МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нифуроксазид** |  | **ФС.2.1.0529** |
| **Нифуроксазид** |  |  |
| **Nifuroxazidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H9N3О5 | М.м. 275,22 |
| [965-52-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(*Е*)-4-Гидрокси-*Nʹ*-[(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]бензогидразид.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % нифуроксазида C12H9N3О5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

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

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 нифуроксазида.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельный показатель поглощения.** От 940 до 1000 в максимуме поглощения при длине волны 367 нм в пересчёте на сухое вещество (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 10 мл этиленгликоля монометилового эфира и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. Раствор защищают от действия света.

**Родственные примеси**

***1. Примесь А.*** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы готовят в посуде из тёмного стекла и используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 1 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,5 мл испытуемого раствора А, прибавляют 50 мл воды, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают, выдерживают в течение 15 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора А, прибавляют 5 мл раствора стандартного образца примеси А, доводят объём раствора до метки, перемешивают, выдерживают в течение 15 мин и фильтруют.

В две конические колбы помещают по 10 мл испытуемого раствора Б и стандартного раствора, прибавляют в каждую колбу 0,5 мл реактива Фолина-Чокальтеу и 10 мл натрия карбоната раствора 1 М, перемешивают и выдерживают в течение 1 ч.

Оптическая плотность испытуемого раствора Б, измеренная при длине волны 750 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать оптическую плотность стандартного раствора.

Примечание

Примесь А: 4-гидроксибензогидразид [5351-23-5].

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,05 %.

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

Все растворы готовят в посуде из тёмного стекла и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Тетрагидрофуран—вода 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор выдерживают в течение 1 ч в освещённом месте (раствор содержит примесь E).

Примечание

Примесь В: метилпарагидроксибензоат [99-76-3].

Примесь С: [(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]диацетат [92-55-7].

Примесь D (5-нитрофурфуралазин): (*E,E*)*-N,N*ʹ-бис[(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]гидразин [112537-96-9].

Примесь Е: (*Z*)-4-гидрокси-*N*ʹ-[(5-нитрофуран-2-ил)метилиден]бензогидразид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 67 | 33 |
| 10–30 | 67 → 43 | 33 → 57 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Нифуроксазид – 1 (около 8 мин); примесь А (кето-енольные таутомеры) – около 0,36 и 0,39; примесь Е – около 0,9; примесь В – около 1,2; примесь С – около 2,6; примесь D – около 3,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси В используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора стандартного образца примеси В. Для идентификации пиков примесей Е, С и D используют относительное время удерживания соединений.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и нифуроксазида должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси Е не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей В, С и D не должна превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,3 %) и площадь только одного такого пика может превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца метилпарагидроксибензоата (0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей (кроме примеси Е) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца метилпарагидроксибензоата (не более 0,5 %).

Не учитывают пик примеси А и пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца метилпарагидроксибензоата (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции в течение 3 часов при температуре 102,5±2,5 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 30 мл диметилформамида (при необходимости нагревают), прибавляют 20 мл воды, перемешивают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 27,52 мг нифуроксазида C12H9N3О5.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.