МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аминофиллин** |  | **ФС.2.1.0053** |
| **Аминофиллин** |  |  |
| **Aminophyllinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0053.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (C7H8N4O2)2·C2H8N2 | М.м. 420,43 |
| [317-34-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,3-Ди­ме­тил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион—этан-1,2-диамин (2:1).

Cодержит не менее 84,0 % и не более 87,4 % теофиллина C7H8N4O2 и не менее 13,5 % и не более 15,0 % этилендиамина C2H8N2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический, иногда гранулярный порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает диоксид углерода в результате чего уменьшается растворимость.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Растворим в воде (раствор при поглощении диоксида углерода мутнеет), очень мало растворим спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды, прибавляют по каплям при перемешивании 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой, высушивают при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы и используют в испытаниях 1 и 2.

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца теофиллина.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 270 нм.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг субстанции, растворяют в 30 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 3 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,2 мл меди(II) сульфата раствора 10 %. Должно появиться яркое фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 270 до 274 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 105 °С до постоянной массы.

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды, свободной от диоксида углерода, приготовленный в закрытой ёмкости, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»). Испытание проводят сразу после приготовления раствора.

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 8,0 до 9,5 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Допускается нагрев на водяной бане до 50 °С и использование ультразвуковой ванны до полного растворения субстанции.

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

*Раствор натрия ацетата.* Готовят 1,36 г/л раствора натрия ацетата, содержащего уксусной кислоты 0,5 %.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—раствор натрия ацетата 70:930.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для**проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг стандартного образца теобромина в ПФ, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и разбавляют ПФ до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 10,0 мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 7 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания теофиллина. |

Хроматографируют раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Теофиллин – 1 (около 6 мин); теобромин – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками теобромина и теофиллина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика теофиллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать площадь пика теофиллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика теофиллина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.**Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение приводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа»).

***1.****Этилендиамин*

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления зелёного окрашивания (индикатор – 0,1 мл бромкрезолового зелёного раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует3,005 мг этилендиамина C2H8N2*.*

***2.****Теофиллин*

Высушивают 0,2 г (точная навеска) субстанции при температуре 135±5 °С до исчезновения запаха аминов (около 3,5 ч). Остаток растворяют при нагревании в 100 мл воды, раствор кипятят 1 мин, охлаждают, прибавляют 20 мл серебра нитрата раствора 0,1 М и титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М до появлениясинего окрашивания (индикатор – 1,0 мл бромтимолового синего раствора 0,1 % спиртового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг теофиллина C7H8N4O2.

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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