МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидроксиникотиноилглутамат кальция** |  | **ФС** |
| **Гидроксиникотиноилглутамат кальция** |  |  |
| **Calcii hydroxynicotinoylglutamas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (2*S*)-2-[(5-Гидроксипиридин-3-карбонил)амино]пентандиоат кальция гидроксид | |
|  | |
| C11H12CaN2O7 | М.м. 324,30 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % гидроксиникотиноилглутамата кальция C11H12CaN2O7 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 %, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 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 гидроксиникотиноилглутамата кальция.

*2. Качественная реакция.* В 10 мл воды растворяют 0,1 г субстанции. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,25 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,5 до 7,5 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,8 г калия дигидрофосфата и 1,6 г тетрабутиламмония гидросульфата в 900 мл воды, прибавляют 2 мл триэтиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 5 мл водорода пероксида раствора 3 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор кипятят на водяной бане в течение 15 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 95 | 5 |
| 10–20 | 95→70 | 5→30 |
| 20–25 | 70 | 30 |
| 25–26 | 70→95 | 30→5 |
| 26–30 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гидроксиникотиноилглутамата и примеси с относительным временем удерживания около 0,9 должно быть не менее 2.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика гидроксиникотиноилглутамата должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* гидроксиникотиноилглутамата должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гидроксиникотиноилглутамата должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гидроксиникотиноилглутамата, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

**Сульфаты.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В 50 мл воды растворяют 0,5 г субстанции. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). В 50 мл воды растворяют 0,5 г субстанции. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. 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».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 14 ЕЭ на 1 мг гидроксиникотиноилглутамата кальция (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в воде для ЛАЛ-теста с концентрацией 5 мг/мл.

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

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

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 250 мл воды, прибавляют 10 мл аммония хлорида буферного раствора рН 9,5 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 50 мг хромового тёмно-синего индикаторной смеси).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 16,22 мг гидроксиникотиноилглутамата кальция C11H12CaN2O7.

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

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.