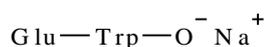


ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Оглуфанид натрия	ФС.2.1.0247.22
Оглуфанид	
Oglufanidum natricum	Взамен ВФС 42-3189-98

L-глутамил-L-триптофанат натрия



$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_5$

М.м. 355,34

Содержит не менее 92,0 % и не более 96,0 % оглуфанида $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или желтовато-белый кристаллический или аморфный порошок.

Растворимость. Растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе и спирте 96 %.

Подлинность

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика оглуфанида на хроматограмме раствора стандартного образца оглуфанида (раздел «Количественное определение»).

2. Качественная реакция. Субстанция должна давать характерную реакцию на натрий (Б) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. Раствор субстанции 0,1 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 5,0 до 7,0 (0,01 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

Буферный раствор. Растворяют 2,8 мл триэтиламина в 900 мл воды, доводят значение рН до $3,0 \pm 0,1$ фосфорной кислотой, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 150:850.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 53 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца оглуфанида (А). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца оглуфанида, прибавляют 0,3 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, 3 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца оглуфанида (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца оглуфанида (А) и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца примеси 1. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 18 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 1, прибавляют 50 мл воды, 0,5 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём

раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца оглуфанида (Б), 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца оглуфанида (А), 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объём раствора водой до метки.

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

Примечание.

Примесь 1: 5-оксопролил-L-триптофан, CAS 35937-24-7.

Хроматографические условия

Колонка	250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3,5-кратное от времени удерживания пика оглуфанида.

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

Относительное время удерживания соединений. Оглуфанид – 1 (около 6 мин); примесь 1 – около 2,58.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (R_S) между пиками оглуфанида и примеси 1 должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии пика* (A_S) оглуфанида и примеси 1 должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оглуфанида и примеси 1 должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (N), рассчитанная по пику оглуфанида и примеси 1, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

Содержание любой примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 40}$$

где S_1 – площадь пика примеси 1 или единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси 1 или оглуфанида на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска стандартного образца примеси 1 или оглуфанида, мг;

a_1 – навеска субстанции, мг;

P – содержание примеси 1 или оглуфанида в стандартном образце примеси 1 или оглуфанида, %.

Допустимое содержание примесей:

- примесь 1 – не более 0,9 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика оглуфанида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Вода. Не более 6,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,5 ЕЭ на 1 мкг оглуфанида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца оглуфанида. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца оглуфанида (А), полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца оглуфанида и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца оглуфанида:

- *фактор асимметрии пика (A_s)* оглуфанида должен быть не более 2,0;
- *относительное стандартное отклонение* площади пика оглуфанида должно быть не более 2,0 % (6 определений);
- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оглуфанида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание оглуфанида $C_{16}H_{19}N_3O_5$ в субстанции в процентах в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W) \cdot 1 \cdot 4 \cdot 10 \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 500}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика оглуфанида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика оглуфанида на хроматограмме раствора стандартного образца оглуфанида;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца оглуфанида, мг;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание оглуфанида в стандартном образце оглуфанида, %.

Хранение. В защищённом от света месте.

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