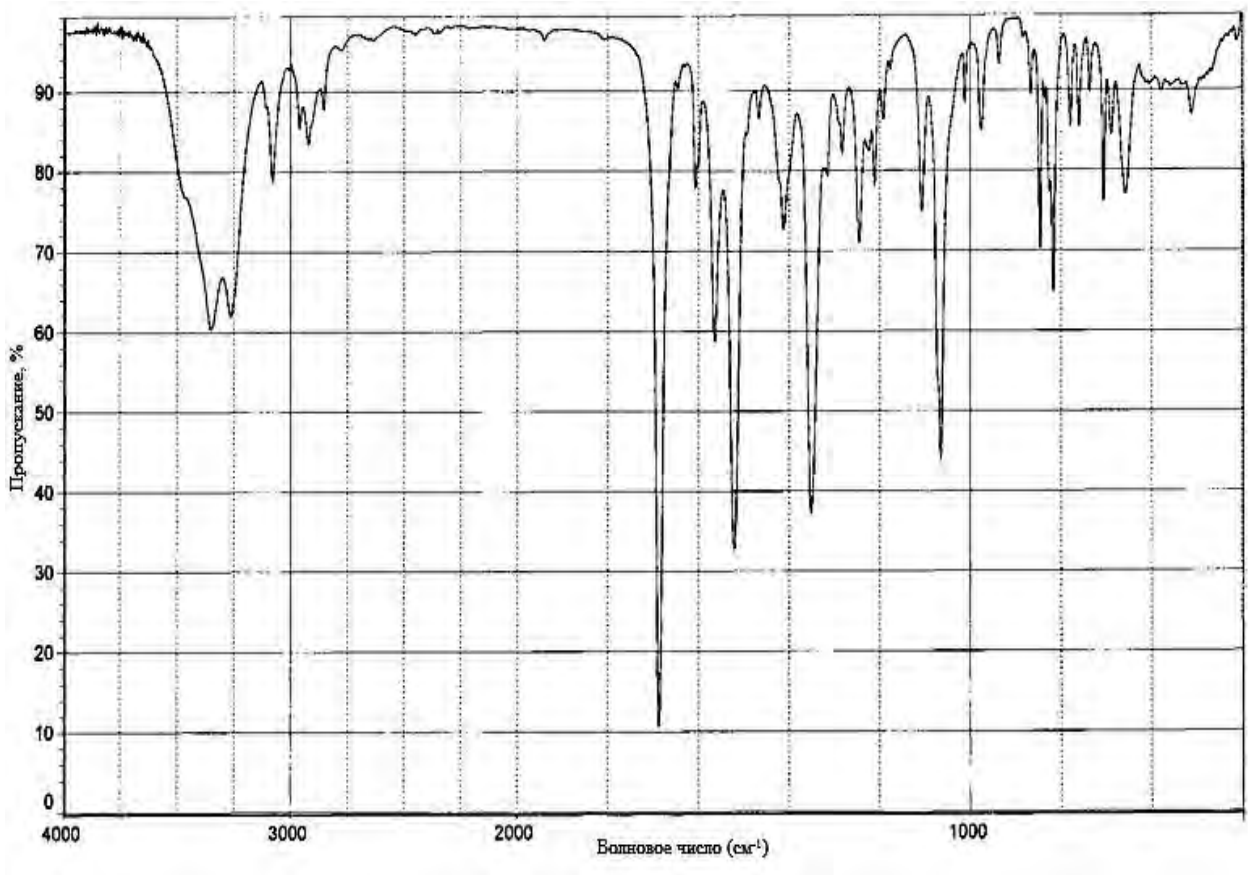
Тиамина гидрохлорид



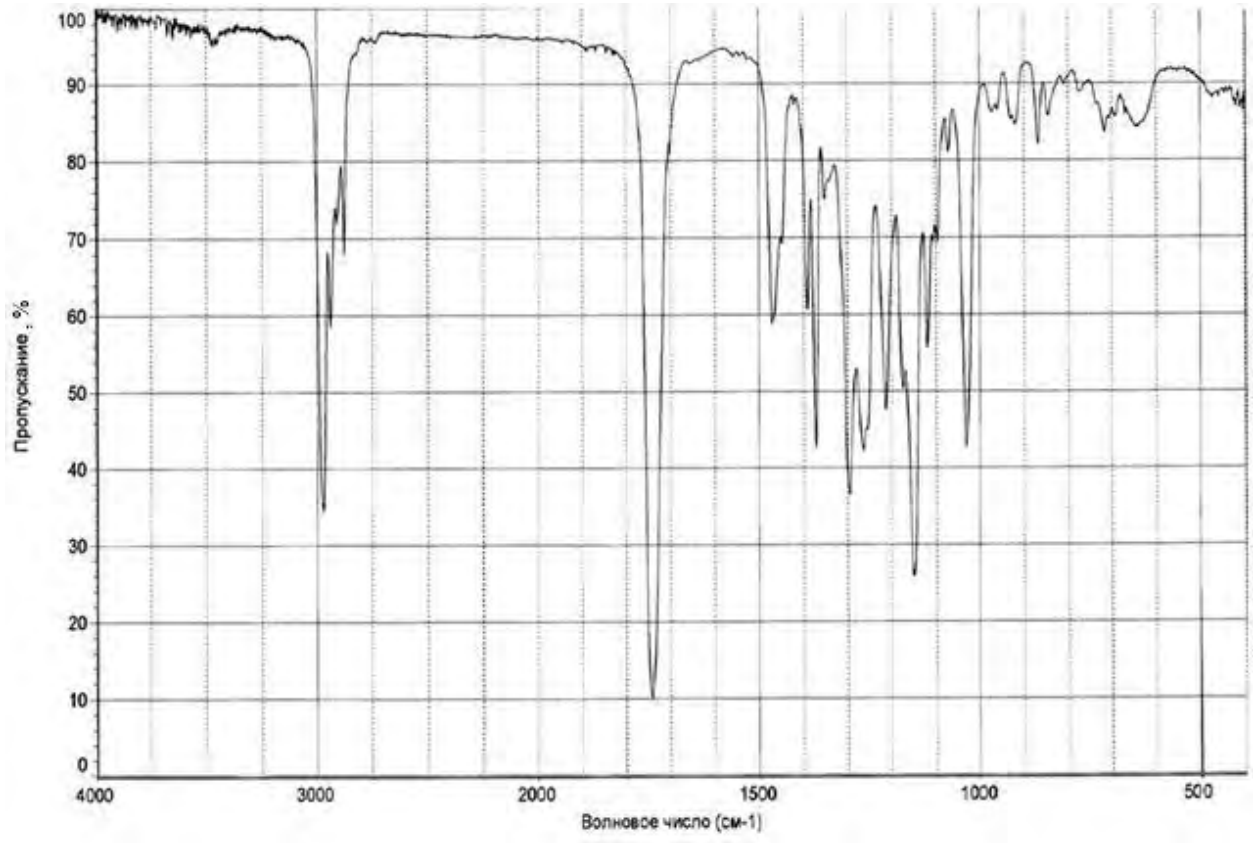
Умифеновира гидрохлорид



Хлорамфеникол



Этилбромизовалерианат



Этилметилгидроксипиридина сукцинат

