МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Спиронолактон** |  | **ФС.2.1.0177** |
| **Спиронолактон** |  |  |
| **Spironolactonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0177.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C24H32O4S | М.м. 416,57 |
| [52-01-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2'*R*)-7α-(Ацетилсульфанил)-3',4'-дигидро-5'*H*-спиро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-3,5'-дион.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % спиронолактона C24H32O4S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или желтовато-белый порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в спирте 96 %, практически нерастворим 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 спиронолактона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 238 нм (раздел «Количественное определение»).

*3.* *Качественная реакция.* К 0,01 г субстанции прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 50 % и встряхивают. Раствор должен окраситься в оранжевый цвет с интенсивной желтовато-зелёной флуоресценцией. Осторожно нагревают раствор; окраска должна измениться с оранжевой на интенсивно красную и должен выделиться сероводород, вызывающий почернение свинцово-ацетатной бумаги. Прибавляют 10 мл воды; должно появиться зелёно-жёлтое окрашивание с флуоресценцией или должен выпасть осадок.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –41 до –46 ° в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**Меркаптосоединения.** Встряхивают 2,0 г субстанции с 20 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,01 М йода раствора и 0,1 мл крахмала раствора 0,1 % и перемешивают; должно появиться голубое окрашивание.

**Хром.** Не более 0,005 %.

*Раствор сравнения*. В цилиндр помещают 0,5 мл свежеприготовленного раствора калия бихромата (концентрация 28,3 мг/л), 10 мл воды и перемешивают. Прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 16 %, выдерживают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида.

Помещают 0,2 г субстанции в платиновый тигель, прибавляют 1,0 г калия карбоната и 0,3 г калия нитрата. Осторожно нагревают до расплавления и прокаливают при температуре от 600 до 650 °С до сгорания углерода. Полученный остаток охлаждают, растворяют при осторожном нагревании в 10 мл воды, фильтруют и доводят объём раствора водой до 20,0 мл. В цилиндр помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 г мочевины и затем серной кислоты разведённой 16 % до получения кислой реакции среды (по лакмусовой индикаторной бумаге). После прекращения газовыделения прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 16 %, выдерживают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида. Интенсивность окраски полученного раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения**.**

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы готовятся непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—тетрагидрофуран—вода 80:180:740.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 62,5 мг субстанции растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца канренона ((2'*R*)-7α-3',4'-дигидро-5'*H*-спиро[андрост-4,6-диен-17,2'-фуран]-3,5'-дион [976-71-6)]), растворяют в 1 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения В*. В мерную колбу объёмом 100 мл помещают 1 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы 1.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы 2.*В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 и 283 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют растворы для проверки пригодности хроматографической системы 1 (детектирование при 283 нм) и 2 (детектирование при 254 нм), растворы сравнения А (детектирование при 254 нм) и В (детектирование при 283 нм), а также испытуемый раствор (детектирование при 254 и 283 нм).

*Относительное время удерживания соединений.* Спиронолактон – 1 (около 30 мин); канренон – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы 1 *разрешение* *(RS)* между пиками канренона и спиронолактона должно быть не менее 1,4.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы 2 *отношение сигнал/шум* *(S/N)*для пика спиронолактона должно быть не менее 6.

На хроматограмме раствора сравнения А *относительное стандартное отклонение* площади пика спиронолактона должно быть не более 5 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика канренона не должна превышать 0,3 площади пика спиронолактона на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,3 площади пика спиронолактона на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- сумма площадей пиков примесей, определённых при двух волнах детектирования, должна быть не более 1,0 %.

**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.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,05 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 238 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание спиронолактона C24H32O4S в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A∙500 000}{470∙a∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *а* | − | навеска субстанции, г; |
|  | *470* | − | удельный показатель поглощения спиронолактона ($А\_{1см}^{1\%}$); |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.