МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Никотина резинат** |  | **ФС** |
| **Никотина резинат** |  |  |
| **Nicotini resinas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| Комплекс 3-[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]пиридина и слабой карбоксильной катионообменной смолы, полученной из метакриловой кислоты и дивинилбензола |
| GUID-B8D4AB30-22F7-4899-9510-EBC9904828E9_1_en-US.gif |
| [(C4H6O2)X(C10H10)Y](C10H14N2) |  |

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % никотина C10H14N2 в пересчёте на сухое вещество.

Субстанция может содержать глицерин.

**Описание.** Белый или желтоватый порошок. Гигроскопичен.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки в диске с натрия хлоридом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца никотина дитратрата дигидрата.

*Испытуемый раствор.* Навеску субстанции, соответствующую 0,1 г никотина, помещают в колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл аммиака раствора 1 М, 5 мл натрия гидроксида раствора 10 М и 20 мл гексана, встряхивают в течение 5 мин и дают фазам разделиться. Органический слой переносят в выпарительную чашку и выпаривают на водяной бане до образования маслянистого осадка.

*2.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика никотина на хроматограмме раствора сравнения А (раздел «Родственные примеси»).

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

Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* К 900 мл воды для хроматографии прибавляют 25 мл уксусной кислоты раствор 0,6 %, затем прибавляют 6 мл аммиака раствора концентрированного 32 %. Доводят рН раствора до 10 аммиака раствором 2 М или уксусной кислотой разведённой 12 %, затем доводят объём раствора водой для хроматографии до 1000 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу с притёртой пробкой помещают точную навеску субстанции, соответствующую 30 мг никотина, прибавляют 10 мл аммиака раствора 2 М, закрывают пробкой и интенсивно встряхивают в течение 10 мин. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 мин. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мл полученного центрифугата, прибавляют 5 мл уксусной кислоты раствора 0,6 % и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Раствор сравнения А.* Растворяют 1 мг стандартного образца никотина для проверки пригодности системы (содержащего примеси А, B, C, D, E, F, G) в 1 мл воды для хроматографии.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём водой для хроматографии до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём водой для хроматографии до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 46 мг стандартного образца никотина дитартрата дигидрата, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*S*)-1,2,3,6-тетрагидро-2,3'-бипиридил (анатабин), CAS 2743-90-0.

Примесь В: 3-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)пиридин (β-никотирин), CAS 487-19-4.

Примесь C: (5*S*)-1-метил-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он (котинин), CAS 486-56-6.

Примесь C: 3-(4,5-дигидро-3*H*-пиррол-2-ил)пиридин (миосмин), CAS 532-12-7.

Примесь E: (1*RS*, 2*S*)-1-метил-2-(пиридин-3-ил)пирролидин 1-оксид (N'-оксид никотина).

Примесь F: 3-[(2*S*) -пирролидин-2-ил]пиридин (норникотин), CAS 5746-86-1.

Примесь G: 3-[(2*S*)-пиперидин-2-ил]пиридин (анабазин), CAS 494-52-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 100 | 0 |
| 3–3,01 | 100→95 | 0→5 |
| 3,01–28 | 95→74 | 5→26 |
| 28–32 | 74→60 | 26→40 |

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор.

Для идентификации пиков используют хроматограмму раствора сравнения А и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу никотина для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Никотин – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,8; примесь B – около 1,6; примесь C – около 0,55; примесь D – около 0,86; примесь E – около 0,3; примесь F – около 0,7; примесь G – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения А *разрешение (RS)* между пиками никотина и примеси G должно быть не менее 2,5;

Содержание каждой идентифицированной примеси в субстанции в процентах ($X)$ в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙25∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500}{S\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каждой соответствующей примеси, взятая для приготовления раствора смеси стандартных образцов мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции, % |
|  | *P* | − | содержание заявленной примеси в стандартном образце каждой примеси, %. |

*Допустимое содержание примесей на хроматограмме раствора сравнения Б:*

- примесь А, B, C, D, E, F, G – не более 0,3 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

- порог игнорирования – 0,05 %.

**Высвобождение никотина.** Не менее 70 % за 10 мин. Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают точную навеску субстанции, соответствующую 4 мг никотина, прибавляют 10 мл натрия хлорида раствора 0,9 %, нагретого до 40 °С, энергично встряхивают в течение 10 мин и немедленно фильтруют через сухой фильтр, отбрасывая 1 мл фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного фильтрата, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл натрия хлорида раствора 0,9 %, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения на спектрофотометре в минимумах поглощения при длине волны 236 и 282 нм и в максимуме поглощения при длине волны 259 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество никотина C10H14N2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества никотина (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A236* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 236 нм; |
|  | *A259* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 259 нм; |
|  | *A282* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 282 нм; |
|  | *323* | **–** | удельное поглощение никотина при длине волны 259 нм ; |
|  | *C* | **–** | содержание никотина в испытуемом растворе, определённое в разделе «Количественное определение», %; |
|  | *m* | **–** | навеска субстанции, мг; |

Через 10 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) от заявленного количества никотина C10H14N2.

**\*Вода.** Не более 5,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). В коническую колбу вместимостью 50 мл с притёртой пробкой помещают около 1,0 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 20 мл метанола, закрывают пробкой, встряхивают в течение 30 мин и оставляют на 30 мин. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

**\*\*Потеря в массе при высушивании.** Не более 7,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °С в течение 2 ч.

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

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

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

Для идентификации пиков используют хроматограмму испытуемого раствора и хроматограмму раствора сравнения В.

Содержание никотина C10H14N2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (Х) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика никотина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика никотина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца никотина, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание никотина в стандартном образце никотина дитартрата дигидрата, %. |

**Хранение.** В герметичной упаковке из светозащитных материалов**.**

\*Испытание проводят для субстанции, содержащей глицерин.

\*\*Испытание проводят для субстанции без глицерина.