МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пентоксифиллин** |  | **ФС.2.1.0155** |
| **Пентоксифиллин** |  |  |
| **Pentoxifyllinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0155.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C13H18N4O3 | М.м. 278,31 |
|  |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3,7-Диметил-1-(5-оксогексил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пентоксифиллина C13H18N4O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

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 пентоксифиллина.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,015 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 320 нм (в кювете толщиной 1 см) должен иметь максимум при 274 нм, минимум при 246 нм и плечо в интервале от 226 до 235 нм.

*3. Качественная реакция.* К 50 мг субстанции прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и выпаривают на водяной бане досуха. Образовавшийся желтовато-красный остаток охлаждают и прибавляют к нему 0,1 мл аммиака раствора разведённого 3,4 %. Окраска остатка должна измениться на фиолетово-красную.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 103 до 107 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при температуре 80 °С в течение 2 ч.

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным. (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** 5 мл 2 % раствора субстанции в воде должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность.** К 8 мл 5 % раствора субстанции в воде прибавляют 50 мкл раствора бромтимолового синего 0,05 %. Раствор должен окраситься в зелёный или жёлтый цвет. Окраска должна измениться на синюю при прибавления не более 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 5,44 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Смесь растворителей.* 250 мл раствора калия дигидрофосфата смешивают с 250 мл метанола.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—раствор калия дигидрофосфата 300:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—раствор калия дигидрофосфата 700:300.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают10 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мг примеси C и 2,0 мг примеси F, растворяют в 3,0 мл смеси растворителей, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают5,0 мг примеси А, 5,0 мг примеси C и 5,0 мг примеси F, растворяют в 3,0 мл смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. В мерную колбу объёмом 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание

Примесь А (теобромин): 3,7-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион [83-67-0].

Примесь C (теофиллин): 1,3-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион [58-55-9].

Примесь F (кофеин): 1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион [58-08-2].

Примесь J: 1,1ʹ-[(5*E*)-5-метил-7-оксоундец-5-ен-1,11-диил]бис(3,7-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион [874747-30-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пентоксифиллина. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 85 | 15 |
| 6–13 | 85 → 10 | 15 → 90 |
| 13–30 | 10 | 90 |
| 30–35 | 10 → 85 | 90 → 15 |
| 35–50 | 85 | 15 |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б, В и Г.

*Относительное время удерживания компонентов.* Пентоксифиллин – 1 (от 9 до 13 мин); примесь А – около 0,3; примесь C – около 0,4; примесь F – около 0,5; примесь J – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения В *разрешение (RS)* между пиками примеси C и примеси F должно быть не менее 4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, С и F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Г (не более 0,1 %);

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика пентоксифиллина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,02 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 60 °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», в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 2.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 1,0 г субстанции в 25 мл воды и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 5 мл воды.

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,16 ЕЭ/мг (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 5 мл уксусной кислоты безводной, добавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 27,83 мг пентоксифиллина C13H18N4O3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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