МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиоктовая кислота, раствор для инфузий** |  | **ФС** |
| **Тиоктовая кислота, раствор для инфузий** |  |  |
| **Acidi thioctici solutio pro infusionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тиоктовой кислоты C8H14O2S2.

**Описание.** Прозрачная светло-желтая или светло-желтая с зеленоватым оттенком жидкость.

**Подлинность.** ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А) (раздел «Количественное определение»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 7,7 до 9,4 (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.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы, содержащие тиоктовую кислоту, защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, доводят значение рН до 3,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Буферный раствор—метанол 450:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 60 мг тиоктовой кислоты и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (А)*. Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца тиоктовой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А) и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца тиоктовой кислоты для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь A), прибавляют 3 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (Б) и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 5-[(4*RS*)-1,2,3-тритиан-4-ил]пентановая кислота, CAS 1204245-29-3.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика тиоктовой кислоты. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тиоктовая кислота – 1 (около 12 мин); примесь А – около 2,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) тиоктовой кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тиоктовой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 0,6.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙5∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙20∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙40∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (Б); |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца тиоктовой кислоты, мг; |
|  | *P* | – | содержание тиоктовой кислоты в стандартном образце тиоктовой кислоты, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество тиоктовой кислоты в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей*:

‒ любая примесь – не более 0,5 %;

‒ сумма примесей – не более 1,5 %.

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

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,3 ЕЭ на 1 мг тиоктовой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 12 мг тиоктовой кислоты и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 16 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тиоктовой кислоты (А)и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) тиоктовой кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тиоктовой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиоктовой кислоты должна быть не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание тиоктовой кислоты C8H14O2S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (А); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тиоктовой кислоты, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание тиоктовой кислоты в стандартном образце тиоктовой кислоты, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тиоктовой кислоты в препарате, мг/мл. |

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