МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Левотироксин натрия гидрат** |  | **ФС.2.1.0443** |
| **Левотироксин натрия** |  |  |
| **Levothyroxinum natricum hydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H10I4NNaO4·*x*H2O | М.м. 798,9 (безводный) |
| [25416-65-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-2-Амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дииодфенокси)-3,5-дииодфенил]пропаноат натрия гидрат.

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % левотироксина натрия C15H10I4NNaO4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Содержит переменное количество воды.

СВОЙСТВА

**Описание**. Почти белый или слегка коричневато-жёлтый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Мало растворим в спирте 96 %, очень мало или практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот и щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). 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 левотироксина натрия.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика левотироксина на хроматограмме раствора стандартного образца левотироксина натрия (раздел «Количественное определение»).

*3.* *Качественная реакция*. К 0,2 г субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты разведённой 9,8 %, нагревают на водяной бане и, с осторожностью, продолжают нагревать на открытом пламени, повышая температуру до 600±50 °С. Нагревание продолжают до исчезновения частиц чёрного цвета. Полученный после сжигания остаток растворяют в 2,0 мл воды; полученный раствор должен давать характерную реакцию на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +16 до +20 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 23 мл слегка кипящей смеси хлористоводородной кислоты раствор 1 М—спирт 96 % 1:4, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Удельное вращение», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 900 мл воды, прибавляют 1,97 г фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 1,97 г фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Растворитель.* ПФА—спирт 96 % 25:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца левотироксина натрия и 2,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца левотироксина, содержащего примеси F и G, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*S*)-2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3-иодфенокси)-3,5-дииодфенил]пропановая кислота [6893-02-3].

Примесь F: (2*S*)-2-амино-3-{4-[4-(4-гидрокси-3,5-дииодфенокси)-3,5-дииодфенокси]-3,5-дииодфенил}пропановая кислота [911661-90-0].

Примесь G: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 70 | 30 |
| 10–40 | 70 → 20 | 30 → 80 |
| 40–50 | 20 | 80 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор А, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Левотироксин – 1 (около 11 мин); примесь А – около 0,5; примесь F – около 2,0; примесь G – около 2,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора А. Для идентификации пиков примесей F и G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

На хроматограмме стандартного раствора А:

*- разрешение (RS)* между пиками примеси А и левотироксина должно быть не менее 5,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* левотироксина и примеси А должен быть не более 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора А (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать пятикратную площадь пика левотироксина на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси G не должна превышать трёхкратную площадь пика левотироксина на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь пика левотироксина на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,2 %);

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика левотироксина на хроматограмме стандартного раствора Б (менее 0,05 %).

**Вода**. От 6,0 % до 12,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца левотироксина натрия.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца левотироксина натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца левотироксина натрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца левотироксина натрия *фактор асимметрии пика (AS)* левотироксина должен быть не более 1,5.

Содержание левотироксина натрия C15H10I4NNaO4 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙50∙25∙100∙P }{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙25∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика левотироксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика левотироксина на хроматограмме раствора стандартного образца левотироксина натрия; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца левотироксина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание левотироксина натрия в фармакопейном стандартном образце левотироксина натрия, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %.  |

ХРАНЕНИЕ

В сухом, защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\*Приводится для информации.