МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Йопромид** |  | **ФС.2.1.0605** |
| **Йопромид** |  |  |
| **Iopromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C18H24I3N3O8 | М.м. 791,11 |
| [73334-07-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*1*,N*3-Бис[(2*RS*)-2,3-дигидроксипропил]-2,4,6-трииод-*N*1-метил-5-(2-метоксиацетамидо)бензол-1,3-дикарбоксамид.

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,5 % йопромида C18H24I3N3O8 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до светло-жёлтого цвета порошок.

\*Смесь диастереоизомеров и атропоизомеров.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и диметилсульфоксиде, практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 йопромида.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 16,5 г субстанции в 20 мл воды, свободной от диоксида углерода, приготовленный при нагревании на водяной бане при температуре не выше 70 °С, после охлаждения должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B6, BY6, или Y6, (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,2 до 6,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Примесь А и первичные ароматичные амины****.* Не более 0,01 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы защищают от действия света, все временные параметры являются критическими для результатов испытания. Испытуемый и контрольный растворы и раствор стандартного образца примеси А йопромида должны обрабатываться параллельно.

*Раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида.* Растворяют 10 мг нафтилэтилендиамина дигидрохлорида в смеси 3,0 мл воды и 7,0 мл пропиленгликоля.

*Раствор сульфаминовой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 80,0 г сульфаминовой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 20 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А йопромида*. Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца примеси А йопромида (5-амино-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииод-*N*1-метилбензол-1,3-дикарбоксамид [154361-51-0]) растворяют в 5,0 мл воды. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и прибавляют 18,0 мл воды.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мл воды.

Испытуемый раствор, раствор стандартного образца примеси А йопромида и раствор сравнения охлаждают на ледяной бане в течение 5 мин. К каждому раствору прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты 25 % и охлаждают на ледяной бане в течение 5 мин. К растворам прибавляют по 1,0 мл натрия нитрита раствора 2 %, встряхивают, охлаждают на ледяной бане в течение 5 мин, прибавляют 0,5 мл раствора сульфаминовой кислоты и встряхивают в течение 5 мин периодически, открывая колбы для выхода выделяющегося газа. К каждому раствору прибавляют по 1,0 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида, встряхивают, охлаждают до комнатной температуры, выдерживают в течение 10 мин и доводят объёмы растворов водой до метки. Растворы дегазируют на ультразвуковой бане в течение 1 мин.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца примеси А йопромида на спектрофотометре при длине волны 495 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения не позднее чем через 5 мин после приготовления.

Испытание действительно, если поглощение раствора стандартного образца примеси А йопромида не менее 0,08.

Поглощение испытуемого раствора не должно превышать поглощение раствора стандартного образца примеси A йопромида.

***2. Примесь В.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* Вода—Метанол 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ).* Хлороформ—метанол—вода 6:59:900. К смеси 6 г хлороформа и 59 г метанола прибавляют небольшими порциями 900 мл воды и перемешивают до получения гомогенного раствора (в течение не менее 2 ч).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 40 мг фармакопейного стандартного образца йопромида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь В: 5-ацетамидо-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииод-*N*1-метилбензол-1,3-дикарбоксамид [76350-28-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Изомер *Z*2йопромида – 1 (около 34 мин); изомер Y1 примеси В – около 0,28; изомер Y2 примеси В – около 0,31.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков изомеров Y1, Y2 примеси В используют хроматограмму растворадля проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу йопромида.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны быть видны 2 пика изомеровпримеси В.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков изомеров Y1 и Y2 примеси В не должна превышать сумму площадей 2 основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

***3. Другие примеси****.* Определение проводят методом ТСХ(ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Растворитель*. Метанол—вода 50:50.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,70 г железа хлорида гексагидрата, растворяют в хлористоводородной кислоте разведённой 7,3 % и доводят тем же растворителем до метки. Раствор хранят в холодильнике.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,50 г калия феррицианида, растворяют в небольшом количестве воды и доводят тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 г натрия арсенита, растворяют в 30 мл натрия гидроксида растворе 1 М при температуре 0 °С и прибавляют 65 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %. Раствор хранят в холодильнике.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают5,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают2,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца йопромида для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В и Е) в 50 мкл растворителя.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы, содержащей примеси В, С, D, F.* Растворяют содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом йопромида для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, С, D, F) в 50 мкл растворителя.

*Реактив для детектирования.* Раствор В—раствор Б—раствор А 1:5:5. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Примечание

Примесь В: 5-ацетамидо-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииод-*N*1-метилбензол-1,3-дикарбоксамид [76350-28-2].

Примесь С: 5-(2-гидроксиацетамидо)-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииод-*N*1-метилбензол-1,3-дикарбоксамид [154361-52-1].

Примесь D: 5-[*N*-(2-гидрокси-3-{3-[(2,3-дигидроксипропил)(метил)карбамоил]-2,4,6-трииод-5-(2-метоксиацетамидо)бензамидо}пропил)-2-метоксиацетамидо]-*N*1,*N*3-бис(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииод-*N*1-метилбензол-1,3-дикарбоксамид [154361-55-4].

Примесь Е: (2-гидрокси-3-{3-[(2,3-дигидроксипропил)карбамоил]-2,4,6-трииод-*N*-метил-5-(2-метоксиацетамидо)бензамидо}пропил){3-[(2,3-дигидроксипропил)карбамоил]-2,4,6-трииод-5-(3-метокси-2-оксопропил)бензоат} [154397-78-1].

Примесь F: *N*1-{[2-(гидроксиметил)-2-метил-1,3-диоксолан-4-ил]метил}-*N*3-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииод-*N*1-метил-5-(2-метоксиацетамидо)бензол-1,3-дикарбоксамид [154361-54-3].

*Методика 1*

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор 13,5 М—вода—диоксан 4:15:85.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения Б (1 мкг), раствора сравнения Г (0,2 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы, (содержащей примеси В и Е). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 30 мин, выдерживают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 2–5 мин до появления основных зон адсорбции жёлтого цвета, опрыскивают реактивом для детектирования и немедленно просматривают при видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (содержащей примеси В и Е) должны обнаруживаться 3 раздельные зоны адсорбции в следующей последовательностями по возрастанию R*f*: примесь В, йопромид, примесь Е.

*Фактор удерживания соединений* (R*f*). Йопромид – около 0,34; примесь В – около 0,26; примесь Е – около 0,41.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси Е по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,10 %).

Зону адсорбции примеси В не учитывают.

*Методика 2*

*Подвижная фаза (ПФ*). Муравьиная кислота безводная—вода—метанол—хлороформ 2:6:32:62.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения А (2 мкг), раствора сравнения Б (1 мкг), раствора сравнения В (0,4 мкг), раствора сравнения Г (0,2 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы, содержащей примеси В, С, D, F. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 30 мин и немедленно просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Затем пластинку помещают на 30 мин в камеру, насыщенную парами аммиака, сушат в струе воздуха в течение 10 мин, выдерживают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 2–5 мин до появления основных зон адсорбции жёлтого цвета, опрыскивают реактивом для детектирования и немедленно просматривают при видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, содержащей примеси В, С, D, F, должны обнаруживаться 5 раздельных зон адсорбции в следующей последовательностями по возрастанию R*f*: примесь С, примесь D, примесь В, йопромид, примесь F.

*Фактор удерживания соединений* (R*f*)*.* Йопромид – около 0,43; примесь С – около 0,23; примесь D – около 0,29; примесь В – около 0,36; примесь F – около 0,71.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси D по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси С по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси F по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %).

Любая другая зона адсорбции по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,10 %).

Зону адсорбции примеси В не учитывают.

**Изомерный состав.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

Суммарное содержание изомеров *E*1 и *Z*1 йопромида (*X*1) и изомеров *E*2 и *Z*2 йопромида (*X*2) в субстанции в процентах вычисляют по формулам:





|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *SE*1 | – | площадь пика изомера *E*1 йопромида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SZ*1 | – | площадь пика изомера *Z*1 йопромида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SE*2 | – | площадь пика изомера *E*2 йопромида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SZ*2 | – | площадь пика изомера *Z*2 йопромида на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание изомеров:*

- суммарное содержание изомеров *E*1 и *Z*1 от 40,0 % до 51,0 %;

- суммарное содержание изомеров *E*2 и *Z*2 от 49,0 % до 60,0 %.

**Йод**. Около 2,0 г субстанции помещают в пробирку с притёртой пробкой, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 2 мл серной кислоты разведённой 9,8 %, 2 мл толуола и встряхивают. Слой толуола должен оставаться бесцветным.

**Йодиды.** Не более 0,0002 %. Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

*Испытуемый раствор.* Растворяют 10,0 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, доводят рН раствора до 3–4, прибавляя 0,15 мл серной кислоты раствора 0,05 М. Полученный раствор титруют потенциометрически 0,001 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»), с использованием серебряного электрода в качестве индикаторного и хлорсеребряного электрода сравнения.

На титрование должно израсходоваться не более 0,15 мл 0,001 М раствора серебра нитрата.

**Вода**. Не более 1,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,0 ЕЭ на 1 г йопромида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь В» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца йопромида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 40 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца йопромида, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации изомеров*. В герметичной ёмкости нагревают 2 мл раствора стандартного образца йопромида при температуре 120 °С в течение 15 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца йопромида, раствор для идентификации изомеров и испытуемый раствор.

*Идентификация изомеров*. Два основных пика на хроматограмме раствора стандартного образца йопромида принадлежат изомерам *Z*1 и *Z*2 йопромида. Два пика, которые на хроматограмме раствора для идентификации пиков имеют больший размер, чем на хроматограмме раствора стандартного образца йопромида, принадлежат изомерам *E*1 и *E*2 йопромида.

*Относительное время удерживания соединений.* Изомерйопромида *Z*2 (около 34 мин); йопромида изомер *E*1 – около 0,70; йопромида изомер *E*2 – около 0,75; йопромида изомер *Z*1 –около 0,85.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца йопромида *разрешение (Rs)* между пикамиизомеров *Z*1 и *Z*2 йопромида на хроматограмме должно быть не менее 2,0.

Содержание йопромида С18Н24I3N3O8 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | сумма площадей пиков изомеров *E*1, *E*2, *Z*1, и *Z*2 йопромида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | сумма площадей пиков изомеров *E*1, *E*2, *Z*1, и *Z*2 йопромида на хроматограмме раствора стандартного образца йопромида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца йопромида, мг; |
|  | *P* | – | содержание йопромида в фармакопейном стандартном образце йопромида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.