М**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Теофиллин моногидрат** |  | **ФС.2.1.0184** |
| **Теофиллин** |  |  |
| **Theophyllinum monohydricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0184.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C7H8N4O2 H2O | М.м. 198,18 |
| [5967-84-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,3-Диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион моногидрат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % теофиллина C7H8N4O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в растворах щелочей, аммиака и в минеральных кислотах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, предварительно высушенной при температуре 100–105 °C, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца теофиллина.

*2. Качественная реакция.* К 10 мг субстанции прибавляют 1,0 мл калия гидроксида раствора 36 % и нагревают на водяной бане при 90 °С в течение 3 мин, затем добавляют 1,0 мл сульфаниловой кислоты раствора диазотированного; должно медленно появиться красное окрашивание.

*3. Качественная реакция.* К 50 мг субстанции прибавляют 0,1 мл водорода пероксида и 0,3 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %, выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смешивают с 0,1 мл раствора аммиака, должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 270 до 274 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 100–105 °С до постоянной массы.

**Прозрачность раствора**. Растворяют 0,5 г субстанции при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, охлаждают и доводят до 75 мл тем же растворителем, раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта 96 % должен окрашиваться в розовый цвет при прибавлении не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – натрия ацетата раствор 13,6 % в уксусной кислоте растворе 0,5 % 7:93.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают10 мг фармакопейного стандартного образца теобромина, растворяют в ПФ, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл полученного раствора, и доводят ПФ до метки.

Примечание

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

Примесь В: 3-метил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион [**1076-22-8]**.

Примесь С: *N*-(4-амино-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-татрагидропиримидин-5-ил)формамид [7597-60-6].

Примесь D: *N*-метил-5-(метиламино)-1*H*-имидазол-4-карбоксамид [6736-40-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильныйдля хроматографии, 7 мкм; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Теофиллин – 1 (около 6 мин); примесь С – около 0,3; примесь В – около 0,4; примесь D – около 0,5; примесь A – около 2,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения *разрешение (RS)* между пиками теобромина и теофиллина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей примеси А, В, С и D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1%);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 8,0 % и не более 9,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии 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 0,15 г (точная навеска) субстанции в 100 мл воды, прибавляют 20 мл серебра нитрата раствор 0,1 М, встряхивают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания (индикатор – 1 мл бромтимолового синего раствор 0,04 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1мл натрия гидроксида раствор 0,1 М соответствует 18,02 мг теофиллина C7H8N4O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.