МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фуросемид** |  | **ФС** |
| **Фуросемид** |  |  |
| **Furosemidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0204.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C12H11ClN2O5S | М.м. 330,74 |
| [54-31-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Сульфамоил-2-[(фуран-2-илметил)амино]-4-хлорбензойная кислота.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % фуросемида С12Н11ClN2O5S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

\*Растворяется в разбавленных растворах щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанциив области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца фуросемида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 228 нм, 270 нм и 333 нм. В качестве раствора сравнения используют натрия гидроксида раствор 0,1 М. Отношение значений оптической плотности А270/А228 должно быть от 0,52 до 0,57.

*3. Качественная реакция.* 0,05 г субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 % и прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М. Колбу накрывают часовым стеклом и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин. Раствор охлаждают, прибавляют 15 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 3 мл натрия нитрита раствора 0,1 М и выдерживают в течение 3 мин, затем прибавляют 1 мл сульфаминовой кислоты раствор 3 % и 1 мл нафтилэтилендиамина дигидрохлорида водного раствора 0,5 %; должно появиться фиолетово-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 204  до 209 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,1 г в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 0,2 г калия фосфата дигидрофосфата и 0,25 г цетримида растворяют в 70 мл воды, доводят значение рН аммиака раствором до 7,0 и прибавляют 30 мл пропанола.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 млпомещают50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают20 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают1 мл полученного раствора, 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 5-сульфамоил-4-[(фуран-2-илметил)амино]-2-хлорбензойная кислота [4818-59-1].

Примесь В: 5-сульфамоил-2,4-дихлорбензойная кислота.

Примесь С: 2-амино-5-сульфамоил-4-хлорбензойная кислота.

Примесь D: 5-сульфамоил-2,4-бис[(фуран-2-илметил)амино]бензойная кислота.

Примесь Е: 2,4-дихлорбензойная кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика фуросемида. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Фуросемид – 1 (около 7,5 мин); примесь С – около 0,5; примесь В – около 0,6; примесь А – около 0,8; примесь Е – около 1,3; примесь D – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и фуросемида должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии (АS)* пиков фуросемида и примеси А должен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков фуросемида и примеси А должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,25 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в два раза превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика примеси А на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (менее 0,025 %).

**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 0,03 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

**Хлориды**. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции встряхивают с 30 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 3 мл фильтрата, разведённого водой до объёма 10 мл.

**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 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины») Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг фуросемида, растворяя сначала в 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, а затем доводят общий объём до 1 мл водой для БЭТ.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 20 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют с индикатором (0,2 мл бромтимолового синего раствора 1 % в диметилформамиде) до перехода жёлтой окраски в зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,07 мг фуросемида С12Н11ClN2O5S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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