МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Магния пидолат** |  | **ФС** |
| **Магния пидолат** |  |  |
| **Magnesii pidolas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| Ди[(2*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат] магния |
|  |
| C10H12MgN2O6  | М.м. 280,50 |

Содержит не менее 8,49 % и не более 8,84 % магния (Mg) в пересчёте на безводное вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля*.*

*Подвижная фаза (ПФ*). Метанол—уксусная кислота ледяная—метиленхлорид 15:20:65.

*Испытуемый раствор*. Растворяют около 60 мг субстанции в 2 мл воды и 8 мл метанола.

*Раствор стандартного образца пироглутаминовой кислоты.* Растворяют около 55 мг стандартного образца пироглутаминовой кислоты в 2 мл воды и 8 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца пироглутаминовой кислоты. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 15 мин, опрыскивают натрия гипохлорита раствором концентрированным, оставляют на 10 мин, опрыскивают уксусной кислотой ледяной, оставляют на 10 мин, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 2–3 мин, опрыскивают раствором крахмала с калия йодидом до появления пятен и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и окраске должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пироглутаминовой кислоты. На хроматограмме испытуемого раствора допускается не более двух посторонних зон адсорбции.

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

**Удельное вращение.** От – 26,5 до – 23,3 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси.**

1. ***Примесь А***. Не более 0,6 %. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля*.*

*Подвижная фаза (ПФ*). Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 20:20:60.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в 4 мл воды и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 60 мг стандартного образца глутаминовой кислоты, растворяют в 50 мл воды и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца аспарагиновой кислоты и 10 мг стандартного образца глутаминовой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В качестве раствора для проверки пригодности хроматографической системы используют раствор сравнения Б.

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

На линию старта пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б и в одну точку – 5 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей. После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают раствором для детектирования, высушивают при температуре 100-105 °С в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б четко видны две зоны адсорбции.

Суммарное содержание примеси А, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски её зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зоной адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А, не должно превышать 0,6 %.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,56 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 1000 мл воды для хроматографии и доводят до рН 2,5 фосфорной кислотой разведённой 10 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор нитрата 0,01 %.* Растворяют около 81,5 мг калия нитрата в 50 мл воды. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Б, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл стандартного раствора нитрата 0,01 % и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Д.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора раствором сравнения Б до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В качестве раствора для проверки пригодности хроматографической системы используют раствор сравнения Д.

Примечание

Примесь А: (2*S*)-2-аминопентандиовая кислота (глутаминовая кислота); CAS 56-86-0.

Примесь В: (2*S*)-2-[(2*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо]пентандиовая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С;  |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б, В, Г, Д.

*Относительное время удерживания соединений.* Пироглутаминовая кислота – около 4,5 мин; примесь Б – около 7,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками пироглутаминовой кислоты и примеси Б должно быть не менее 10;

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси Б не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора Б (не более 0,5 % );

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора В (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Железо.** Не более 0,02 % (ОФС «Железо», метод 2). Для определения используют 50 мг субстанции.

**Нитраты.** Не более 0,02 %. Площадь пика примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Г (раздел «Родственные примеси»).

**Сульфаты**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Для определения используют 0,15 г субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют 40 мг субстанции.

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

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

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды. Полученный раствор помещают в колбу для титрования вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до 300 мл. Прибавляют 10 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0 и 50 мг эриохрома чёрного Т. Нагревают до 40 °С и титруют при этой температуре 0,1 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,431 мг магния (Mg).

**Хранение.** В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».