МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Макрогол 3350** |  | **ФС.2.1.0127** |
| **Макрогол** |  |  |
| **Macrogolum 3350** |  | **Взамен ФС.2.1.0127.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
|  | М.м.3350±350 |
| [25322-68-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

α-Гидро-ω-гидроксиполи(оксиэтан-1,2-диил).

Смеси полимеров общей формулы Н-(OCН2-CН2)n-OН, где *n* представляет собой среднее число оксиэтиленовых групп.

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % макрогола в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белые или почти белые твёрдые частицы воскообразного вида.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, хлороформе, метиленхлориде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в жирных и минеральных маслах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* ИК-спектрометрия. (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой плёнки, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца полиэтиленгликоля 3350.

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

*3.*Качественная реакция. К 0,1 г субстанции прибавляют 0,1 г калия тиоцианата и 0,1 г кобальта нитрата, тщательно перемешивают стеклянной палочкой. Прибавляют 5 мл метиленхлорида и взбалтывают; жидкая фаза должна окраситься в синий цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Температура затвердевания. От 53 до 57 °С (ОФС «Температура затвердевания»). Перед определением субстанцию сушат в течение 4 ч при температуре от 100 до 105 °С.

Кинематическая вязкость. От 76 до 110 мм2/с (ОФС «Вязкость»). Определяют вязкость, используя 50 % (м/м) водный раствор субстанции. Измерение проводят на вискозиметре Уббелоде.

Прозрачность раствора. Раствор 25 г субстанции в 100 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН раствора. От 4,5 до 7,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Гидроксильное число. От 30 до 38 (ОФС «Гидроксильное число», метод 2). Для определения используют 12,0 г (точная навеска) субстанции.

Среднее значение молекулярной массы и полидисперсность. Масса от 3015 до 3685 г/моль, полидисперсность от 90 % до 110 % от указанного на упаковке значения или в области значений, приведённых на упаковке.

Определение проводят методом эксклюзионной хроматографии (ОФС «Эксклюзионная хроматография»).

Подвижная фаза (ПФ). Вода.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. Фильтруют через гидрофильный тефлоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

Растворы сравнения А, Б, В, Г, Д. В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают по 0,1 г стандартных образцов макрогола 1000, 2000, 3000, 4000 и 6000, растворяют в ПФ и доводят объём каждого раствора тем же растворителем до метки. Фильтруют через гидрофильный тефлоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

Хроматографические условия

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30  × 0,78 см, полиметакрилатный гидроксилированный гель для хроматографии, 6 мкм |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| Температура колонки | 35 °C |
| Температура детектора | 35 °C |
| Время хроматографирования | 18 мин |

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В, Г, Д и испытуемый раствор, определяя время выхода максимумов пиков.

Строят график зависимости времени выхода пиков (по оси абсцисс) от логарифма молекулярной массы (по оси ординат) стандартных образцов. Из полученной кривой рассчитывают среднюю арифметическую и средневзвешенную молекулярные массы субстанции. Вычисляют полидисперсность как отношение средневзвешенной молекулярной массы к средней арифметической молекулярной массе.

**Свободная уксусная кислота**. Не более 0,025 %. Растворяют 5,0 г (точная навеска) субстанции при нагревании до 30 °С в 20 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски в розовую (индикатор – 2 капли фенолфталеина раствора 0,1 %).

Содержание уксусной кислоты в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | – | объём 0,1 М раствора натрия гидроксида, мл; |
|  |  | – | навеска субстанции, г. |

**Формальдегид.** Не более 0,003 %. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Хромотроповой кислоты натриевой соли раствор 0,6 %. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,6 г хромотроповой кислоты натриевой соли, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10,0 мл помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 0,25 мл хромотроповой кислоты натриевой соли раствора 0,6 %*,* охлаждают на ледяной бане и прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной. Выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,860 г 35 % раствора формальдегида и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,25 мл хромотроповой кислоты натриевой соли раствора 0,6 %*,* охлаждают на ледяной бане и прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной. Выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят объём раствора водой до метки.

Контрольный раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл воды, прибавляют 0,25 мл хромотроповой кислоты натриевой соли раствора 0,6 %*,* охлаждают на ледяной бане и прибавляют 5,0 мл серной кислоты концентрированной. Выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность раствора сравнения и испытуемого раствора при длине волны 567 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, относительно контрольного раствора. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

**Этиленгликоль и диэтиленгликоль.** Этиленгликоль – не более 0,28 %; диэтиленгликоль – не более 0,12 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Натрия азида раствор 0,005 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г (точная навеска) стандартного образца диэтиленгликоля и 0,2 г (точная навеска) стандартного образца этиленгликоля, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографические условия

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30 × 0,78 см, полиметакрилатная смола, поперечносшитая полигидроксилированным эфиром для хроматографии, 7 мкм; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Температура детектора | 35 °C; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Диэтиленгликоль – 1; этиленгликоль – около 1,1.

Идентификация примесей. Хроматограмма раствора сравнения используется для идентификации пиков диэтиленгликоля и этиленгликоля.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения:

- разрешение (Rs) между пиками диэтиленгликоля и этиленгликоля должно быть не менее 0,9.

Содержание диэтиленгликоля и этиленгликоля в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика диэтиленгликоля или этиленгликоля на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения; |
|  |  | – | навеска субстанции, г; |
|  |  | – | навеска стандартного образца диэтиленгликоля или этиленгликоля, г; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание диэтиленгликоля или этиленгликоля в стандартном образце, %. |

**Этиленоксид и диоксан**. Этиленоксид – не более 0,0001 %; диоксан – не более 0,001 % (ОФС «Этиленоксид и диоксан»). Объём вводимой пробы 1 мл газовой фазы.

**Восстанавливающие вещества**. Растворяют при осторожном нагревании 1,0 г субстанции в 1,0 мл резорцина раствора 1 %. Прибавляют 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Через 5 мин полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном R3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

**Вода**. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 2,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 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 сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Подвижная фаза (ПФ). Натрия азида раствор 0,005 %.

Испытуемый раствор. Помещают 0,4 г (точная навеска) субстанции в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца макрогола 3350. Помещают 0,4 г (точная навеска) стандартного образца макрогола 3350 в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографические условия

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 0,6 см, полиметакрилатный гидроксилированный гель для хроматографии, 6 мкм; |
| Колонка | 30 × 0,78 см, полиметакрилатный гидроксилированный гель для хроматографии, 6 мкм; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Температура колонки | 35 °C. |

Хроматографируют раствор стандартного образца макрогола 3350 и испытуемый раствор. Время удерживания макрогола 3350 составляет около 8,5 минут.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- относительное стандартное отклонение площади пика макрогола 3350 должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание макрогола 3350 в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика макрогола 3350 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | площадь пика макрогола 3350 на хроматограмме раствора стандартного образца макрогола 3350; |
|  |  | – | навеска субстанции, г; |
|  |  | – | навеска стандартного образца макрогола 3350, г; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце макрогола 3350, %. |

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Испытание проводят, если макрогол применяется в качестве связующего вещества в таблетках:

**Распределение частиц по размерам**. В соответствии с ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света».

Испытание проводят, если макрогол применяется в качестве основы для суппозиториев и в гидрофильных мазях:

Кинематическая вязкость. (В разделе «Испытания. Кинематическая вязкость.»)

**Температура плавления.** В соответствии сОФС «Температура плавления» (метод 2).

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.