МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тиамина гидрохлорид, ФС**

**капсулы**

**Capsulae Thiamini hydrochloridi Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тиамина гидрохлорид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тиамина гидрохлорида C12H17ClN4OS·HCl.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

**Подлинность**. *1. Качественная реакция*. Навеску содержимого капсул, соответствующую 37,5 мг тиамина гидрохлорида, энергично взбалтывают с 200 мл воды и фильтруют. К 5 мл полученного фильтрата прибавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида, 1 мл 5 % раствора калия феррицианида, 5 мл бутанола или 2-бутанола, встряхивают и выдерживают до разделения слоёв. В верхнем, спиртовом слое в ультрафиолетовом свете должна наблюдаться синяя флуоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора.

*2. Качественная реакция.* К 5 мл того же фильтрата прибавляют 1 мл 8,3 % раствора разведённой хлористоводородной кислоты, 1 мл 5 % раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и встряхивают; в хлороформном слое не должно появляться жёлтое окрашивание.

*3. Качественная реакция.* 5 мл фильтрата должны давать характерную реакцию на хлориды (ОФС "Общие реакции на подлинность").

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

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* 10 % раствор аммония хлорида – метанол – хлороформ – ацетонитрил 10:20:20:50.

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую 50 мг тиамина гидрохлорида, взбалтывают с 5 мл воды и фильтруют.

*Раствор сравнения*. 0,4 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 0,25 г стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. 0,1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения (0,8 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы  (0,4 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают 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, 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 для проверки пригодности хроматографической системы чётко видна зона адсорбции тиамина гидрохлорида с Rf около 0,15.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие не более трёх дополнительных зон 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 0,4 %). Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом флуориметрии или ВЭЖХ

***1. Флуориметрия***

*Испытуемый раствор.* Точную навеску растёртого содержимого капсул, соответствующую около 25 мг тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, взбалтывают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, прибавляют 0,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки (исходный раствор). 1,0 мл исходного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Подкисленный раствор калия хлорида. Около 125 г калия хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 400 мл воды, прибавляют 4,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Окислительная смесь.* 10 мг калия феррицианида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 1 мл воды и доводят объем раствора 1 % раствором натрия гидроксида до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

По 1,0 мл испытуемого и стандартного растворов помещают в делительные воронки вместимостью 50 мл. В обе делительные воронки прибавляют по 4,0 мл подкисленного раствора калия хлорида и по 3 мл окислительной смеси; воронки одновременно встряхивают и оставляют стоять в течение 1 мин, прибавляют по 15 мл бутанола или 2-бутанола, одновременно энергично встряхивают в течение 2 мин и дают разделиться слоям. Водный слой удаляют, спиртовой фильтруют через фильтр с 1 г безводного натрия сульфата. Полученные фильтраты переносят в кювету флуориметра и измеряют флуоресценцию растворов при длине волны испускания около 436 нм, длине волны эмиссии 320-390 нм. Установку прибора проводят по стандартному раствору.

Содержание тиамина гидрохлорида в 1 капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙1000∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙4}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | показание флуориметра для испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | показание флуориметра для стандартного раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тиамина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиамина гидрохлорида в стандартном образце тиамина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиамина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

***2. ВЭЖХ.***

*Калия дигидрофосфата 5 мМ раствор рН 2,5.* 0,681 г калия дигидрофосфата помещают в химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора концентрированной фосфорной кислотой до 2,5, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Натрия гексансульфоната раствор 5 мМ рН 2,5*. 0,941 г натрия гексансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в калия дигидрофосфата 5 мМ растворе рН 2,5 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – натрия гексансульфоната раствор 5 мМ рН 2,5100:960.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску растёртого содержимого капсул, соответствующую около 50 мг тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл ПФ, растворяют в течение 20 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Стандартный раствор.* Около 10 мг (точная навеска стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*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, 270 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Содержание тиамина гидрохлорида C12H17ClN4OS·HCl в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250}{S\_{0}∙a\_{1}∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика тиамина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тиамина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тиамина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тиамина гидрохлорида в стандартном образце тиамина гидрохлорида, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиамина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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