**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Циклопирокс оламин** |  | **ФС** |
| **Циклопирокс** |  |  |
| **Сiclopiroxum olaminum** |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 1-Гидрокси-4-метил-6-циклогексилпиридин-2(1*Н*)-он 2-аминоэтанол |
|  |
| C12H17NO2⋅C2H7NO | М.м. 268,35 |
| C12H17NO2 | М.м. 207,27 |
| C2H7NO | М.м. 61,08 |

Cодержит:

- не менее 76,0 % и не более 78,5 % циклопирокса C12H17NO2 в пересчёте на сухое вещество;

- не менее 22,2 % и не более 23,3 % оламина C2H7NOв пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или бледно-желтый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень легко растворим в этаноле и метиленхлориде, умеренно растворим в воде, мало растворим в этилацетате.

**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 циклопирокса оламина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этилацетата, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

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

*Пластинка.* Две ТСХ пластинки со слоем силикагеля F254. Пластинки предварительно хроматографируют в ПФ и сушат на воздухе в течение 5 мин.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиак водный—вода—этанол 10:15:75.

*Реактив для детектирования А.* Железа(III) хлорида спиртовой раствор 2 %.

*Реактив для детектирования Б.* Нингидрина раствор 0,2 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца циклопирокса оламина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг стандартного образца циклопирокса оламина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинок наносят по 10 мкл испытуемого раствора (25 мкг) и раствора стандартного образца циклопирокса оламина (25 мкг). Пластинки с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 70 % длины пластинок от линии старта, их вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Затем первую пластинку обрабатывают реактивом для детектирования А, а вторую - реактивом для детектирования Б и просматривают в дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца циклопирокса.

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции в метаноле 10 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 8,0 до 9,0 (1 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от света. Материалы, контактирующие с циклопироксом, должны содержать минимальные количества экстрагируемых катионов металлов.

*Раствор натрия эдетата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,96 г натрия эдетата дигидрата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—раствор натрия эдетата 0,1:230:770.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФ 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси уксусная кислота безводная—ацетонитрил—ПФ 0,02:2:15, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и около 15 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают равные объемы стандартного раствора А и испытуемого раствора.

*Раствор для промывки колонки.* Уксусная кислота ледяная—ацетилацетон—ацетонитрил—раствор натрия эдетата 0,1:0,1:500:500.

Примечание

Примесь A: 2-((5*RS*)-5-метил-3-циклогексил-4*Н*-1,2-оксазол-5-ил)уксусная кислота, CAS 1823487-53-1.

Примесь B: 4-метил-6-циклогексил-2*Н*-пиран-2-он, CAS 14818-35-0.

Примесь C: 4-метил-6-циклогексил-1*Н*-пиридин-2-он, CAS 67587-24-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 80 × 4,0 мм, силикагель нитрильный для хроматографии (2) (сверхчистый), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны детекции | основная - 298 нм,примесь А - 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика циклопирокса. |

Для обеспечения десорбции катионов металлов каждую новую колонку промывают раствором для промывки колонки не менее 15 ч и подвижной фазой не менее 5 ч со скоростью потока не менее 0,2 мл/мин.

Хроматографируют раствордля проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартные растворы Б, В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Циклопирокс – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,5; примесь C – около 0,9; примесь B – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками циклопирокса и примеси B должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* циклопирокса должен быть не менее 0,8 и не более 2,0.

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %. |

Содержание примеси В или примеси С в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси В или примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси В, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙200∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора В; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси В, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси А, В и С − не более 0,5 % каждая;

- единичная неидентифицированная примесь − не более 0,10 %;

- сумма примесей, кроме примеси В, при 298 нм − не более 0,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в глубоком вакууме до постоянной массы.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают. Переносят тигель в муфельную печь, нагревают до температуры 800 °C и выдерживают при этой температуре до получения остатка почти белого или белого с сероватым оттенком цвета. Полученный остаток охлаждают до комнатной температуры, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают до сухого остатка, повторно прокаливают и охлаждают до комнатной температуры. Общее время прокаливания не должно превышать 2 ч. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для проверки пригодности системы*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

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

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

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

***1. Циклопирокс***

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 2 мл метанола, прибавляют 38 мл воды, перемешивают и сразу титруют 0,1 Мраствором натрия гидроксида (установка титра (3)). Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 20,73 мг циклопирокса C12H17NO2.

***2. Оламин***

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М растворомхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 6,108 мг оламина C2H7NO.

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