МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Фуросемид, ФС**

**таблетки Вводится впервые**

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

Cодержит не менее не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фуросемида С12Н11ClN2O5S.

**Описание**. Содержание раздела должно соответствовать ОФС «Таблетки».

**Подлинность**. *1.Спектрофотометрия*. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого и стандартного растворов в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимум при длине волны 277 нм («Растворение»).

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

*3. Качественная реакция*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 5 мг фуросемида, помещают в коническую колбу вместимостью 150 мл, прибавляют 2 мл спирта 95 %, встряхивают в течение 3 мин 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. Затем прибавляют 1 мл 2,5 % раствора сульфаминовой кислоты и 1 мл 0,5 % раствора N-(1-нафтил)этилендиамина дигидрохлорида; должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

*2,5 % раствор сульфаминовой кислоты*. 2,5 г сульфаминовой кислоты растворяют в 100 мл воды. Срок годности 1 мес.

*0,5 % раствор N-(1-нафтил)этилендиамина гидрохлорида*. 0,125 г N-(1-нафтил)этилендиамина гидрохлорида растворяют в 25 мл воды. Раствор используют свежеприготовленным.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор pH 5,8; |
| Объем среды растворения: | 900 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, 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 средой растворения до концентрации фуросемида около 0,008 мг/мл.

*Стандартный раствор*. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца фуросемида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора средой растворения до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки. Срок годности – 1 сут.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 277 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество фуросемида, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца фуросемида, мг; |
|  | *P* | – | содержание фуросемида в стандартном образце фуросемида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фуросемида в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) фуросемида С12Н11ClN2O5S.

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

*Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от действия света*.

*Подвижная фаза* (*ПФ*). 0,2 г калия дигидрофосфата и 0,25 г цетримида растворяют в 70 мл воды, доводят рН раствора до 7,0 ± 0,1 6 М раствором аммиака и прибавляют 30 мл пропанола.

*Испытуемый раствор А*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг фуросемида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартных образцов фуросемида и примеси А фуросемида*. 8,0 мг стандартного образца фуросемида и 8,0 мг стандартного образца примеси А фуросемида 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 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца 4-хлоро-5-сульфамоилантраниловой кислоты*. 32 мг стандартного образца 4-хлоро-5-сульфамоилантраниловой кислоты 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 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8) , 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор стандартных образцов фуросемида и примеси А фуросемида.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора стандартных образцов фуросемида и примеси А фуросемида) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками примеси А фуросемида (первый пик) и фуросемида (второй пик) должно быть не менее 4.

Хроматографируют раствор стандартного образца 4-хлоро-5-сульфамоилантраниловой кислоты и испытуемый раствор А.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика 4-хлоро-5-сульфамоилантраниловой кислоты должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца 4-хлоро-5-сульфамоилантраниловой кислоты (не более 0,8 %);

- сумма площадей пиков примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь первого пика на хроматограмме раствора стандартных образцов фуросемида и примеси А фуросемида (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади первого пика на хроматограмме раствора стандартных образцов фуросемида и примеси А фуросемида (менее 0,02 %).

**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 вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно ПФ до концентрации фуросемида около 0,0008 мг/мл.

Содержание фуросемида С12Н11ClN2O5S в процентах от заявленного количества (*Х*) в одной таблетке вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца фуросемида, мг; |
|  | *P* | – | содержание фуросемида в стандартном образце фуросемида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фуросемида 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 Б*. 1,0 мл испытуемого раствора А («Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 8,0 мг (точная навеска) стандартного образца фуросемида 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 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор стандартного образца.

Содержание фуросемида С12Н11ClN2O5S в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца фуросемида, мг; |
|  | *V* | – | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание фуросемида в стандартном образце фуросемида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фуросемида в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.