МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амидотризоевая кислота, раствор для инъекций** |  | **ФС** |
| **Натрия амидотризоат, раствор для инъекций** |  |  |
| **Acidi amidotrizoici solutio pro injectionibus** |  | **Взамен ФС 42-2580-95** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит амидотризоевую кислоту дигидрат в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества амидотризоевой кислоты C11H9I3N2O4.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимумы при длине волны 237 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,6 г амидотризоевой кислоты, и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

*2*. *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля 60 F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол—хлороформ 2:10:20.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий 60 мг амидотризоевой кислоты, и доводят объём раствора натрия гидроксида метанольным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца амидотризоевой кислоты дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 63 мг стандартного образца амидотризоевой кислоты дигидрата, растворяют в натрия гидроксида метанольном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца амидотризоевой кислоты дигидрата. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 70 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности поглощения должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца амидотризоевой кислоты дигидрата.

*3. Качественная реакция.* Препарата должен давать характерную реакцию В на йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Оптическая плотность. Оптическая плотность препарата, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 425 нм, не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 6,5 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».

**Свободные ароматические амины.** Не более 0,05 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»), в защищенном от света месте.

*Раствор натрия нитрита.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 г натрия нитрита, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использование.

*Раствор сульфаминовой кислоты.* В мерную колбувместимостью 100 мл помещают 8,0 г сульфаминовой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор пропиленгликоля.* В мерную колбувместимостью 100 мл помещают 70 г пропиленгликоля, смешивают с водой и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида.* В мерную колбувместимостью 100 мл помещают 0,1 г нафтилэтилендиамина дигидрохлорида, растворяют в растворе пропиленгликоля и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу с притёртой пробкой вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий 1,0 г амидотризоевой кислоты, прибавляют 3 мл воды, 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, закрывают пробкой и встряхивают.

*Раствор стандартного образца примеси А амидотризоевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца примеси А амидотризоевой кислоты (3-амино-5-ацетамидо-2,4,6-трииодбензойная кислота, CAS 1713-07-1), прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, 40 мл воды, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 4 мл воды, 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, закрывают пробкой и встряхивают.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5 мл воды, 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и перемешивают.

К полученным растворам прибавляют по 25 мл диметилсульфоксида и выдерживают на ледяной бане в течение 5 мин. Не вынимая колбы из ледяной бани, прибавляют медленно по каплям по 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. К полученным растворам прибавляют по 2,0 мл раствора натрия нитрита, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Прибавляют по 1,0 мл раствора сульфаминовой кислоты и выдерживают в течение 5 мин. К полученным растворам прибавляют по 2,0 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида и перемешивают. Колбы вынимают из ледяной бани и выдерживают при температуре 22-25 °C в течение 10 мин, перемешивая и периодически открывая пробки для устранения избыточного давления. Доводят объём растворов водой до метки, перемешивают и оставляют на 5 мин.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и растворастандартного образца примеси А амидотризоевой кислоты на спектрофотометре при длине волны 465 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора стандартного образца примеси А амидотризоевой кислоты.

**Йод и неорганические йодиды.** Свободный йод должен отсутствовать. Неорганические йодиды – не более 0,02 %.

Растворы защищают от действия света.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разбавляют водой до получения раствора с концентрацией амидотризоевой кислоты 0,6 г/мл.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг калия йодида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

В мерный цилиндр с притёртой пробкой вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и воду до объёма 24 мл, перемешивают. К полученному раствору прибавляют 5 мл серной кислоты разведённой 9,8 % и 5,0 мл толуола, перемешивают и фильтруют. Фильтрат переносят в колбу с притёртой пробкой вместимостью 50 мл; толуольный слой не должен быть окрашен. Прибавляют 1 мл натрия нитрита раствора 2 %, встряхивают и оставляют до разделения слоёв.

Параллельно проводят испытание с 4,0 мл раствора сравнения.

Толуольный (верхний) слой испытуемого раствора не должен быть окрашен интенсивнее, чем толуольный (верхний) слой раствора сравнения.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,6 ЕЭ на 1 г амидотризоевой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 3 г амидотризоевой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 15 мл натрия гидроксида раствора 10 %, 1 г цинка порошка и перемешивают на магнитной мешалке в течение 5 мин. К полученной смеси прибавляют 15 мл воды и 5,0 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивают и фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор от 4 до 16 мкм. Осадок в колбе и на фильтре промывают водой трижды порциями по 30 мл, объединяя все фильтраты. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором нитрата серебра. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»), или с индикатором (0,3 мл 0,5 % раствора эозина натрия водорастворимого) до появления неисчезающей розовой окраски осадка.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 20,46 мг амидотризоевой кислоты C11H9I3N2O4.

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