МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фтивазид моногидрат** |  | **ФС** |
| **Фтивазид** |  |  |
| **Ftivazidum monohydricum** |  | **Взамен ФС 42-3266-96** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H13N3O3·H2O | М.м. 289,29 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N'*-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метилиден]пиридин-4-карбогидра­зида моногидрат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 100,5 % фтивазида C14H13N3O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Светло-жёлтый или жёлтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина.

**Растворимость**. Очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в ледяной уксусной кислоте, в разбавленных растворах минеральных кислот и щелочей.

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 фтивазида.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 215 до 400 нм должен иметь максимумы при 229 нм, 274 нм и 309 нм, минимумы при 247 нм и 298 нм. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородную кислоту раствор 0,1 М.

*3. Качественная реакция*. К 50 мг субстанции прибавляют 50 мг 2,4-динитрохлорбензола и 3 мл спирта 96 %. Смесь кипятят в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 0,1 мл натрия гидроксида раствора 10 %; должно появиться желтовато-бурое окрашивание, усиливающееся при стоянии.

*4. Качественная реакция*. К 50 мг субстанции прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и нагревают на кипящей водяной бане; должен появиться сильный запах ванилина.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси

*1.* *Изониазид.* Не более 0,1 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие фтивазид и его примеси используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,722 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят рН натрия гидроксида раствором 1 М до 6,80. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца изониазида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца изониазида [54-85-3], растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца изониазида и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм, содержание углерода 17%; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 96 | 4 |
| 6–17 | 96 → 20 | 4 → 80 |
| 17–20 | 20 → 96 | 80 → 4 |
| 20–25 | 96 | 4 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца изониазида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Фтивазид – 1 (около 14 мин); изониазид – около 0,2.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца изониазида:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* изониазида должен быть не более 2;

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

Содержание изониазида C6H7N3O в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙P∙a\_{0}∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика изониазида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика изониазида на хроматограмме раствора стандартного образца изониазида; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца изониазида, мг; |
|  | *P* | – | содержание изониазида в фармакопейном стандартном образце изониазида, %. |

***2. Ванилин.*** Качественная реакция.

Встряхивают 0,8 г субстанции с 40 мл воды в течение 2 минут и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мл полученного раствора, доводят объём раствора водой до метки и прибавляют 0,2 мл натрия гидроксида раствора 0,05 М и 3 капли фенолфталеина; должно появиться красное окрашивание.

**Потеря в массе при высушивании**. От 5,0 % до 7,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 0,5 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 120 °С.

**Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Встряхивают 0,5 г субстанции в 25 мл воды в течение 5 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Хлориды**. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты», должны выдерживать испытание на хлориды.

**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 после сжигания 1,0 г субстанции, 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 0,15 г (точная навеска) субстанции в 2 мл муравьиной кислоты, прибавляют 30 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты до перехода красновато-бурой с зелёной флуоресценцией окраски в зелёную (индикатор – 0,3 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора хлорной кислоты соответствует 27,13 мг фтивазида C14H13N3O3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке.

\*Приводится для информации.

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