**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мебендазол** |  | **ФС.2.1.0453** |
| **Мебендазол** |  |  |
| **Mebendazolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H13N3O3 | М.м. 295,29 |
| [31431-39-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил[*N*-(5-бензоил-1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат].

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % мебендазола C16H13N3O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в муравьиной кислоте, очень мало растворим в ацетоне и хлороформе, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

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 мебендазола.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 190 до 380 нм должен иметь максимум при 312 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельный показатель поглощения.** От 485 до 505 при длине волны 312 нм в пересчёте на сухое вещество (0,001 % раствор субстанции, полученный в испытании «Подлинность. Спектрофотометрия», ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Аммония ацетата раствор 0,75 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Диметилформамид.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мебендазола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца мебендазола, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца мебендазола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца мебендазола, содержащего примеси A, B, C, D, E, F и G, для проверки пригодности хроматографической системы, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца мебендазола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2-Амино-1*H*-бензимидазол-5-ил)(фенил)метанон [52329-60-9].

Примесь B: 5-Бензоил-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он [21472-33-3].

Примесь C: (2-Амино-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил)(фенил)метанон [66066-76-0].

Примесь D: Метил[*N*-(5-бензоил-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат] [132119-11-0].

Примесь E: Этил[*N*-(5-бензоил-1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат] [31430-19-0].

Примесь F: Метил{*N*-[5-(4-метилбензоил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]карбамат} [31545-31-0].

Примесь G: *N*,*N'*-Бис(5-бензоил-1*H*-бензимидазол-2-ил)мочевина [129165-82-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 80 → 70 | 20 → 30 |
| 15–20 | 70 → 10 | 30 → 90 |
| 20–25 | 10 | 90 |
| 25–26 | 10 → 80 | 90 → 20 |
| 26–30 | 80 | 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мебендазол – 1 (около 13 мин); примесь А – около 0,4; примесь B – около 0,5; примесь C – около 0,67; примесь D – около 1,1; примесь Е – около 1,3; примесь F – около 1,4; примесь G – около 1,6.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C, D, E, 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 пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками мебендазола и примеси D должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножают на 1,41.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси G не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей А, В, С, D, Е и F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца мебендазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание мебендазола в фармакопейном стандартном образце мебендазола, %. |

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 мебендазола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца мебендазола, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца мебендазола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мебендазола *фактор асимметрии* пика (*AS*) мебендазола должен быть не более 2,0.

Содержание мебендазола C16H13N3O3 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика мебендазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика мебендазола на хроматограмме раствора стандартного образца мебендазола; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца мебендазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание мебендазола в фармакопейном стандартном образце мебендазола, %. |
|  | *W* | – | Потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте, в герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.