МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метилтиониния хлорид** |  | **ФС.2.1.0132** |
| **Метилтиониния хлорид** |  |  |
| **Methylthioninii chloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0132.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H18ClN3S·nH2O | М.м. 319,85 (безводный) |
| [122965-43-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3,7-Бис(диметиламино)-5λ4-фенотиазин-5-ий хлорид гидрат.

Содержит не менее 93,0 % и не более 102,0 % метилтиониния хлорида C16H18ClN3S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Тёмно**-**зелёный или тёмно-синий кристаллический порошок или от тёмно-зелёного до тёмно-синего цвета с металлическим отблеском кристаллы. Водные растворы субстанции синего цвета.

\*Гигроскопичен.

Растворимость. Мало растворим в воде и спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Проводят определения 1 и 3–5 или 2–5.

*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 метилтиониния хлорида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоте разведённой 7,3 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 800 нм должен иметь максимумы при 255–260 нм, 285–290 нм, 670–680 нм и 740–750 нм.

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика метилтиониния на хроматограмме раствора стандартного образца метилтиониния хлорида (раздел «Родственные примеси)».

*4. Качественная реакция.* Растворяют кристаллик субстанции в серной кислоте разведённой 16 %. При прибавлении небольшими порциями цинковой пыли раствор должен обесцветиться; профильтрованная жидкость при стоянии на воздухе или при прибавлении водорода пероксида раствора разведённого должна вновь приобрести синюю окраску.

*5.* *Качественная реакция.* Прокаливают 50 мг субстанции с 0,5 г натрия карбоната безводного. Остаток охлаждают, растворяют в 10 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и фильтруют. Фильтрат без дальнейшего добавления азотной кислоты должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота 0,1 % (о/о).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Смесь растворителей.* Ацетонитрил—ПФА 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси растворителей, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин, и доводят объём раствора смесью растворителей метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10,0 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца метилтиониния для проверки пригодности системы, содержащего примесь А, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание

Примесь А: 3-(диметиламино)-3-(метиламино)-5λ4-фенотиазин-5-ий хлорид [531-55-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный с этиленовыми мостиками, гибридный,эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 246 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 80 | 20 |
| 5–25 | 80 → 30 | 20 → 70 |
| 25–32 | 30 | 70 |
| 32–35 | 30 → 80 | 70 → 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Метилтиониний – 1 (около 11 мин); примесь А – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу метилтиониния для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и метилтиониния должно быть не менее 3,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 5,0 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примеси А, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Не учитывают пики с площадью менее половины площади основного пика на хроматограмме растворасравнения Б (менее 0,05 %).

**Металлы.** Определение проводят методом АЭС (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия») в аргоновой плазме с использованием стандартной оптической системы или масс-спектрометра (кроме определения железа и хрома); в последнем случае в качестве внутреннего стандарта используют индий.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 4,0 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор индия 10 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора индия для атомной спектрометрии 1 мг/мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор 1 мкг/мл.* В мерные колбы вместимостью по 50 мл помещают по 1,0 мл стандартного раствора каждого определяемого металла для атомной спектрометрии с концентрацией 1,0 мг/мл и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.*В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют при перемешивании в 9 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора индия 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл стандартного раствора 1 мкг/мл, прибавляют 1,0 мл раствора индия 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора индия 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия определения*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Элемент | Оптическая детекция | Детекция по массе |
| сигнал, нм | фон 1, нм | фон 2, нм | изотоп |
| Алюминий | 396,15 | 396,05 | 396,25 | 27 |
| Железо | 238,20 | 238,27 | 238,14 | – |
| Кадмий | 214,44 | 214,37 | 214,51 | 114 |
| Марганец | 260,57 | 260,50 | 260,64 | 55 |
| Медь | 327,40 | 327,31 | 327,48 | 65 |
| Молибден | 202,03 | 202,02 | 202,04 | 95 |
| Никель | 231,60 | 231,54 | 231,66 | 60 |
| Олово | 190,00 | 189,90 | 190,10 | 118 |
| Ртуть | 253,70 | 253,60 | 253,80 | 200 |
| Свинец | 217,00 | 216,90 | 217,10 | 208 |
| Хром | 283,56 | 283,49 | 283,64 | – |
| Цинк | 213,86 | 213,80 | 213,91 | 66 |
| Индий | – | – | – | 115 |

Примечания

1. Для определения ртути необходим прибор с приставкой для генерации гидридов.

2. Определение олова и свинца методом стандартной оптической спектрометрии находится на границе чувствительности.

*Допустимое содержание примесей*

|  |  |
| --- | --- |
| Элемент | Максимальное содержание, ppm |
| Алюминий | 100 |
| Железо | 200 |
| Кадмий | 1 |
| Марганец | 10 |
| Медь | 300 |
| Молибден | 10 |
| Никель | 10 |
| Олово | 10 |
| Ртуть | 1 |
| Свинец | 10 |
| Хром | 100 |
| Цинк | 100 |

**Потеря в массе при высушивании.** Не менее 8,0 и не более 24,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,25 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции метилтиониния хлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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 метилтиониния хлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг фармакопейного стандартного образца метилтиониния хлорида, растворяют в смеси растворителей и доводят объём той же смесью до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца метилтиониния хлорида.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца метилтиониния хлорида *фактор асимметрии* *пика (AS)* метилтиониния должен быть не более 3,0.

Содержание метилтиониния хлорида C16H18ClN3S в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика метилтиониния на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика метилтиониния на хроматограмме раствора стандартного образца метилтиониния хлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца метилтиониния хлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание метилтиониния хлорида в фармакопейном стандартном образце метилтиониния хлорида, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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