**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорамфеникол** |  | **ФС** |
| **Хлорамфеникол** |  |  |
| **Chloramphenicolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0207.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C11H12Cl2N2O5 | М.м. 323,13 |
| [56-75-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-[(1*R*,2*R*)-1,3-Дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил]-2,2-дихлорацетамид.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % хлорамфеникола C11H12Cl2N2O5 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**.Белый или серовато-белый, желтовато-белый или белый с зеленовато-жёлтым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в этилацетате, мало растворим 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 хлорамфеникола.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика хлорамфеникола на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола (раздел «Количественное определение»).

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты 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 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм и минимум поглощения при 237 нм. В качестве раствора сравнения используют натрия гидроксида раствор 0,1 М

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 149 до 153 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение**. От +18 до +21 в пересчёте на сухое вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,5 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Удельный показатель поглощения**. От 290 до 305 при длине волны 278 нм в пересчёте на сухое вещество (0,002 % раствор в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность**. Встряхивают в течение 2 мин 0,1 г субстанции с 20 мл воды и прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора 0,04 %. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида.

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

Растворы готовят непосредственно перед приготовлением.

*Буферный раствор*. Растворяют 2,0 г натрия гептансульфоната в 900 мл воды, прибавляют 6,8 г калия дигидрофосфата и 5 мл триэтиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 320:680.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого 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 разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола для идентификации примесей, содержащего примесь А, растворяют в 1,0 мл метанола, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь А: (1*R*,2*R*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол [716-61-0].

Примесь В: 4-нитробензальдегид [555-16-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 277 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–13 | 100 | 0 |
| 13–25 | 100 → 60 | 0 → 40 |
| 25–33 | 60 | 40 |
| 33–38 | 60 → 100 | 40 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Хлорамфеникол – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,7; примесь В – около 0,9.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу хлорамфеникола для идентификации примесей.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь пика хлорамфеникола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от площади пика хлорамфеникола.

**Хлориды**. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают в течение 5 мин 0,6 г субстанции с 20 мл воды и 10 мл азотной кислоты концентрированной и фильтруют.

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

**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 в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции концентрацией 10 мг хлорамфеникола в 1 мл 96% этилового спирта.

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

\***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильна. В соответствии с ОФС «Стерильность».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями. Растворы готовят непосредственно перед приготовлением.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 320:680.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца хлорамфеникола.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца хлорамфеникола и испытуемый раствор.

Содержание хлорамфеникола C11H12Cl2N2O5 в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика хлорамфеникола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика хлорамфеникола на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола, мг; |
|  | *P* | – | содержание хлорамфеникола в фармакопейном стандартном образце хлорамфеникола, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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