**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиоктовая кислота** |  | **ФС.2.1.0482** |
| **Тиоктовая кислота** |  |  |
| **Acidum thiocticum** |  | **Взамен ФС 42-1918-94** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C8H14O2S2 | М.м. 206,33 |
| [1077-28-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-[(3*RS*)-1,2-Дитиолан-3-ил]пентановая кислота.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % тиоктовой кислоты C8H14O2S2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Кристаллический порошокили кристаллы от светло-жёлтого до жёлтого цвета со слабым характерным запахом.

**Растворимость.** Легко растворим в спирте 96 % и хлороформе, растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в воде. При растворении в хлороформе допускается лёгкая опалесценция.

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 тиоктовой кислоты.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция*. К 10 мг субстанции прибавляют 1 мл спирта 96 %, 0,5 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М, 10 мг натрия боргидрида или цинковой пыли и нагревают в течение 10 мин при 40 °С. Охлаждают, в случае использования цинковой пыли фильтруют, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, 0,2 мл калия феррицианида раствора 5 % и 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 58 до 63 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Родственные примеси**

***1. Примесь В.*** Определение проводят методом ТСХ(ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы защищают от света.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ*). Аммиака раствор концентрированный 25 %—вода—этилацетат—пропанол 5:10:40:40.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Растворяют 20 мг фармакопейного стандартного образца тиоктовой кислоты, содержащей примесь В (α-гидро-ω-гидроксиполи[сульфандиил(3-сульфанил-8-оксооктан-1,8-диил)]), в 1,0 мл диметилформамида (1 % раствор примеси В).

На линию старта пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (1 мкг) стандартного раствора. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат при температуре 50 °С в течение 20 мин, помещают в камеру, насыщенную парами йода, на 30 мин или до появления зон адсорбции и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции примеси В c Rf 0,0 и тиоктовой кислоты с Rf около 0,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси В, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции примеси В на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %).

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

Все растворы, содержащие тиоктовую кислоту, защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,7 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 80:410:510.

*Растворитель.* Растворяют 0,7 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,6. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора –24 ч.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тиоктовой кислоты для проверки пригодности системы, содержащего примесь А (5-[(4*RS*)-1,2,3-тритиан-4-ил]пентановая кислота [1204245-29-3]), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 4 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика тиоктовой кислоты. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тиоктовая кислота – 1 (около 6 мин); примесь А – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика тиоктовой кислоты должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение*(*RS*) между пиками тиоктовой кислоты и примеси А должно быть не менее 6,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) тиоктовой кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тиоктовой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиоктовой кислоты, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Меркаптопримеси.** Растворяют 0,5 г субстанции в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и титруют 0,1 М раствором йода до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 5 мл крахмала раствора 1 %). На титрование должно расходоваться не более 0,5 мл 0,1 М раствора йода.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 40 °С.

**Хлориды.** Не более 0,04 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 50 мг субстанции в 10 мл спирта 96 %.

**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 0,29 ЕЭ на 1 мг тиоктовой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания испытуемый раствор готовят одним из следующих способов:

1) 10 мг тиоктовой кислоты растворяют в 1 мл спирта 96 %;

2) 1 мг тиоктовой кислоты растворяют в 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.

Коррекцию рН испытуемого раствора осуществляют с помощью буферных растворов.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца тиоктовой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тиоктовой кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор хранят не более суток.

Хроматографируют раствор стандартного образца тиоктовой кислоты и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) тиоктовой кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тиоктовой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тиоктовой кислоты, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание тиоктовой кислоты C8H14O2S2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца тиоктовой кислоты; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца тиоктовой кислоты, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание тиоктовой кислоты в фармакопейном стандартном образце тиоктовой кислоты, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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