МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенилбутазон** |  | **ФС.2.1.0198** |
| **Фенилбутазон** |  |  |
| **Phenylbutazonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0198.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C19H20N2O2 | М.м. 308,37 |
| [50-33-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенилбутазона C19H20N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в хлороформе и ацетоне, умеренно 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 фенилбутазона.

*2. Качественная реакция.* К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной и 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, нагревают смесь в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают, прибавляют 10 мл воды и фильтруют. Добавляют 3 мл натрия нитрита раствора 7 г/л, раствор приобретает жёлтую окраску. К 1,0 мл полученного раствора помещают раствор 10 мг β-нафтола в 5 мл натрия карбоната раствора 1 М. Образуется осадок от коричневато-красного до фиолетово-красного цвета.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 104 до 107 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Кислотность или щёлочность**. В колбу помещают 1 г субстанции, прибавляют 50 мл воды и нагревают полученную взвесь до кипения. Колбу укупоривают, содержимое при встряхивании охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, раствор должен быть бесцветным. Для изменения окраски раствора на розовую должно потребоваться не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Прибавляют 0,6 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 0,1 мл метилового красного раствора 0,05 %, окраска раствора должна измениться до оранжевой или красной.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 1,36 г натрия ацетата в 950 мл воды и доводят значение рН лимонной кислоты раствором 0,25 М до 5,2, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят до метки тем же растворителем.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца фенилбутазона примеси В и 5 мг 1,2-дифенилгидразина (примесь С), растворяют в ацетонитриле, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг бензидина (примесь Е), растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь A: (2*RS*)-2-[(1,2-дифенилгидразинил)карбонил]гексановая кислота [3583-64-0].

Примесь В: 4-бутил-4-гидрокси-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион [16860-43-8].

Примесь С: 1,2-дифенилгидразин [122-66-7].

Примесь D: 1,2-дифенилдиазен [103-33-3].

Примесь Е: [1,1'-бифенил]-4,4'-диамин [92-87-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический:  240 нм (примеси А, В, С и любые другие примеси);  280 нм (примесь Е); |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 70 | 30 |
| 10–20 | 70 → 40 | 30 → 60 |
| 20–35 | 40 | 60 |
| 35–40 | 40 → 70 | 60 → 30 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Фенилбутазон – 1 (около 13 мин); примесь Е – около 0,2; примесь А – около 0,5; примесь В – около 1,2; примесь С – около 1,3; примесь D – около 1,7.

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками фенилбутазона и примеси В должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии (АS)* фенилбутазона должен быть не более 2,0;

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножают на 0,55.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А и В не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика фенилбутазона на хроматограмме растворасравнения (не более 0,25 %);

- площадь пика примеси С не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика фенилбутазона на хроматограмме растворасравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,0005 %);

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

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

Не учитывают пики, кроме примеси Е, площадь которых менее 0,25 площади пика фенилбутазона на хроматограмме растворасравнения (кроме пика примеси Е) (менее 0,025 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 80±5 °С и остаточном давлении 30±10 мм рт. ст.

Хлориды. Не более 0,007 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 1 г субстанции в течение 5 мин с 30 мл горячей воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители**. В соответствии 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 0,5 г (точная навеска) субстанции в 25 мл ацетона, прибавляют 0,5 мл бромтимолового синего раствора 0,04 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания, устойчивого в течение 15 с.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,84 мгфенилбутазона C19H20N2O2.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.