МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нафтидрофурила оксалат** |  | **ФС** |
| **Нафтидрофурил** |  |  |
| **Naftidrofuryli oxalas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [2-(Диэтиламино)этил]{2-[(нафталин-1-ил)метил]-3-(оксолан-2-ил)пропаноата} оксалат (1:1) |
|  |
| C24H33NO3·C2H2O4 | М.м. 473,6 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % нафтидрофурила оксалата C24H33NO3·C2H2O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Порошок белого или почти белого цвета.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, легко растворим или растворим в спирте 96 %, умеренно растворим или мало растворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Растворяют 1,0 г субстанции в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл*.* В делительную воронку вместимостью 100 мл переносят полученный раствор, прибавляют 2 мл раствора аммиака концентрированного 25 % и трижды экстрагируют метиленхлоридом порциями по 10 мл. Органические извлечения объединяют, фильтруют через слой натрия сульфата безводного и выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 30 °C (испытуемый образец).

Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра нафтидрофурила (Приложение).

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,5 г субстанции в 7 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл. К полученному раствору прибавляют 2 мл кальция хлорида раствор 7,35 %; должен образоваться осадок белого цвета. Полученный осадок должен раствориться после прибавления 3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Растворяют 1,5 г субстанции в воде, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

**Родственные примеси**

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—тетрабутиламмония буферный раствор рН 7,0—ацетонитрил 60:150:790.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 80,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 10 с и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси А, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси B и 2,5 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси A и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 2-[(нафталин-1-ил)метил]-3-(оксолан-2-ил)пропановая кислота, CAS 25379-26-4.

Примесь B: этил{2-[(нафталин-1-ил)метил]-3-(оксолан-2-ил)пропаноат}.

Примесь C: [2-(диэтиламино)этил]{3-(нафталин-1-ил)-2-[(нафталин-1-ил)метил]пропаноат}, CAS 115025-98-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, размер пор 10 нм, содержание углерода 14 %; |
| Температура колонки | 25 °C;  |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 283 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,3-кратное от времени удерживания пика нафтидрофурила. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси A, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Нафтидрофурил – 1 (около 7 мин); примесь A – около 0,5; примесь B – около 0,8; примесь C – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками примеси B и нафтидрофурила должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси A:

*- фактор асимметрии пика (AS)* примеси A должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика примеси A должно быть не более 5,0 % (6 введений);

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B и C не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

***2. Метод 2.***Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы используются свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор А.* Растворяют 1,0 г субстанции в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл*.* В делительную воронку вместимостью 100 мл переносят полученный раствор, прибавляют 2 мл раствора аммиака концентрированного 25 % и трижды экстрагируют метиленхлоридом порциями по 10 мл. Органические извлечения объединяют, фильтруют через слой натрия сульфата безводного и выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 30 °C. Полученный остаток количественно переносят с помощью метиленхлорида в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора A и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси F, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь D: [2-(диэтиламино)этил]{3-[(2*RS*)-(оксолан-2-ил)]пропаноат}.

Примесь E: [2-(диэтиламино)этил]{(2*RS*)-3-(нафталин-1-ил)-2-[(фуран-2-ил)метил]пропаноат}.

Примесь F: [2-(диэтиламино)этил]{2-[(нафталин-2-ил)метил]-3-(оксолан-2-ил)пропаноат}, CAS 41359-72-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 25 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 0,45 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:10 |
| Скорость потока | 2,9 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температура | колонка | 0-4 мин | 210 °C |
|  |  | 4-8 мин | 210→230 °C, |
|  |  | 8-18 мин | 230→260 °C, |
|  |  | 18-30 мин | 260 °C |
|  | инжектор |  | 290 °C; |
|  | детектор |  | 290 °C; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор Б раствор стандартного образца примеси F и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Нафтидрофурил (второй пик) – 1 (около 21,9 мин); примесь D – около 0,14; примесь B – около 0,55 (второй пик); примесь E – около 0,86; примесь F – около 1,04 (второй пик).

*Пригодность хроматографической системы.* Нахроматограмме испытуемого раствора Б *разрешение (RS)* между двумя пиками диостериоизомеров нафтидрофурила должно быть не менее 1,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А*:*

- сумма площадей двух пиков примеси F не должна превышать 0,20 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила (не более 0,20 %);

- площадь пика примеси E не должна превышать 0,20 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила (не более 0,20 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,10 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила (не более 0,10 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,10 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 0,50 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила (не более 0,50 %);

Не учитывают пики примеси B и пики, площадь которых менее 0,02 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила (менее 0,02 %).

**Соотношение диастереоизомеров.** Определение проводят методом ГХ одновременно с испытанием «Родственные примеси. 2. Метод 2».

*Допустимое содержание.* На хроматограмме испытуемого раствора Б первый элюируемый диастереоизомер нафтидрофурила должен быть не менее 30 % суммы площадей двух пиков нафтидрофурила.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 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.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевом тигле смешивают 1,0 г субстанции с 0,5 г магния оксида, прокаливают до получения однородной белой или серовато-белой массы. Если после 30 мин прокаливания смесь остаётся окрашенной*,* то её остужают, перемешивают тонкой стеклянной палочкой и повторяют прокаливание. Полученную массу выдерживают при температуре 800 °C в течение 1 ч. Полученный остаток охлаждают, количественно переносят двумя порциями по 5 мл смеси равных объёмов хлористоводородной кислоты 25 % и воды 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 1,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»), выпаривают при температуре 102,5±2,5 °C. 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 субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»), выпаривают при температуре 102,5±2,5 °C. 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 2 мин 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.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 47,36 мг нафтидрофурила оксалата C24H33NO3·C2H2O4.

**Хранение.** Не требует особых условий.