МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлоробутанол гемигидрат** |  | **ФС** |
| **Хлоробутанол** |  |  |
| **Chlorobutanolum hemihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 2-Метил-1,1,1-трихлорпропан-2-ол гемигидрат |
|  |
| C4H7Cl3O∙½H2O | М.м. 186,46  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % хлоробутанола C4H7Cl3O в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Бесцветные кристаллы или белый, или почти белый кристаллический порошок.

\* Легко возгоняется.

**Растворимость.** Очень легко растворим в спирте 96 %, легко растворим в эфире, растворим в глицерине (медленно), мало растворим в воде.

**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 хлоробутанола гемигидрата.

*2. Качественная реакция.* Взбалтывают 20 мг субстанции с 5,0 мл воды в течение 5 мин, прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 1 М, прибавляют 3,0 мл йода раствора 0,1 М; должен появиться запах йодоформа и выпасть осадок светло-жёлтого цвета.

**Температура плавления.** От 77 до 80 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

Прозрачность раствора. Раствор 5,0 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** К 4,0 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 15,0 мл спирта 96 % и 0,1 мл бромтимолового синего раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться на синюю при прибавлении не более 1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Растворитель.* Вода—диметилформамид 40:60.

*Испытуемый раствор.* Во флакон для ввода пробы помещают около 2,0 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 5,0 мл растворителя и закрывают.

*Раствор примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 60 мг (точная навеска) хлороформа (примесь А), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, встряхивают. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Во флакон для ввода пробы помещают 5,0 мл полученного раствора.

*Раствор примеси В (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,5 г (точная навеска) ацетона (примесь В), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, встряхивают.

*Раствор примеси В (Б).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 8,0 мл раствора примеси B (А) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Во флакон для ввода пробы помещают 5,0 мл полученного раствора.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг 2-пропанола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, встряхивают. В мерной колбе вместимостью 200 мл смешивают 8,0 мл полученного раствора с 8,0 мл раствора примеси В (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. Во флакон для ввода пробы помещают 5,0 мл полученного раствора.

Примечание

Примесь А (хлороформ): трихлорметан, CAS 67-66-3.

Примесь В (ацетон): пропан-2-он, CAS 67-64-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(3)(фенил)(3)(метил)(94)силоксан, 3 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Деление потока | 1:3; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Объём пробы | 1,0 мл; |
| Температура | колонка | 0-25 мин | 40 °С, |
|  |  | 25-37мин | 40→220 °С, |
|  |  | 37-42 мин | 220 °С, |
|  | инжектор |  | 220 °С; |
|  | детектор |  | 230 °С. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор примеси А, раствор примеси В (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Примесь B – 1 (около 14 мин); 2-пропанол – около 1,1; примесь A – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси B и 2-пропанола должно быть не менее 1,5.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙4∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси A на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси A на хроматограмме раствора примеси A; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска примеси А, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в примеси А, %. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙8∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{ S\_{0}∙a\_{1}∙250} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси B на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси B на хроматограмме раствора примеси В (Б); |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска примеси В, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в примеси В, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь B – не более 0,10 %;

- примесь A – не более 0,006 %.

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

Хлориды. Не более 0,002 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 1 г субстанции в 10 мл спирта 96 %. Полученный раствор должен выдерживать испытание на «Хлориды».

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

Тяжелые металлы. Не более 0,01 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл спирта 96 %, прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %, закрывают пробкой, нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и количественно переносят с помощью 100 мл воды в колбу для титрования. К полученному раствору прибавляют 20 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,92 мг хлоробутанола C4H7Cl3O.

**Хранение.** В плотно укупоренной таре.

\*Приводится для информации.