МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эрдостеин** |  | **ФС** |
| **Эрдостеин** |  |  |
| **Erdosteinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [({[(3*RS*)-2-Оксотиолан-3-ил]карбамоил}метил)сульфанил]уксусная кислота |
|  |
| C8H11NO4S2 | М.м. 249,31 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эрдостеина C8H11NO4S2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок со слабым запахом.

**Растворимость.** Мало растворим в воде и ацетоне, умеренно растворим в метаноле.

**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 эрдостеина.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эрдостеина на хроматограмме раствора стандартного образца эрдостеина (раздел «Родственные примеси»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг субстанции, прибавляют 3 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца эрдостеина.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца эрдостеина, прибавляют 3 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*3. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0025 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 200 до 350 нм должен иметь максимум при 237 нм и минимум при 222 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг субстанции, растворяют в воде, обрабатывая ультразвуком, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

**Температура плавления.** От 158 до 162 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 20 мг субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

*0,0025 М раствор натрия гидроксида.* 0,1 г натрия гидроксида растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 1 л.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г триэтиламина, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,00±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 250 мг субстанции, прибавляют 70 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают 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 10 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в 7 мл 0,0025 М раствора натрия гидроксида, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и оставляют на 30 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 90 | 10 |
| 7–20 | 90 → 75 | 10 → 25 |
| 20–25 | 75 | 25 |
| 25–30 |  75 → 90 |  25 → 10 |
| 30–45  |  90 |  10 |

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

Время удерживания пика эрдостеина составляет около 5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками эрдостеина и продукта деградации с относительным временем удерживания около 1,2 должно быть не менее 3.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика эрдостеина должно составлять не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* эрдостеина должен быть не более 2;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эрдостеина должно быть не более 5 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику эрдостеина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,35 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,35 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Триэтиламин.** Не более 0,032 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл диметилформамида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл триэтиламина, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем 6 % циано-пропилфенил, 94 % полиметилсилоксана, 3 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот; |
| Деление потока | 1:10; |
| Скорость потока газа-носителя | 1,5 мл/мин; |
| Скорость потока воздуха | 400 мл/мин; |
| Скорость потока водорода | 40 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Температура | колонка | 0-5 мин | 180 °С |
|  |  | 5-7 мин | 180–220 °С |
|  |  | 7-12 мин | 220 °С |
|  | инжектор | 200 °С; |
|  | детектор | 275 °С. |

 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика триэтиламина должно составлять не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии пика (AS)* триэтиламина должен быть не более 2;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика триэтиламина не должно превышать 10 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику триэтиламина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание триэтиламина в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙V\_{0}∙P∙25·1·1·0,727}{S\_{0}∙a\_{1}∙100·100·10}= \frac{S\_{1}∙V\_{0}∙P∙0,00018}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика триэтиламина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика триэтиламина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, г; |
|  | *V*0 | – | объём триэтиламина, взятый для приготовления стандартного раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в триэтиламине, %; |
|  | *0,727* | – | плотность триэтиламина, г/мл. |

**Сульфаты.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 г субстанции, прибавляют 70 мл воды, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

**Хлориды.** Не более 0,025 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,8 г субстанции, прибавляют 70 мл воды, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 г 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.

Около 0,18 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл воды, перемешивают при нагревании до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски от бесцветной к красной (индикатор – три капли фенолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 24,93 мг эрдостеина C8H11NO4S2.

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