МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тиамина гидрохлорид, раствор ФС**

**для внутримышечного введения**

**Тиамин, раствор**

 **для внутримышечного введения**

**Thiamini hydrochloridi,**

**solutio intramuscular introductio Взамен ФС 42-1414-94**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тиамина гидрохлорид, раствор 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 тиамина гидрохлорида C12H17ClN4OS·HCl.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слабоокрашенная жидкость.

**Подлинность.** *1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания тиамина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца тиамина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К объёму препарата, соответствующего 50 мг тиамина гидрохлорида прибавляют 20 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида, 1 мл 5 % раствора калия феррицианида и 5 мл бутанола или 2-бутанола, встряхивают и выдерживают до разделения слоёв. В верхнем слое при просмотре в ультрафиолетовом свете должна наблюдаться синяя флуоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора.

*3. Качественная реакция.* К объёму препарата, соответствующего 50 мг тиамина гидрохлорида прибавляют 20 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 25 % хлористоводородной кислоты, 1 мл 5 % раствора хлорамина и 1 мл хлороформа, взбалтывают. В хлороформном слое не должно появляться жёлтое окрашивание.

*4. 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 выдерживать сравнение с эталоном Y6 или GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 2,5 до 4,5 (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 ВЭЖХ.

*Раствор натрия гексансульфоната.* 1,882 г натрия гексансульфоната помещают в химический стакан вместимостью 1 л, прибавляют 700 мл воды, перемешивают до растворения, доводят рН фосфорной кислотой до 3,1, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол – раствор натрия гексансульфоната 25:75.

*Испытуемый раствор*. Точный объём препарата, соответствующий 50 мг тиамина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор А стандартного образца тиамина гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, перемешивают до растворения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор Б стандартного образца тиамина гидрохлорида.* 5,0 мл раствора А стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор А стандартных образцов тиазола и оксипиримидина.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тиазола и около 20 мг (точная навеска) стандартного образца оксипиримидина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор Б стандартных образцов тиазола и оксипиримидина.* 1,0 мл раствора стандартных образцов тиазола и оксипиримидина А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2-0,45 мкм*.*

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 5,0 мл раствора стандартного образца тиамина гидрохлорида А и 5,0 мл раствора стандартных образцов тиазола и оксипиримидина А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2-0,45 мкм.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы

 - *разрешение (R)* между пиками тиазола и тиамина гидрохлорида должно быть не менее 2,5;

 - *относительное стандартное отклонение* площади пика тиамина гидрохлорида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

 - *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиамина гидрохлорида, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора стандартных образцов тиазола и оксипиримидинаБ*.*

Содержание тиазола и оксипиримидина в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙25∙100}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙10∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25}{S\_{0}∙V\_{1}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика тиазола или оксипиримидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тиазола или оксипиримидина на хроматограмме раствора стандартных образцов тиазола и оксипиримидина Б; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тиазола или оксипиримидина, мг; |
|  | $$V\_{1}$$ | − | объём препарата, взятого для определения, мл. |

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:

где: *Si* – площадь i-го пика;

  – сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

*Допустимое содержание примесей:*

 - тиазол – не более 0,2 %;

 - оксипиримидин – не более 0,2 %;

 - любая другая примесь – не более 1,0 %;

 - сумма примесей – не более 2,0 %.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг тиамина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙100∙25}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2}{S\_{0}∙L∙V\_{1}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тиамина гидрохлорида, мг; |
|  | *V1* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание тиамина гидрохлорида в стандартном образце тиамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиамина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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