МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бензобарбитал** |  | **ФС.2.1.0633** |
| **Бензобарбитал** |  |  |
| **Benzobarbitalum** |  | **Взамен ГФ X, ст. 92,****ФС 42-2417-93** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H16N2O4 | М.м. 336,34 |
| [744-80-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(5*RS*)-1-Бензоил-5-фенил-5-этилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % бензобарбитала C19H16N2O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

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

ИДЕТИФИКАЦИЯ

*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 бензобарбитала.

*2.**Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 20 мл спирта 95 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл спирта 95 %, прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм (в кювете толщиной 1 см) должен иметь максимум при 257 нм и минимум при 230 нм.

*3.* *Качественная реакция*. Растворяют 0,05 г субстанции при нагревании на водяной бане в 2 мл спирта 95 %, прибавляют 50 мкл кальция хлорида раствора 20 %, 0,1 мл кобальта нитрата раствора 5 % и 0,1 мл натрия гидроксида раствора 10 %; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 134 до 137 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М должен быть прозрачным или не должен превышать эталон сравнения I (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 3,43 г натрия ацетата в 950 мл воды, доводят значение рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—метанол 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мг фармакопейного стандартного образца фенобарбитала (5-фенил-5-этилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион [50-06-6]), растворяют в 10 мл ацетонитрила, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 249 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–9 | 40 | 60 |
| 9–22 | 40 → 15 | 60 → 85 |
| 22–27 | 15 → 40 | 85 → 60 |
| 27–28 | 40 | 60 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Бензобарбитал – 1 (около 5 мин); фенобарбитал – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме cтандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками бензобарбитала и фенобарбитала должно быть не менее 5,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* бензобарбитала и фенобарбитала должен быть не более 2,0 для каждого;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков бензобарбитала и фенобарбитала должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание фенобарбитала в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фенобарбитала на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фенобарбитала на хроматограмме стандартного раствора;  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца фенобарбитала, мг; |
|  | *P* | – | содержание фенобарбитала в фармакопейном стандартном образце фенобарбитала, %. |

Содержание каждой неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{S\_{1}∙a\_{1}∙50∙5∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙25∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бензобарбитала на хроматограмме стандартного раствора;  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг.  |

*Допустимое содержание примесей*:

- фенобарбитала − не более 0,4 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика бензобарбитала на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,025 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Хлориды. Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). Для определения 1 г субстанции встряхивают с 25 мл горячей воды в течение 3 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 10 мл спирта 95 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания (индикатор – 0,1 мл тимолового синего раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,63 мг бензобарбитала C19H16N2O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.