**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цетилпиридиния хлорид моногидрат** |  | **ФС** |
| **Цетилпиридиния хлорид** |  |  |
| **Cetylpyridinii chloridum** **monohydricum** |  | **Взамен ФС 42-1852-82** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 1-Гексадецилпиридин-1-ий хлорида моногидрат |
|  |
| C21H38ClN·H2O | М.м. 358,00 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 101,0 % цетилпиридиния хлорида C21H38ClN в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

\*Мыльный на ощупь. Водный раствор при встряхивании пенится.

**Растворимость.** Растворим в воде и спирте 96 %.

**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 цетилпиридиния хлорида.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика цетилпиридиния на хроматограмме раствора стандартного образца цетилпиридиния хлорида (раздел «Количественное определение»).

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

**Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 1 г субстанции в 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** К 50 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 2,5 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 8,203 г натрия ацетата безводного в воде и доводят рН раствора уксусной кислоты раствором 0,1 М до 5,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 450:550.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор пиридина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) пиридина, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика цетилпиридиния. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Цетилпиридиний – 1 (около 14 мин); пиридин – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение (RS)* между пиками пиридина и цетилпиридиния должно быть не менее 3,0;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пиридина не должно превышать 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пиридина должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание пиридина в субстанции (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P ·10∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10·50·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P }{S\_{0}∙a\_{1}∙5000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика пиридина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пиридина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска пиридина, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в пиридине, %. |

Содержание любой другой примесив субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цетилпиридиния на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- пиридин – не более 0,02 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики (кроме пиридина), площадь которых составляет менее 0,5 площади пика цетилпиридиния на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Амины и соли аминов.** Определение проводят методом титриметрии.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 1 М—метанол 3:97.

Около 5,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл растворителя, прибавляют 100 мл 2-пропанола и титруют в токе азота 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропаноле, записывая потенциометрическую кривую титрования до объема титранта 12,0 мл (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Кривая титрования должна иметь две точки перегиба. Расход титранта между двумя точками перегиба не должен превышать 5,0 мл.

При наличии одной точки перегиба на кривой титрования анализ повторяют, предварительно добавляя в титруемый раствор 3,0 мл 2,5 % раствора диметилдециламина в 2-пропаноле.

**Вода.** От 4,5 % до 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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 ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 15,6 г натрия дигидрофосфата дигидрата в воде и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 80:920.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цетилпиридиния хлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца цетилпиридиния хлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика цетилпиридиния. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цетилпиридиния хлорида и испытуемый раствор.

*Времена удерживания соединений.* Цетилпиридиний – около 6 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца цетилпиридиния хлорида:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* цетилпиридиния должен быть не более 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цетилпиридиния не должно превышать 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цетилпиридиния, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание цетилпиридиния хлорида C21H38ClN в субстанции в процентах в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P ·50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P ·200}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика цетилпиридиния на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цетилпиридиния на хроматограмме раствора стандартного образца цетилпиридиния хлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца цетилпиридиния хлорида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание цетилпиридиния хлорида в стандартном образце цетилпиридиния хлорида, %. |

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

\*Приводится для информации.