МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙ

**РМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Гризеофульвин ФС**

**Гризеофульвин Взамен ГФ X, ст. 316,**

**Griseofulvinum ФС 42-1878-97**

(2*S*,6'*R*)-6'-Метил-2',4,6-триметокси-7-хлор-3*H*,4'*H*-спиро[1-бензофуран-2,1'-циклогекс[2]ен]-3,4'-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C17H17ClO6 | М.м. 352,77 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % гризеофульвина C17H17ClO6 в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Белый или желтовато-белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

**Растворимость**. Легко растворим в диметилформамиде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим 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 гризеофульвина.

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 230 до 300 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца гризеофульвина (раздел «Количественное определение»).

**Температура плавления.** От 218 до 224 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Удельное вращение**. От +355 до +366 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диметилформамиде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,75 г субстанции в 10 мл диметилформамида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Кислотность.** Суспендируют 0,25 г субстанции в 20 мл спирта 96 %, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 1,0 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Вода – ацетонитрил – ледяная уксусная кислота 490:450:10.

*Испытуемый раствор.* 75,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор стандартного образца гризеофульвина.* 10 мг стандартного образца гризеофульвина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца нистатина.* 10 мг стандартного образца нистатина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 5,0 мл раствора стандартного образца гризеофульвина прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца нистатина и перемешивают. Раствор используют в течение 6 ч.

*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, 291 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное времени удерживания гризеофульвина. |

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 нистатина и гризеофульвина должно быть не менее 6,0.

*Относительные времена удерживания компонентов*: гризеофульвин – 1,0 (около 10 мин); нистатин – около 0,25.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

**Вещества растворимые в петролейном эфире.** Не более 0,2 %. Взбалтывают 1,0 г субстанции с 20 мл петролейного эфира и кипятят смесь с обратным холодильником в течение 10 мин. После охлаждения фильтруют и промывают остаток трижды петролейным эфиром порциями по 15 мл. Объединяют фильтрат и промывные воды, выпаривают досуха на водяной бане и сушат при 100-105 °С в течение 1 ч. Остаток должен весить не более 2 мг.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,0025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 0,4 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,1 г субстанции в 0,5-1 мл воды на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в этаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Раствор стандартного образца гризеофульвина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца гризеофульвина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в этаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Раствор сравнения*. Этанол.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гризеофульвина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание гризеофульвина C17H17ClO6 в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца гризеофульвина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска стандартного образца гризеофульвина, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гризеофульвина в стандартном образце гризеофульвина, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение**. В сухом месте.