МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиамина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Тиамин** |  |  |
| **Thiamini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0188.18** |

|  |
| --- |
|  |

3-(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ий хлорида гидрохлорид (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C12H17ClN4OS·HCl | М.м. 337,27 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % тиамина гидрохлорида С12Н17ClN4OS·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, малорастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

**Подлинность**

1. *ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца тиамина гидрохлорида.

Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанцию и стандартный образец (в случае сравнения со спектром стандартного образца) раздельно растворяют в воде, упаривают досуха и вновь регистрируют спектры полученных образцов.

*2. Спектрофотометрия.* Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора субстанции в воде в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 237 нм и 262 нм.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,25 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y7 или GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН**. От 2,7 до 3,4 (2,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,764 г натрия гексансульфоната, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 3,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,35 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 15 мл уксусной кислоты раствора 5 % и доводят объём раствора до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают содержимое флакона стандартного образца тиамина, содержащий примеси А, В, С и растворяют в 1 мл уксусной кислоты раствора 0,75 %.

*Раствор сравнения*.В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл приготовленного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: (3-(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил-4-метил-5-[(2-сульфонатоокси)этил]-1,3-тиазол-3-ий) CAS 2380-61-2.

Примесь В: (3-(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил-5-(2-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-3-ий хлорид) CAS 7770-93-6.

Примесь С: (3-(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил-4-метил-5-(2-хлорэтил]-1,3-тиазол-3-ий хлорид) CAS 13471-78-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл;Режим хроматограф |

Режим хроматографирования

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 - 2 | 90 | 10 |
| 2 - 27 | 90 - 70 | 10 - 30 |
| 27 - 35 | 70 - 50 | 30 - 50 |
| 35 - 42 | 50 | 50 |

Хроматографируют раствор для пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания (относительно тиамина, время удерживание тиамина около 30 мин);. примеси А около 0,3; примеси В около 0,9; примеси С около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(R)* между пиками примеси В и тиамина должно быть не менее 3,0, между примесью С и тиамином – не менее 2,0;

На хроматограмме раствора сравнения

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиамина, должна составлять не менее 1500  теоретических тарелок.

Допустимое содержание примесей

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси, отличающегося от основного не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения не более 0,4 %;

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения более чем в 2,5 раза (не более 1,0 %).

Не учитываются пики, составляющие менее чем 0,125 от величины основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее чем 0,05 %).

**Сульфаты.** Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 50 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 1000 раз для ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.

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

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

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и сразу титруют при интенсивном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты. Титрование выполняют в течение 2 мин.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,86 мг тиамина гидрохлорида С12Н17ClN4OS·HCl.

**Хранение.** В неметаллической таре, предохраняющей от действия света.

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