**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Парацетамол** |  | **ФС.2.1.0154** |
| **Парацетамол** |  |  |
| **Paracetamolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0154.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H9NO2 | М.м. 151,16 |
| [103-90-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-(4-Гидроксифенил)ацетамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % парацетамола C8H9NO2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в ацетоне, умеренно растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 парацетамола.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора, снятый сразу после приготовления раствора, в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 249 нм. Удельный показатель поглащения в максимуме должен быть от 860 до 980.

*3. Качественная реакция.* Встряхивают 0,1 г субстанции с 10 мл воды и прибавляют 0,5 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 168 до 172 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**рН раствора**. От 5,4 до 6,6 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор тетрабутиламмония гидроксида.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 4,6 г тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 %, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель*. Динатрия гидрофосфата раствор 0,1 М—натрия гидрофосфата раствор 0,05 М 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Раствор тетрабутиламмония гидроксида—растворитель 500:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 2,5 мл раствора тетрабутиламмония гидроксида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 млпомещают 50 мг (точная навеска) субстанции, 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси K и 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси J, растворяют в метаноле и доводят объём тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь J (хлорацетанилид): *N*-(4-хлорфенил) ацетамид [539-03-7].

Примесь K: 4-аминофенол [123-30-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 245 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 12-кратное от времени удерживания парацетамола. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Парацетамол – 1,0 (около 4 мин); примесь K– около 0,8; примесь J – около 7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* *(RS)* между пиками примеси K и парацетамола должно быть не менее 4,0;

- *отношение сигнал/шум* для пика примеси J должно быть не менее 50.

Содержание примеси K и J в субстанции в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙250}$, |  |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси K или J на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси K или J на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси K или J, мг. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*Y*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $Y=\frac{S\_{1}∙a\_{1}∙1∙5∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙50∙100∙10}$, |  |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика парацетамола на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь K – не более 0,005 %;

- примесь J – не более 0,001 %;

- любая другая примесь – не более 0,05 %;

- сумма примесей – не более 0,1 %.

Не учитывают пики примесей, кроме примесей J и K, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,01 %).

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

**Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). Встряхивают 0,5 г субстанции с 25 мл воды в течение 2 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты».

**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 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Кипятят 0,25 г (точная навеска) субстанции с обратным холодильником с 10 мл серной кислоты раствора 50 % в течение 1 ч. Холодильник промывают 30 мл воды, объём раствора доводят водой до 80 мл, прибавляют 1,0 г калия бромида и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита (ОФС «Нитритометрия»). Конечную точку титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 15,12 мг парацетамола C8H9NO2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанций, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.