**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бенсеразида гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Бенсеразид** |  |  |
| **Benserazidi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (2*RS*)-2-Амино-3-гидрокси-*N*'-[(2,3,4-тригидроксифенил)метил]пропангидразида гидрохлорид | | | |
|  | | | |
| C10H15N3O5⋅HCl | | М.м. 293,7 | |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % бенсеразида гидрохлорида C10H16ClN3O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый, желтовато-белый или оранжевато-белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, очень мало растворим в этаноле, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).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 бенсеразида гидрохлорида. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах предварительного нагретого метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 1 % в воде, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,0 до 5,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют сразу после приготовления или хранят при температуре 4 °С.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,2 г натрия гептансульфоната моногидрата и 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 50 мл метанола и доводят значение рН до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 2,2 г натрия гептансульфоната моногидрата и 6,8 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды, доводят значение рН до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной и прибавляют 500 мл метанола.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А и 5 мг стандартного образца примеси С, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца бенсеразида для идентификации пиков А (содержит примесь В) в 5,0 мл стандартного раствора.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)- 2-амино-3-гидрокси-пропангидразид, CAS 55819-71-1.

Примесь В: (2*RS*)-2-амино-3-гидрокси-*N*',*N*'-бис[(2,3,4-тригидрокси фенил)метил]пропангидразид.

Примесь С: (2*RS*)-2-амино-3-гидрокси-*N*'-[(*EZ*)-(2,3,4-тригидрокси фенил)метилен]пропангидразид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 15 – 25 | 0 | 100 |

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

*Идентификация примесей.* Примесь С может быть представлена двумя пиками, которые соответствуют (*EZ*)-изомерам.

*Относительное время удерживания соединений.* Бенсеразид – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,6; примесь С – около 1,2; примесь В – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиком бенсеразида и примеси С (первым пиком, если их два) должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножается на 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

− площадь пика примеси С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

− площадь пика примеси В не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

− суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси А, не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, смесь 30 мл формамида, 30 мл метанола и 7,0 г салициловой кислоты (салициловую кислоту прибавляют непосредственно в колбу для титрования).

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

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

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

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

Примечание. Во избежание перегревания во время титрования, раствор тщательно перемешивают и прекращают титровать сразу после достижения конечной точки.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоте безводной, прибавляют 70 мл уксусной кислоты безводной и сразу титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 29,37 мг бенсеразида гидрохлорида C10H16ClN3O5.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.