

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Гидроксиникотиноилглутамат кальция

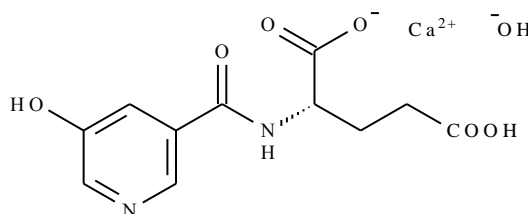
ФС.2.1.0224.22

Гидроксиникотиноилглутамат кальция

Calcii hydroxynicotinoylglutamas

Вводится впервые

(2S)-2-[(5-Гидроксипиридин-3-карбонил)амино]пентандиоат кальция гидроксид



$C_{11}H_{12}CaN_2O_7$

М.м. 324,30

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % гидроксиникотиноилглутамата кальция $C_{11}H_{12}CaN_2O_7$ 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 cm^{-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 Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. 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 $3,50 \pm 0,05$. 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* (R_S) 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* (A_s) 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 pH 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 $C_{11}H_{12}CaN_2O_7$.

Хранение. В защищённом от света месте.

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