**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиопентал натрия** |  | **ФС.2.1.0483** |
| **Тиопентал** |  |  |
| **Thiopentalum natricum** |  | **Взамен ФС 42–2492–87** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C11H17N2NaO2S | М.м. 264,32 |
| [71-73-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,6-Диоксо-5-[(2*RS*)-пентан-2-ил]-5-этил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат натрия **(**содержит 1:6 (моль/моль) карбоната натрия).

Cодержит не менее 84,0 % и не более 87,0 % тиопентала C11H18N2O2S и не менее 10,2 % и не более 11,2 % натрия Na в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Желтовато-белый порошок.

\*Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр тиопентала, полученный в испытании «Температура плавления тиопентала», в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца тиопентала.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.*

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Аммиака раствор концентрированный25 %—спирт 96 %—метиленхлорид 5:15:80. В случае расслаивания смеси используют нижний слой.

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

*Раствор стандартного образца* *тиопентала*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 85 мг фармакопейного стандартного образца тиопентала, растворяют в 10 мл натрия гидроксида раствора 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца тиопентала (9 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 15 мин, помещают в предварительно насыщенную в течение 20 мин камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и сразу просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, степени подавления флуоресценции и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца тиопентала.

*3. Качественная реакция*. Взбалтывают 0,1 г субстанции с 2 мл спирта 96 %, прибавляют 1 каплю кальция хлорида раствора 20 %, 2 капли кобальта нитрата раствора 5 % и 2 капли натрия гидроксида раствора 20 %; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

*4. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерные реакции А и Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления тиопентала.** От 158 до 162 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Растворяют 5,0 г субстанции в 50 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 10 %, происходит выделение пузырьков. Раствор взбалтывают с 20 мл 1,1-диметилэтилового эфира, отделяют эфирный слой, промывают его 10 мл воды, сушат над натрия сульфатом безводным и фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха, и остаток сушат при температуре от 100 до 105 °C. Определяют температуру плавления выделенного осадка.

**Прозрачность раствора**. Раствор 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 GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора**. От 10,2 до 11,2 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—фосфорная кислота разведённая 0,1 % 350:650.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца смеси примесей тиопентала, содержащего примеси A, B, C и D, в 1 мл испытуемого раствора.

Примечание

Примесь A: 5-[(2*RS*)-пентан-2-ил]-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4,6(1*H*,5*H*)-дион [29639-67-6].

Примесь B: 5-[(2*RS*)-пентан-2-ил]-5-этилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-дион [76-74-4].

Примесь C: 5-(пентан-2-ил)-2-тиоксо-5-этил-2,3-дигидропиримидин-4,6(1*H*,5*H*)-дион [87171-21-9].

Примесь D: 2-(карбамотиоилкарбамоил)-3-метил-2-этилгексановая кислота [93227-84-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика тиопентала натрия. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Тиопентал натрия – 1 (около 20 мин); примесь A – около 0,3; примесь B – около 0,4; примесь C – около 0,9; примесь D – около 1,3.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу смеси примесей тиопентала, содержащего примеси A, B, C и D.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примесей A и B должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси С и тиопентала должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси B умножается на 1,5.

*Допустимое содержание примесей*:

- площадь пика примеси C не должна более чем в 6 раз превышать площадь пика тиопентала на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

- площадь пика примеси B не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика тиопентала на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,6 площади пика тиопентала на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади пика тиопентала на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 10 раз превышать площадь пика тиопентала на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика тиопентала на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 2,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Высушивают 0,5 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 100–105 °С и остаточном давлении 0,4 кПа (3 мм. рт. ст.).

**Сульфаты**. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 8,3 % и, после прекращения выделения газов, фильтруют.

**Хлориды**. Не более 0,033 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 35 мл воды и 10 мл азотной кислоты раствора 16 %. Трижды экстрагируют с помощью 25 мл *трет-б*утилметилового эфира и отбрасывают верхний слой. Удаляют органический растворитель из нижнего слоя нагреванием на водяной бане.

**Тяжёлые металлы**.Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг тиопентала натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

***1. Тиопентал***

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 5 мл воды, прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 9,8 % и экстрагируют 4 раза по 10 мл хлороформа. Объединённые экстракты фильтруют, упаривают досуха, остаток растворяют в 30 мл предварительно нейтрализованного диметилформамида и немедленно титруют 0,1 Мраствором метилата лития до перехода жёлтой окраски в синюю (индикатор – 0,1 мл тимолового синего метанольного раствора 0,2 %). Предохраняют от действия атмосферного воздуха в течение титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора метилата лития соответствует 24,23 мг тиопентала C11H18N2O2S.

***2. Натрий***

Растворяют 0,4 г (точная навеска) субстанции в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода жёлтой окраски в красную (индикатор – 0,1 мл метилового красного спиртового раствора 0,1 %). Раствор кипятят в течение 2 мин и при необходимости дополнительно титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до красной окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора хлористоводородной кислоты соответствует 2,299 мг натрия Na.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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