МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорамфеникола натрия сукцинат** |  | **ФС** |
| **Хлорамфеникол** |  |  |
| **Chloramphenicoli natrii succinas** |  | **Взамен ФС.2.1.0208.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H15Cl2N2NaO8 | М.м. 445,18 |
| [982-57-0](3-Изомер) |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь 4-[(1*R*,2*R*)-3-гидрокси-2-(2,2-дихлорацетамидо)-1-(4-нитрофенил)пропокси]-4-оксобутаноата натрия (1-изомер) и 4-[(2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-(2,2-дихлорацетамидо)-3-(4-нитрофенил)пропокси]-4-оксобутаноата натрия (3-изомер) переменного состава.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % хлорамфеникола натрия сукцината C15H15Cl2N2NaO8 в пересчёте на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или желтовато-белый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота разведённая 12 %—метанол—хлороформ 1:14:85.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 20 мг субстанции в 2 мл ацетона.

*Раствор стандартного образца хлорамфеникола натрия сукцината*. Растворяют 20 мг фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола натрия сукцината в 2 мл ацетона.

*Раствор стандартного образца хлорамфеникола*. Растворяют 20 мг фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола в 2 мл ацетона.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (20 мкг), раствора стандартного образца хлорамфеникола натрия сукцината (20 мкг) и раствора стандартного образца хлорамфеникола (20 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, 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 длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола должны обнаруживаться 2 чётко разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* Две основные зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и цвету флуоресценции должны соответствовать двум основным зонам адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола натрия сукцината и должны отличаться по положению от двух основных зон адсорбции на хроматогрармме раствора стандартного образца хлорамфеникола.

*2. Качественная реакция*. Нагревают на водяной бане 0,1 г субстанции с 5 мл натрия гидроксида раствора 20 %; должно появиться жёлтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

*3.* *Качественная реакция.* В сухую пробирку вносят 5 мг субстанции и 10 мг резорцина, прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем горелки до тех пор, пока смесь не окрасится в тёмно-коричневый цвет. После охлаждения прибавляют 0,5 мл воды, затем вносят натрия гидроксида раствор 10 % до появления щелочной реакции, после чего доводят объём раствора водой до 20,0 мл; должно наблюдаться образование раствора оранжевого цвета, имеющего интенсивную зелёную флуоресценцию.

*4. Качественная реакция*. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От +5,0 до +8,0 в пересчёте на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

\*\*Прозрачность раствора. Раствор 5,0 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**рН.** От 6,4 до 7,0 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия» метод 3).

**Хлорамфеникол и хлорамфеникола динатрия дисукцинат.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорная кислота разведённая 2 %—метанол—вода 50:400:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца хлорамфеникола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола, 10 мг фармакопейного стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика хлорамфеникола. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца хлорамфеникола, раствор стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора стандартного образца хлорамфеникола используется для идентификации пика хлорамфеникола, хроматограмма раствора стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината используется для идентификации примеси хлорамфеникола динатрия дисукцината.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы два пика, соответствующих пикам на хроматограммах раствора стандартного образца хлорамфеникола и раствора стандартного образца хлорамфеникола динатрия дисукцината, должны чётко отделяться от пиков, соответствующих двум основным пикам на хроматограмме испытуемого раствора. При необходимости регулируют содержание метанола в ПФ.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика хлорамфеникола должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола (не более 2,0 %);

- площадь пика хлорамфеникола динатрия сукцината должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола динатрия сукцината (не более 2,0 %).

\*\*\***Хлориды**. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают в течение 1 мин 0,5 г субстанции с 25 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

\*\*\***Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 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 требованиями ОФС «Тяжелые металлы» (метод 3А или 3 Б ) 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».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг хлорамфеникола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

\*\***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС«Стерильность»).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения воду.

Содержание хлорамфеникола натрия сукцината C15H15Cl2N2NaO8 в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A∙250∙100∙100}{220∙a∙10∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, г; |
|  | 220 | – | удельный показатель поглощения хлорамфеникола натрия сукцината ($А\_{1см}^{1\%}$); |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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

\*\*\*Необходимость включения показателя зависит от способа получения субстанции.