МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Йогексол, ФС**

**раствор для инъекций**

**Йогексол,**

**раствор для инъекций**

**Iohexoli**

**solutio pro injectionibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат йогексол, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества йогексола C19H26I3N3O9.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пиков основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков йогексола на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси. Метод 1»).

*2. ТСХ.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца йогексола (раздел «Родственные примеси. Метод 2»).

**Прозрачность раствора.** Препарат должен быть прозрачным(ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,8 до 7,7 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси

*Метод 1.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Примечание. Йогексол представлен на хроматограмме двумя неразделёнными пиками, соответствующих эндо- и экзо-изомерам. Кроме того обычно наблюдается небольшой пик (также пик йогексола) со временем удерживания примерно на 1,2 мин менее времени удерживания первого основного пика.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 0,5 г йогексола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг стандартного образца йогексола и 15 мг стандартного образца йогексола примеси А, растворяют в 1-2 каплях натрия гидроксида раствора 8,5 % и 10 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца йогексола для индентификации пиков, содержащего примеси B, C, D и E, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: 5-ацетамидо-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид, CAS 31127-80-7;

Примесь B: 5-{*N*-[2-гидрокси-3-(2,3-дигидроксипропокси)пропил]ацетамидо}-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид;

Примесь C: 5-{*N*-[3-гидрокси-2-(2,3-дигидроксипропокси)пропил]ацетамидо}-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид;

Примесь D: *N*1-[2-гидрокси-3-(2,3-дигидроксипропокси)пропил]-*N*3-(2,3-дигидроксипропил)-5-[*N-*(2,3-дигидроксипропил)ацетамидо]-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид;

Примесь E: *N*1-{[3-гидрокси-2-(2,3-дигидроксипропокси)пропил]ацетамидо}-*N*3-(2,3-дигидроксипропил)-5-[*N-*(2,3-дигидроксипропил)ацетамидо]-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид;

Примесь H: *N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-5-[*N*-(2,3-дигидроксипропил)ацетамидо]дииодбензол-1,3-дикарбоксамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 60 | 99 → 87 | 1 → 13 |
| 60 – 65 | 87 → 99 | 13 → 1 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Йогексол – 1 (около 20 мин); примеси А и Н – около 0,85; примеси B, C, D и Е – около 1,1-1,4 от времени удерживания второго основного пика.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и вторым пиком йогексола должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика экзо-изомера йогексола (второй пик) должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– суммарная площадь пиков примесей B, C, D и Е не должна превышать 0,6-кратную суммарную площадь основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

– суммарная площадь пиков примесей А и Н не должна превышать 0,5-кратную суммарную площадь основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1-кратную суммарную площадь основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 1,5-кратную суммарную площадь основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее суммарной площади основных пиков на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

***Метод 2.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254, предварительно промытая подвижной фазой путем хроматографирования и высушенная при комнатной температуре в течение 30 мин и затем в сушильном шкафу при температуре 90 °С в течение 1 ч.

*Подвижная фаза (ПФ*). Аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол—2-пропанол—ацетон 16:16:28:40.

Испытуемый раствор. Объём препарата, соответствующий около 2,5 г йогексола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца йогексола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца йогексола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца йогексола примеси J и 50 мг стандартного образца йогексола, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца йогексола и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь J: 5-амино-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид, CAS 76801-93-9.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (1 мкг), испытуемого раствора (1000 мкг) и раствора стандартного образца йогексола (2 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 50–75 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции;

- на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца йогексола (не более 0,2 %).

**Йодиды.** Не более 0,02 %. Определение проводят методом титриметрии.

К 5,0 мл препарата прибавляют 2,0 мл 0,001 М раствор калия йодида, 20 мл воды и 1,0 мл азотной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,001 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя серебряный электрод и подходящий электрод сравнения (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт с использованием 2,0 мл 0,001 М раствора калия йодида.

1 мл 0,001 М раствора серебра нитрата соответствует 0,1269 мг йодида.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,001 ЕЭ на 1 мг йода (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

В круглодонную колбу вместимостью 150 мл помещают объем препарата, соответствующий около 0,647 г йогексола, прибавляют 25 мл натрия гидроксида раствора 5 % и 0,5 г цинка порошка, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, промывают обратный холодильник 20 мл воды, переносят смывы в колбу, фильтруют, промывают фильтр и колбу водой трижды по 10 мл и объединяют смывы с фильтратом. К полученному раствору прибавляют 5 мл уксусной кислоты ледяной и сразу титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 27,37 мг йогексола C19H26I3N3O9.

Хранение. В защищенном от света месте.