МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эрдостеин** |  | **ФС** |
| **Эрдостеин** |  |  |
| **Erdosteinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C8H11NO4S2 | М.м. 249,31 |
| [84611-23-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[({[(3*RS*)-2-Оксотиолан-3-ил]карбамоил}метил)сульфанил]уксусная кислота.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эрдостеина C8H11NO4S2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый кристаллический порошок со слабым запахом.

**Растворимость.** Мало растворим в воде и ацетоне, умеренно растворим в метаноле.

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 эрдостеина.

*2.* *ВЭЖХ.* Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг субстанции, прибавляют 3 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца эрдостеина.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца эрдостеина, прибавляют 3 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца эрдостеина.

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эрдостеина на хроматограмме раствора стандартного образца эрдостеина.

*3. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0025 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 200 до 350 нм должен иметь максимум при 237 нм и минимум при 222 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг субстанции, растворяют в воде, обрабатывая ультразвуком, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 158 до 162 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 20 мг субстанции в 25 мл воды, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

*Натрия гидроксида раствор 0,0025 М.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,1 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 г триэтиламина, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,00.

*Подвижная фаза Б.* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 70 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в 7 мл натрия гидроксида раствора 0,0025 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и оставляют на 30 мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 90 | 10 |
| 7–20 | 90 → 75 | 10 → 25 |
| 20–25 | 75 | 25 |
| 25–30 | 75 → 90 | 25 → 10 |
| 30–45 | 90 | 10 |

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

Время удерживания пика эрдостеина составляет около 5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками эрдостеина и продукта деградации с относительным временем удерживания около 1,2 должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,35 площади пика эрдостеина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,35 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь пика эрдостеина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика эрдостеина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

**Триэтиламин.** Не более 0,032 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 15 мл диметилформамида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл триэтиламина, растворяют в диметилформамиде 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 диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем 6 % циано-пропилфенил, 94 % полиметилсилоксана, 3 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот; |
| Деление потока | 1:10; |
| Скорость потока газа-носителя | 1,5 мл/мин; |
| Скорость потока воздуха | 400 мл/мин; |
| Скорость потока водорода | 40 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Температура | колонка | 0–5 мин | 180 °С; | |  |  | 5–7 мин | 180–220 °С; | |  |  | 7–12 мин | 220 °С; | |  | инжектор | 200 °С; | | |  | детектор | 275 °С. | | | |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* триэтиламина должен быть не более 2.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика триэтиламина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика триэтиламина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, г; |
|  | *V*0 | – | объём триэтиламина, взятый для приготовления стандартного раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в триэтиламине, %; |
|  | 0,727 | – | плотность триэтиламина, г/мл. |

**Сульфаты.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 г субстанции, прибавляют 70 мл воды, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

**Хлориды.** Не более 0,025 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,8 г субстанции, прибавляют 70 мл воды, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

В коническую колбу вместимостью 200 мл помещают 0,18 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 100 мл воды, перемешивают при нагревании до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М до перехода окраски от бесцветной к красной (индикатор – три капли фенолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М соответствует 24,93 мг эрдостеина C8H11NO4S2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.