**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенобарбитал** |  | **ФС.2.1.0041** |
| **Фенобарбитал** |  |  |
| **Phenobarbitalum** |  | **Взамен ФС.2.1.0041.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C12H12N2O3 | М.м. 232,24 |
| [50-06-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Фенил-5-этилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенобарбитала C12H12N2O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 % и растворах щелочей, умеренно растворим в хлороформе, очень малорастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца фенобарбитала.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции и доводят спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят аммония хлорида буферным раствором pH 10,0 до метки.

*Раствор стандартного образца фенобарбитала.* В мерную колбу вместимостью 10,0 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца фенобарбитала, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца в области длин волн от 220 до 280 нм в кювете с толщиной 1 см должны иметь максимум при 240 нм и минимум при 224 нм.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 0,1 г субстанции в 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.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 174 до 179 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,25 г субстанции в 5 мл натрия карбоната раствора 10 % 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).

**Кислотность.** В течение 2 мин кипятят 1 г субстанции с 50 мл воды, охлаждают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного спиртового 0,1 %. Должно появиться оранжево-жёлтое окрашивание. Для изменения окраски раствора на жёлтый цвет должно потребоваться не более 0,1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Натрия ацетатный буферный раствор рН 4,5—метанол 60:40.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью25 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора, прибавляют 20 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг каждого из стандартных образцов примеси А и примеси B, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 20 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: (5*RS*)-2,6-диимино-5-фенил-5-этилтетрагидропиримидин-4(1*Н*)-он [69125-70-8].

Примесь B: (5*RS*)-6-имино-5-фенил-5-этилдигидропиримидин-2,4(1*Н*,3*Н*)-дион [58042-96-9].

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Фенобарбитал – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,2; примесь B – около 0,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму стандартного раствора и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу фенобарбитала для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (Rs)* между пиками примеси Аи примеси B должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А и В не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты**. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

**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) с использованием эталонного раствора 1.

**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 0,2 г (точная навеска) субстанции в 5 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталеину спирта 96 %, прибавляют 5 мл воды и титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М до синей окраски (индикатор – 0,5 мл тимолфталеина раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М соответствует 23,22 мг фенобарбитала C12H12N2O3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.