**Фамотидин ФС**

**Фамотидин**

**Famotidinum Вводится впервые**

3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-*N'*-сульфамоилпропанимидамид



|  |  |
| --- | --- |
| C8H15N7O2S3 | М.м.337,45 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % фамотидина C8H15N7O2S3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок или кристаллы.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в уксусной кислоте ледяной, очень мало растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в этилацетате.

**Подлинность.**

*ИК-спектрометрия.* 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 фамотидина.

Если спектры различаются, около 0,1 г субстанции и около 0,1 г стандартного образца фамотидина по отдельности суспендируют с 5 мл воды, нагревают до кипения, охлаждают до комнатной температуры, при необходимости инициируют кристаллизацию стеклянной палочкой, фильтруют, промывают кристаллы 2 мл холодной воды, высушивают при температуре 80 ˚С в течение 1 ч при остаточном давлении не более 670 Па и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

**Прозрачность раствора**. Растворяют 0,2 г субстанции в 20 мл хлористоводородной кислоты раствора 5 %, нагревая при необходимости до 40 °С. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

*Буферный раствор.* Около 1,882 г натрия гексансульфоната растворяют в воде, доводят значение рН до 3,5 ±0,05 уксусной кислотой, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол – ацетонитрил – буферный раствор 6:94:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.*  В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 2,5 мг стандартного образца фамотидина примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Около 5,0 мг стандартного образца фамотидина для пригодности системы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

примесь А: 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропанимидамид, CAS 124646-10-2;

примесь В: 3,5-Бис{2-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]этил}-4*H*-1λ6,2,4,6-тиатриазин-1,1-дион, CAS 89268-62-2;

примесь С: 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-*N*-сульфамоилпропанамид, CAS 106433-44-7;

примесь D: 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропанамид, CAS 76824-16-3;

примесь Е: 2,2'-{Дисульфандиилбис[метилен(1,3-тиазол-4,2-диил)]}дигуанидин, CAS 129083-44-9;

примесь F: 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропановая кислота, CAS 107880-74-0;

примесь G: 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-*N*-цианопропанимидамид, CAS 76823-97-7;

примесь Н: ({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)карбамимдотиоат, CAS 106649-96-1;

примесь I: 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфинил]-*N*-сульфамоилпропанамид, CAS 1020719-36-1;

примесь J: Метил{3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропаноат}, CAS 76824-14-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–23 | 100→96 | 0→4 |
| 23–27 | 96 | 4 |
| 27–47 | 96→78 | 4→22 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используется для идентификации пика примеси D; хроматограмма раствора для идентификации пиков используется для идентификации пиков примесей A, B, C, F и G.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками фамотидина и примеси D должно быть не менее 3,5.

*Относительные времена удерживания соединений.* Фамотидин – 1 (около 21 мин); примесь D – около 1,1; примесь C – около 1,2; примесь G –

около 1,4; примесь F – около 1,5; примесь A – около 1,6; примесь B – около 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,9; примесь B – 2,5; примесь C – 1,9; примесь F – 1,7; примесь G – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей С и D не должны превышать трёхкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков примесей A, B, F, G не должны превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать восьмикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 670 Па.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией фамотидина 10 мг в 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М. Для проведения анализа исходный раствор разводят буферным раствором и водой для БЭТ.

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

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

Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,87 мг фамотидина C8H15N7O2S3.

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

\*Приводится для информации.

\*\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.