МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Неостигмина метилсульфат ФС**

**Неостигмина метилсульфат**

**Neostigmini metilsulfas Взамен ФС 42-2503-87**

3-[Диметилкарбамоил)окси]-*N*,*N*,*N*-триметиланилиния метилсульфат



|  |  |
| --- | --- |
| C13H22N2O6S | М.м. 334,39 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % неостигмина метилсульфата C13H22N2O6S 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 хлороформе и спирте 96 %, практически нерастворим в гексане.

**Подлинность**

*1. ИК-спектроскопия.* 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 неостигмина метилсульфата.

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения 0,05 % раствора субстанции в 0,5 М растворе серной кислоты в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 261 нм и 267 нм. Отношение оптических плотностей A267/A261 должно составлять от 0,84 до 0,87.

*3. Качественная реакция*. К 50 мг субстанции, прибавляют 0,4 г калия гидроксида и 2 мл спирта 96 %, нагревают на водяной бане в течение 3 мин, охлаждают, прибавляют 2 мл воды и 2 мл диазореактива; должно появиться оранжево-красное окрашивание.

*4. Качественная реакция*. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 6,1 % бария хлорида; не должно быть осадка. Прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и нагревают на водяной бане в течение 10 мин; должен образоваться белый микрокристаллический осадок.

**Температура плавления.** От 144 до 149 °C (ОФС «Температура плавления»).

**\*\*Прозрачность раствора**. Раствор 1,25 г субстанции в 25 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»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность раствора 0,25 г субстанции в 50,0 мл 10 % раствора натрия гидрокарбоната при длине волны 294 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с 10 % раствором натрия гидрокарбоната, не должна превышать 0,20.

**рН.** От 5,5 до 7,0 (2,0 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол – хлороформ 1:8.

*Раствор железа(III) хлорида.* 2,70 г железа(III) хлорида растворяют в 100,0 мл воды.

*Раствор калия феррицианида.* 3,29 г калия феррицианида растворяют в 100,0 мл воды.

*Раствор для опрыскивания.* Смешивают равные объемы раствора железа(III) хлорида и раствора калия феррицианида. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* Около 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор 3-диметиламинофенола*. Около 20 мг 3-диметиламинофенола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* 5,0 мл раствора 3-диметиламинофенола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле, прибавляют 1,0 мл раствора 3-диметиламинофенола и доводят объем раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения (0,1 мкг), 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 до удаления следов растворителей, обрабатывают раствором для опрыскивания и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,4 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,025 % (ОФС «Сульфаты», метод 1) 0,6 г субстанции растворяют в 15,0 мл воды. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Используют 5,0 мл раствора, полученного в испытании «Сульфаты».

**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 ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*\*Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 25 мкг субстанции в 0,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (воды для инъекций) на 1 кг массы кролика.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г (точная навеска) тщательно растертой субстанции растворяют в 325 мл воды в колбе Къельдаля. Колбу присоединяют к прибору для определения азота, из делительной воронки медленно прибавляют 15 мл 40 % раствора натрия гидроксида и отгоняют аммиак в приемник, в который предварительно помещают 15 мл раствора борной кислоты и 0,3 мл смешанного индикатора. Отгонку ведут до получения около 200 мл отгона. Отгон титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 33,44 мг неостигмина метилсульфата C13H22N2O6S.

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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