МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиридоксина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0159** |
| **Пиридоксин** |  |  |
| **Pyridoxini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0159.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H11NO3·HCl | М.м. 205,64 |
| [58-56-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,5-Бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ола гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пиридоксина гидрохлоридаC8H11NO3·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

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 пиридоксина гидрохлорида.

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

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Испытуемый раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 7,4 до метки.

Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум в интервале от 288 до 296 нм с удельным показателем поглощения от 425 до 445.

Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора В в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы в интервалах от 248 до 256 нм и от 320 до 327 нм с удельным показателем поглощения от 175 до 195 и от 345 до 365 соответственно.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 2,4 до 3,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А и 2,5 мг 4-Дезоксипиридоксина гидрохлорида (примесь В), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: 6-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-7-ол [5196-20-3].

Примесь В: 5-гидроксиметил-2,4-диметилпиридин-3-ол [61-67-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика пиридоксина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пиридоксин – 1 (около 12 мин), примесь А – около 1,7; примесь В – около 1,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика пиридоксина должно быть не менее 20;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пиридоксина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙1·1·100}{S\_{0}·100·10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика пиридоксинана хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 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 г (точная навеска) субстанции.

**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 3А или 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 0,4 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)»).

Во избежание перегрева реакционной среды, титрование проводят при постоянном перемешивании и прекращают немедленно после достижения конечной точки.

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (50 мкл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода окраски в изумрудно-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,56 мг пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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