МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Магния стеарат** |  | **ФС.2.1.0378** |
| **Magnesii stearas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [557-04-0]/[2601-98-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Соединение магния со смесью твёрдых органических кислот, состоящее главным образом из магния стеарата (диоктадеканоата магния) и магния пальмитата (дигексадеканоата магния) в различных пропорциях, полученных из источников растительного или животного происхождения.

Содержит:

- не менее 4,0 % и не более 5,0 % магния в пересчёте на сухое вещество;

- не менее 40,0 % стеариновой кислоты во фракции жирных кислот;

- не менее 90,0 % суммы стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты во фракции жирных кислот.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый очень мелкий, лёгкий порошок, жирный на ощупь.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде и в этаноле безводном.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *Газовая хроматография*. Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (раздел «Количественное определение Стеариновая кислота и пальмитиновая кислота»).

*2.* *Качественная реакция*. В колбу помещают 1 мл исходного раствора (раздел «Испытания»), прибавляют 1 мл аммиака раствора 10 %; должен образоваться белый осадок, который после прибавления 1 мл аммония хлорида раствора 10,7 % должен раствориться. Далее к полученному раствору прибавляют 1 мл динатрия гидрофосфата додекагидратараствора 12 %*;* должен образоваться белый кристаллический осадок.

ИСПЫТАНИЯ

**Исходный раствор.** К 5,0 г испытуемого образца прибавляют 50 мл эфира, свободного от пероксидов,20 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, 20 мл воды и нагревают с обратным холодильником до полного растворения испытуемого образца. Раствор охлаждают, помещают в делительную воронку и удаляют водный слой. Эфирный слой дважды встряхивают с водой порциями по 4 мл. Водные слои объединяют, промывают 15 мл эфира, свободного от пероксидов, и доводят водой до объёма 50,0 мл. Раствор используют для последующих испытаний.

Органический слой выпаривают досуха и сушат остаток при температуре от 100 до 105 °C. Остаток используют для проведения испытания в разделах «Температура затвердевания», «Кислотное число».

**Температура затвердевания.** Не менее 53 °C (ОФС «Температура затвердевания», методика 2). Определение проводят с использованием остатка, полученного при приготовлении исходного раствора
(раздел «Испытания»).

**Кислотное число.** От 195 до 210 (ОФС «Кислотное число», метод 2).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,2 г остатка, полученного при приготовлении исходного раствора (раздел «Испытания»), растворяют в смеси растворителей и доводят той же смесью до метки.

**Кислотность или щёлочность**. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксидаи кипятят в течение 1 мин при постоянном встряхивании, после охлаждения раствор фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл бромтимолового синего раствора 0,1 % спиртового. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,05 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 Мили натрия гидроксида раствора 0,1 М.

**Хлориды**. Не более 0,1 %. Помещают 10,0 мл исходного раствора (см. выше) в колбу, доводят водойдо 40 мл и при необходимости нейтрализуют азотной кислотой концентрированной (проба на лакмусовую бумагу). Прибавляют 1 мл азотной кислоты концентрированнойи 1 мл серебра нитрата раствора 0,1 М и доводят водойдо 50 мл. Перемешивают и выдерживают в течение 5 мин в защищённом от света месте. Полученный раствор по степени мутности не должен превышать раствор, содержащий 1,4 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Сульфаты**. Не более 1,0 %. Помещают 6,0 мл исходного раствора (см. выше) в колбу и доводят водойдо 40 мл и при необходимости нейтрализуют хлористоводородной кислотой концентрированной (проба на лакмусовую бумагу). Прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 3 М и 3 мл бария хлорида раствора 12 % и доводят водойдо объёма 50 мл. Перемешивают и выдерживают в течение 10 мин. Полученный раствор по степени мутности не должен превышать раствор, содержащий 3,0 мл 0,02 М раствора кислоты серной.

**Кадмий**. Не более 0,0003 % («ОФС Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 2).

Для ополаскивания стеклянной посуды перед использованием и для приготовления всех водных растворов применяют воду, предварительно пропущенную через сильнокислотную, сильноосновную смешанную ионообменную смолу. Используют реактивы с максимально низким содержанием кадмия, свинца и никеля и хранят все растворы реактивов в контейнерах из боросиликатного стекла. Стеклянную посуду передиспользованием очищают путём замачивания в тёплом растворе азотной кислоты с концентрацией 773 г/л в течение 30 мин и последующим ополаскиванием деионизированной водой (водой для хроматографии).

*Раствор модификатора*. Растворяют в воде 20 г аммония дигидрофосфата и 1 г магния нитрата и доводят до объёма 100 мл этим же растворителем. (Альтернативно может использоваться подходящий матричный модификатор, рекомендованный производителем графитовой печи атомно-абсорбционного спектрометра).

*Испытуемый раствор.* Помещают 0,100 г испытуемого вещества в политетрафторэтиленовый сосуд для минерализации, прибавляют 2,5 мл азотной кислоты, свободной от свинца и кадмияи плотно укупоривают в соответствии с инструкциями производителя. Сосуд нагревают при температуре 170 °C в течение 3 ч и медленно охлаждают на воздухе до комнатной температуры в соответствии с инструкциями производителя. Так как могут выделяться едкие газы, сосуд осторожно открывают в вытяжном шкафу. Полученный остаток растворяют в водеи доводят до объёма 10,0 мл этим же растворителем.

Примечание – Использование сосуда для минерализации осуществляется строго в соответствии с инструкциями по технике безопасности и по применению. Для минерализации нельзя использовать сосуды с металлической оболочкой или вкладыши, которые использовались при работе с соляной кислотой из-за загрязнения в результате коррозии металлической оболочки соляной кислотой.

*Контрольный раствор*. Доводят 25 мл азотной кислоты, свободной от свинца и кадмия, водой до объёма 100,0 мл.

*Эталонный раствор кадмия 0,0030 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3 мл кадмия стандартного раствора 1 мкг/мл и доводят контрольным раствором до метки.

Доводят 1,0 мл испытуемого раствора контрольным раствором до объема 10,0 мл. Готовят смеси из полученного раствора, эталонного раствора кадмия 0,0030 мкг/мл и контрольного раствора в следующих соотношениях: (1,0:0:1,0 о/о/о), (1,0:0,5:0,5 о/о/о), (1,0:1,0:0 о/о/о). К каждой смеси прибавляют 50 мкл раствора модификатора и перемешивают.

Полученные растворы содержат соответственно 0 мкг/мл, 0,00075 мкг/мл и 0,0015 мкг/мл кадмия из эталонного раствора кадмия 0,0030 мкг/мл.

Оставшийся испытуемый раствор сохраняют для проведения испытаний «Свинец» и «Никель».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| *Источник излучения* | лампа с полым катодом для определения кадмия; |
| *Длина волны* | 228,8 нм; |
| *Атомизатор* | графитовая печь; |
| *Платформа* | с пиропокрытием с интегрированной кюветой. |

*Условия проведения испытания*: используют температурную программу для кадмия, рекомендуемую производителем атомно-абсорбционного спектрометра.

*Температурные условия для определения кадмия методом атомно-абсорбционной спектрометрии в графитовой печи*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия | Конечная температура, °С | Время поднятия температуры, с | Время удерживания температуры, с |
| Высушивание | 110 | 10 | 20 |
| Озоление | 600 | 10 | 30 |
| Атомизация | 1800 | 0 | 5 |

**Свинец**. Не более 0,0010 %. («ОФС Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 2).

Химическую посуду обрабатывают аналогично, как указано в испытании «Кадмий».

*Раствор модификатора.* Раствор модификатора, приготовленный в испытании «Кадмий».

*Испытуемый раствор.* Испытуемый раствор, приготовленный в испытании «Кадмий».

*Контрольный раствор.* Контрольный раствор, приготовленный в испытании «Кадмий».

*Эталонный раствор свинца 0,100 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл свинца стандартного раствора 100 мкг/мл и доводят контрольным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят контрольным раствором до метки.

Готовят смеси из испытуемого раствора, эталонного раствора свинца 0,100 мкг/мл и контрольного раствора в следующих соотношениях: (1,0:0:1,0, о/о/о), (1,0:0,5:0,5, о/о/о), (1,0:1,0:0, о/о/о). К каждой смеси прибавляют 50мкл раствора модификатора и перемешивают. Полученные растворы содержат соответственно 0 мкг/мл, 0,025 мкг/мл и 0,05 мкг/мл свинца из эталонного раствора свинца 0,100 мкг/мл.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| *Источник излучения* | лампа с полым катодом для определения свинца; |
| *Длина волны* | 283,3 нм; |
| *Атомизатор* | графитовая печь; |
| *Платформа* | с пиропокрытием с интегрированной кюветой. |

*Условия проведения испытания*: используют температурную программу для свинца, рекомендуемую производителем атомно-абсорбционного спектрометра.

*Температурные условий для определения свинца методом атомно-абсорбционной спектрометрии в графитовой печи*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия | Конечная температура (°С) | Время поднятия температуры (с) | Время удерживания температуры (с) |
| Высушивание | 110 | 10 | 20 |
| Озоление | 450 | 10 | 30 |
| Атомизация | 2000 | 0 | 5 |

**Никель**.Не более 0,0005 %. («ОФС Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 2).

Химическую посуду обрабатывают аналогично, как указано в испытании «Кадмий».

*Раствор модификатора*. 20 г аммония дигидрофосфатарастворяют в воде и доводят до объёма 100 мл этим же растворителем. Альтернативно может использоваться матричный модификатор, рекомендованный производителем графитовой печи атомно-абсорбционного спектрометра.

*Испытуемый раствор.* Испытуемый раствор, приготовленный в испытании «Кадмий».

*Контрольный раствор*. Контрольный раствор, приготовленный в испытании «Кадмий».

*Эталонный раствор никеля* 0,050 мкг/мл*.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл никеля стандартного раствора 1 мкг/мл и доводят контрольным раствором до метки.

Готовят смеси из испытуемого раствора, эталонного раствора никеля 0,050 мкг/мл и контрольного раствора в следующих соотношениях: (1,0:0:1,0, о/о/о), (1,0:0,5:0,5, о/о/о), (1,0:1,0:0, о/о/о). К каждой смеси прибавляют 50 мкл раствора модификатора и перемешивают. Полученные растворы содержат соответственно 0 мкг/мл, 0,0125 мкг/мл и 0,025 мкг/мл никеля из эталонного раствора никеля 0,050 мкг/мл.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| *Источник излучения* | лампа с полым катодом для определения никеля; |
| *Длина волны* | 232,0 нм; |
| *Атомизатор* | графитовая печь; |
| *Платформа* | с пиропокрытием с интегрированной кюветой. |

*Условия проведения испытания:* используют температурную программу для никеля, рекомендуемую производителем атомно-абсорбционного спектрометра.

*Температурные условия для определения никеля методом атомно-абсорбционной спектрометрии в графитовой печи*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия | Конечная температура (С) | Время поднятия температуры (с) | Время удерживания температуры (с) |
| Высушивание | 110 | 10 | 20 |
| Озоление | 1000 | 20 | 30 |
| Атомизация | 2300 | 0 | 5 |

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 6,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г испытуемого вещества высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

***Магний***

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

В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают 0,500 г испытуемого вещества, прибавляют 50 мл смеси из равных объёмов бутанола и этанола, 5 мл аммиака раствора концентрированного 25 %, 3 мл аммиачного буферного раствора, 30,0 мл 0,1 М раствора натрия эдетата и 15 мг эриохрома чёрного Т индикаторной смеси и нагревают при температуре 45–50 °C до получения прозрачного раствора.

Титруют 0,1 М раствором цинка сульфата до изменения окраски раствора от синей до фиолетовой.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,431 мг магния.

***Стеариновая кислота и пальмитиновая кислота***

Определение проводят методомгазовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография» (метод внутренней нормализации)).

*Испытуемый раствор*. В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 0,10 г испытуемого вещества и растворяют в 5 мл бора фторида в метаноле 14 %, далее колбу присоединяют к обратному холодильнику и кипятят в течение 10 мин. Затем в колбу через холодильник прибавляют 4 мл гептана, кипятят в течение 10 мин и охлаждают. В колбу прибавляют 20 мл натрия хлорида насыщенного раствора, встряхивают и выдерживают до разделения слоёв.

Органический слой сушат с использованием 0,1 г натрия сульфата безводного (предварительно промытого гептаном). 1,0 мл полученного раствора доводят гептаном до объёма 10,0 мл.

*Раствор сравнения.* Готовят как испытуемый раствор, используя вместо испытуемого вещества 50,0 мг фармакопейного стандартного образца пальмитиновой кислоты и 50,0 мг фармакопейного стандартного образца стеариновой кислоты.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30 м × 0,32 мм, кварцевая капиллярная, покрытая слоем макрогола 20 000 толщиной 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Скорость потока | 2,4 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–2 | 70 |
| 2–36 | 70 → 240 |
| 36–41 | 240 |
| Блок ввода проб (инжектор) |  | 220 |
| Детектор |  | 260 |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания.* Метилстеарат – 1; метилпальмитат – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

-*разрешение* между пиками метилпальмитата и метилстеарата должно быть не менее 5,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков метилпальмитата и метилстеарата должно быть не более 3,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* отношения площадей пиков метилпальмитата к площадям пиков метилстеарата должно быть не более 1,0 % (6 введений).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Испытание проводят, если магния стеарат применяется в качестве смазывающего вещества при производстве таблеток и капсул.

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

**Удельная площадь поверхности**. В соответствии с ОФС «Определение удельной площади поверхности порошков методом газовой адсорбции». Определяют удельную площадь поверхности в диапазоне P/P0 от 0,05 до 0,15.

Образец дегазации: в течение 2 ч при температуре 40 °C.

**Термогравиметрия.** В соответствии с ОФС «Термический анализ» (метод 1).

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.