

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Изоникотиноилгидразин железа сульфат
дигидрат

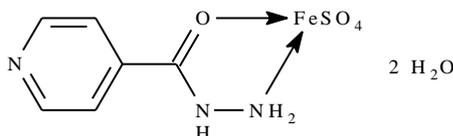
ФС.2.1.0233.22

Изоникотиноилгидразин железа сульфат

Isonicotinoylhydrazini ferri sulfas dihydricus

Взамен ВФС 42-2998-97

(Изоникотиноилгидразино-*O,N'*)железа(II) сульфат дигидрат



$C_6H_7N_3O \cdot FeSO_4 \cdot 2H_2O$

М.м. 325,08

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % изоникотиноилгидразина железа сульфата $C_6H_7N_3O \cdot FeSO_4$ в пересчёте на безводное вещество.

Содержит не менее 46,5 % и не более 48,5 % изониазида в пересчёте на безводное вещество.

Содержит не менее 51,7 % и не более 53,3 % железа(II) сульфата $FeSO_4$ в пересчёте на безводное вещество.

Описание. Кристаллический порошок от оранжевого до оранжево-коричневого цвета с характерным запахом железа.

Растворимость. Мало растворим в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, допускается образование мутных растворов; практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,005 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 266 нм и минимум при 235 нм.

2. *Качественная реакция*. В 2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 10 мг субстанции и прибавляют 1 мл калия феррицианида раствора 5 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на железо(II) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. *Качественная реакция*. В 2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 2 мг субстанции. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 0,11 г субстанции в 100 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М не должна превышать эталон сравнения IV (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

1. Изониазид

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ). Вода—ацетон—метанол—этилацетат 10:20:20:50.

Испытуемый раствор. Перемешивают 2,5 г субстанции и 35 мл ацетона на магнитной мешалке в течение 30 мин. Полученную смесь фильтруют. Осадок промывают 15 мл ацетона, фильтрат переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём ацетоном до метки.

Раствор стандартного образца изониазида (А). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг стандартного образца изониазида,

растворяют в 60 мл ацетона и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца изониазида (Б). К 4,0 мл раствора стандартного образца изониазида (А) прибавляют 1,0 мл ацетона.

Раствор стандартного образца изониазида (В). К 3,0 мл раствора стандартного образца изониазида (А) прибавляют 2,0 мл ацетона.

Раствор стандартного образца изониазида (Г). К 2,0 мл раствора стандартного образца изониазида (А) прибавляют 3,0 мл ацетона.

Раствор стандартного образца изониазида (Д). К 1,0 мл раствора стандартного образца изониазида (А) прибавляют 4,0 мл ацетона.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. К 0,5 мл раствора стандартного образца изониазида (А) прибавляют 4,5 мл ацетона.

На линию старта пластинки наносят по 4 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора стандартного образца изониазида (А) (1 мкг), раствора стандартного образца изониазида (Б) (0,8 мкг), раствора стандартного образца изониазида (В) (0,6 мкг), раствора стандартного образца изониазида (Г) (0,4 мкг), раствора стандартного образца изониазида (Д) (0,2 мкг) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,1 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы чётко видна зона адсорбции основного вещества.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора

стандартного образца изониазида (А), не превышающей его по интенсивности поглощения и величине (не более 0,5 %).

2. Гидразин

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ). Хлористоводородной кислоты раствор 0,5 М—ацетон—метанол—этилацетат 10:20:20:50.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,8 г субстанции и 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, перемешивают в течение 10 мин на ультразвуковой бане, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Раствор стандартного образца гидразина сульфата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 80 мг стандартного образца гидразина сульфата, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора ацетоном до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 5 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (0,2 мкг) и 0,5 мкл (0,1 мкг) раствора стандартного образца гидразина сульфата. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают диметиламинобензальдегида спиртовым раствором и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца гидразина сульфата, содержащей 0,1 мкг гидразина сульфата, чётко видна зона адсорбции основного вещества.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора

стандартного образца гидразина сульфата, содержащей 0,2 мкг гидразина сульфата, не превышающей его по интенсивности окраски и величине (не более 0,05 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Вода. Не более 14,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) субстанции и в качестве растворителя смесь 1 мл уксусной кислоты безводной и 5 мл метанола.

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.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

1. Изониазид

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, при необходимости обрабатывая ультразвуком, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют (раствор А). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора А и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Стандартный раствор. Около 42 мг (точная навеска) стандартного образца изониазида и около 0,12 г (точная навеска) железа(II) аммония сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки (раствор Б). В мерную колбу вместимостью

100 мл помещают 5,0 мл раствора Б и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 266 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание изониазида в субстанции в пересчёте на безводное вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot (100 - W)} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца изониазида, мг;

W – содержание воды в субстанции, %;

P – содержание изониазида в стандартном образце изониазида, %.

2. Железа(II) сульфат

o-Фенантролина раствор 0,5 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г *o*-фенантролина сульфата, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Натрия ацетата раствор 2,5 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мл натрия ацетата раствора 10 % и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора А (количественное определение изониазида), прибавляют 1 мл натрия ацетата раствора 2,5 % и 2 мл *o*-фенантролина раствора 0,5 %, выдерживают 1 ч и доводят объём раствора водой до метки.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора Б, прибавляют 1 мл натрия ацетата раствора 2,5 % и 2 мл *o*-фенантролина раствора 0,5 %, выдерживают 1 ч и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл натрия ацетата раствора 2,5 % и 2 мл *o*-фенантролина раствора 0,5 %, выдерживают 1 ч и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 510 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание железа(II) сульфата в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 0,3873}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 2 \cdot (100 - W)} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 38,73}{A_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска железа(II) аммония сульфата, мг;

W – содержание воды в субстанции, %;

P – содержание железа(II) сульфата в железа(II) аммония сульфате, %;

0,3873 – поправочный коэффициент.

3. Изоникотиноилгидразина железа сульфат

Содержание изоникотиноилгидразина железа сульфата рассчитывают как сумму содержания изониазида и железа(II) сульфата.

Хранение. В защищённом от света месте.