МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Йодиксанол** |  | **ФС** |
| **Йодиксанол** |  |  |
| **Iodixanolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 5,5ʹ-[(2-Гидроксипропан-1,3-диил)бис(ацетилимино)]бис[*N*1,*N*3-бис((2*RS*)-2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид] |
|  |
| C35H44I6N6O15 | М.м. 1550,2 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % йодиксанола C35H44I6N6O15 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

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

**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 йодиксанола.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания трёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания трёх пиков изомеров йодиксанола на хроматограмме раствора стандартного образца йодиксанола (раздел «Родственные примеси. 2. Другие примеси»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию В на йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Угол вращения.** От -0,5° до +0,5° в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,0 до 7,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***1. Примеси E и H***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси E и 5 мг стандартного образца примеси H, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь E: 5-{ацетил[3-(ацетил{3,5-бис[(2,3-дигидроксипропил)карбамоил]-2,4,6-трииодфенил}амино)-2-гидроксипропил]амино}-*N*3-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид, CAS 255376-57-9.

Примесь H: 5-[ацетил(3-{ацетил[3-({3-[3-(ацетил{3,5-бис[(2,3-дигидроксипропил)карбамоил]-2,4,6-трииодфенил}амино)-2-гидроксипропокси]-2-гидроксипропил}карбамоил)-5-[(2,3-дигидроксипропил)карбамоил]-2,4,6-трииодфенил]амино}-2-гидроксипропокси)амино]-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 30 | 70 |
| 2–27 | 30 → 68 | 70 → 32 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Йодиксанол (1-ый пик) – 1 (около 16 мин); примесь E (1-ый пик) – около 0,7; примесь E (2-ой пик) – около 0,8; примесь H – около 1,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей E и H используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между 1-ым пиком примеси E и 1-ым пиком йодиксанола должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примеси E площадь 1-го пика примеси E умножают на 1,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси H не должна превышать 0,6 суммы площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- сумма площадей пиков примеси E не должна превышать 0,3 суммы площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

***2. Другие примеси***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца йодиксанола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг стандартного образца йодиксанола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси C и 5 мг стандартного образца йопентола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь C: 5-{ацетил[3-({3,5-бис[(2,3-дигидроксипропил)карбамоил]-2,4,6-трииодфенил}амино)-2-гидроксипропил]амино}-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид, CAS 171897-74-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 94 | 6 |
| 2–32 | 94 → 80 | 6 → 20 |
| 32–72 | 80 → 0 | 20 → 100 |
| 72–82  | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор сравнения, раствор стандартного образца йодиксанола и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Йодиксанол (1-ый пик) – 1 (около 27 мин); йопентол (1-ый пик) – около 0,8; йопентол (2-ой пик) – около 0,9; примесь C (1-ый пик) – около 1,04; сверхалкилированные примеси – 1,33 – 1,70.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примеси C и йопентола используют хроматограмму стандартного раствора.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между 1-ым пиком йодиксанола и 1-ым пиком примеси C должно быть не менее 1,3.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примеси C площадь 1-го пика примеси C умножают на 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь 1-го пика примеси C не должна превышать 0,4 суммы площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- сумма площадей пиков сверхалкилированных примесей не должна превышать сумму площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 суммы площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать сумму площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 суммы площадей двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Свободные ароматические амины.** Не более 0,05 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Нафтилэтилендиамина дигидрохлорида раствор 0,3 %.* В 100 мл смеси вода—пропиленгликоль 30:70 растворяют 0,3 г нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,200 г субстанции и растворяют в 15,0 мл воды.

*Стандартный раствор.* Растворяют 5 мг стандартного образца примеси J йогексола (5-амино-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодбензол-1,3-дикарбоксамид, CAS 76801-93-9) в 5,0 мл воды. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерной колбе вместимостью 25 мл смешивают 10,0 мл полученного раствора с 5,0 мл воды.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15,0 мл воды.

Мерные колбы помещают на ледяную баню и выдерживают в защищённом от света месте в течение 5 мин. Колбы должны находиться в защищённом от света месте на ледяной бане до прибавления всех реактивов.

К испытуемому, стандартному и контрольному растворам прибавляют по 1,5 мл хлористоводородной кислоты 25 % и встряхивают. Прибавляют по 1,0 мл натрия нитрита раствора 2 %, перемешивают и охлаждают на ледяной бане в течение 4 мин. Прибавляют по 1,0 мл сульфаминовой кислоты раствора 4 %, колбы осторожно вращают до прекращения выделения пузырьков газа и отстаивают в течение 1 мин (в процессе реакции возникает избыточное давление). Прибавляют по 1,0 мл нафтилэтилендиамина дигидрохлорида раствора 0,3 % и перемешивают. Мерные колбы снимают с ледяной бани, доводят объём растворов водой до метки, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Измеряют оптическую плотность растворов, полученных из испытуемого и стандартного растворов, на спектрофотометре при длине волны 495 нм в кювете с толщиной слоя 5 см. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный из контрольного раствора. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность стандартного раствора.

**Свободный йод.** В центрифужную пробирку со стеклянной пробкой вместимостью 50 мл помещают 2,0 г субстанции, прибавляют 20 мл воды и взбалтывают до растворения навески. К полученному раствору прибавляют 5 мл толуола и 5 мл серной кислоты раствора 1 М, встряхивают и центрифугируют при 8000 об/мин в течение 15 мин. Толуольный слой не должен окраситься в красный или розовый цвет.

**Йодиды.** Не более 0,001 %. Определение проводят методом титриметрии.

Около 5 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл и титруют 0,001 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,001 М раствора серебра нитрата соответствует 0,1269 мг йодид-иона.

**Ионные соединения.** Не более 0,02 % в пересчёте на натрия хлорид (ОФС Электропроводность).

Перед определением всю стеклянную посуду промывают 5 раз водой.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20,0 мг натрия хлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют электропроводность растворов с помощью кондуктометра. Электропроводность испытуемого раствора не должна превышать электропроводность раствора сравнения.

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,038 ЕЭ на 1 мг йодиксанола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в круглодонную колбу вместимостью 125 мл, прибавляют 25 мл натрия гидроксида раствора 5 %, 0,5 г цинка порошка и несколько стеклянных шариков. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, промывают обратный холодильник 20 мл воды, промывные воды присоединяют к содержимому колбы. Смесь фильтруют через стеклянный фильтр с диаметром пор 16–40 мкм, колбу и фильтр промывают тремя порциями воды по 5 мл и прибавляют промывные воды к фильтрату. Прибавляют 5 мл уксусной кислоты ледяной и немедленно титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 25,84 мг йодиксанола C35H44I6N6O15.

**Хранение.** В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.