**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенитоин гидрокарбонат натрия** |  | **ФС.2.1.0481** |
| **Фенитоин** |  |  |
| **Phenytoinum hydrogeni natrii carbonas** |  | **Взамен ФС 42-2045-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H12N2O2 | М.м. 252,27 |
| [57-41-0] |  |
| NaHCO3 | М.м. 84,01 |
| [144-55-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5,5-Дифенилимидазолидин-2,4-дион—гидрокарбонат натрия.

Субстанция представляет собой смесь фенитоина и натрия гидрокарбоната в соотношении 85:15.

Cодержит не менее 84,0 % и не более 86,0 % фенитоина C15H12N2O2 и не менее 14,0 % и не более 16,0 % натрия гидрокарбоната NaHCO3.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень мало растворим в спирте 95 %, практически нерастворим в воде.

\*Растворим в 1 % растворах щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 230 нм должен иметь максимум при 217 нм.

В качестве раствора сравнения используют натрия гидроксида раствор 0,1 М.

*2. Качественная реакция.* Взбалтывают 0,1 г субстанции с 10 мл ацетона в течение 2 мин. Нерастворившийся осадок отфильтровывают и оставляют для определения натрия гидрокарбоната. 3 мл фильтрата нейтрализуют натрия гидроксида раствором 0,1 М по тимолфталеину, прибавляют 1 мл серебра нитрата раствора 0,1 М; должен образоваться белый студенистый осадок, растворимый при прибавлении нескольких капель азотной кислоты разведённой 16 %. К полученному раствору прибавляют 15 мл воды; должен образоваться кристаллический осадок.

*3. Качественная реакция.* Осадок, полученный для определения натрия гидрокарбоната, даёт характерную реакцию А на гидрокарбонаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 1 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

\*\***Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диоксан—гексан 2:5.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 2 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М при тщательном перемешивании и доводят объём раствора спиртом 95 % до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора спиртом 95 % до метки.

На линию старта пластинки наносят 40 мкл испытуемого раствора (400 мкг) и 10 мкл раствора сравнения (2 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, 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 на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения чётко видна зона адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции с Rf от 0,75 до 0,80, не превышающей по величине основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Сульфаты.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Встряхивают 0,15 г субстанции с 14 мл воды и 1 мл хлористоводородной кислоты в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 0,15 г субстанции с 14 мл воды и 1 мл азотной кислоты в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

***Фенитоин***

Взбалтывают 0,3 г (точная навеска) субстанции с 10 мл ацетона в течение 3 мин, фильтруют под вакуумом. Осадок обрабатывают ацетоном три раза по 10 мл и фильтруют через тот же фильтр. Фильтр с осадком промывают 10 мл ацетона. Фильтр с осадком помещают в колбу с оставшимся осадком для последующего определения натрия гидрокарбоната. К фильтрату прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 Мрастворомнатрия гидроксида до появления голубого окрашивания (индикатор – 1 мл тимолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора натрия гидроксида соответствует 25,23 мг фенитоина C15H12N2O2.

## ***Натрия гидрокарбонат***

## В колбу с осадком, полученным в разделе «Количественное определение. Фенитоин» для определения натрия гидрокарбоната, прибавляют 30 мл воды, растворяют осадок и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 2 капли метилового оранжевого раствора 0,1 %)**.**

1 мл 0,1 Мраствора хлористоводородной кислоты соответствует 8,4 мг натрия гидрокарбоната NaHCO3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Перед проведением испытания должна быть проверена разделительная способность хроматографической системы.