**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гипромеллоза** |  | **ФС.2.1.0085** |
| **Гипромеллоза** |  |  |
| **Hypromellosum** |  | **Взамен ФС.2.1.0085.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [9004-65-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидроксипропилметилцеллюлоза.

Частично *O*-(2-гидроксипропилированная) и *O*-метилированная целлюлоза.

Процентное содержание метокси-групп (-OCH3) и 2-гидроксипропокси-групп (-OCH2CH(OH)CH3) (в пересчёте на сухое вещество), соответствующее определённому типу замещения, приведено в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика типов замещения

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип замещения** | **Содержание, %** |
| **метокси-групп** | **2-гидроксипропокси-групп** |
| 1828 | 16,5–20,0 | 23,0–32,0 |
| 2208 | 19,0–24,0 | 4,0–12,0 |
| 2906 | 27,0–30,0 | 4,0–7,5 |
| 2910 | 28,0–30,0 | 7,0–12,0 |
| Примечание – В номере типа замещения первые две цифры означают среднее процентное содержание метокси-групп, а последние две – среднее процентное содержание 2-гидроксипропоски-групп. |

СВОЙСТВА

Описание. Белый, желтовато-белый или серовато-белый волокнистый или гранулированный порошок.

\*Гигроскопичен после высушивания.

Растворимость. Растворим в холодной воде с образованием коллоидного раствора, практически нерастворим в горячей воде, этаноле безводном, ацетоне и толуоле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. Качественная реакция.*Равномерно распределяют 1,0 г испытуемого образца на поверхности 100 мл воды и оставляют на 1–2 мин; должна наблюдаться агрегация порошка на поверхности.

*2. Качественная реакция.* Равномерно распределяют 1,0 г испытуемого образца в 100 мл кипящей воды и тщательно перемешивают; должна образоваться суспензия нерастворимых частиц. Суспензию охлаждают до 10 °С и тщательно перемешивают; должен образоваться прозрачный или слегка мутный вязкий раствор.

*3.* *Качественная реакция.* К 0,1 мл раствора, полученного
в испытании 2 «Качественная реакция», прибавляют 9 мл смеси серная кислота—вода 9:1, взбалтывают, нагревают на водяной бане в течение 3 мин, немедленно охлаждают во льду, осторожно прибавляют 0,6 мл нингидрина раствора 2 %*,* взбалтывают и выдерживают при 25 °С; должно появиться красное окрашивание. В течение 100 мин окрашивание должно постепенно перейти в фиолетовое.

*4. Качественная реакция.* На предметное стекло наносят 2–3 мл раствора, полученного в испытании 2 «Качественная реакция»; после испарения воды должна образоваться плотная прозрачная плёнка.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура флокуляции.** Не ниже 50 °С.

В химический стакан помещают 50,0 мл раствора, полученного в испытании 2 «Качественная реакция», и прибавляют 50,0 мл воды. Опускают в полученный раствор термометр. Перемешивают раствор при нагревании, повышая температуру со скоростью 2–5 °С/мин. Определяют температуру, при которой начинается увеличение мутности.

Прозрачность раствора. Растворяют 1 г испытуемого образца в 50 г воды, свободной от углерода диоксида, нагретой до 90 °С. Охлаждают, доводят массу раствора до 100 г водой, свободной от углерода диоксида. Опалесценция полученного раствора не должна превышать
эталон сравнения III (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Вязкость.** В соответствии с ОФС «Вязкость».

От 80 до 120 % от номинального значения для образцов с вязкостью менее 600 мПа∙с, метод 1; от 75 до 140 % от номинального значения для образцов с вязкостью от 600 мПа∙с и более метод 2.

*Метод 1*. Взвешивают количество испытуемого образца, эквивалентное 4,0 г в пересчёте на сухое вещество. Переносят в широкогорлую ёмкость и доводят массу горячей водой (90–99 °С) до 200,0 г. Закрывают ёмкость и перемешивают содержимое со скоростью 400±50 об/мин в течение 10–20 мин до тщательного диспергирования и смачивания частиц. При необходимости соскабливают шпателем с внутренних стенок не диспергированный материал и продолжают перемешивание при охлаждении до температуры ниже 10 °С в течение следующих 20–40 мин. При необходимости доводят массу раствора до 200,0 г холодной водой. При наличии пузырьков воздуха раствор центрифугируют. Шпателем удаляют пену. Определяют кинематическую вязкость (*ν*) раствора с помощью капиллярного вискозиметра (ОФС «Вязкость»). Определяют плотность (*ρ,* ОФС «Плотность», метод 1) и рассчитывают динамическую вязкость (*η*): *η = ρ∙ν.*

*Метод 2*.Взвешивают количество испытуемого образца, эквивалентное 10,0 г в пересчёте на сухое вещество. Переносят в широкогорлую ёмкость и доводят массу горячей водой до 500,0 г. Закрывают ёмкость и перемешивают содержимое со скоростью 400±50 об/мин в течение 10–20 мин до тщательного диспергирования и смачивания частиц. При необходимости соскабливают шпателем с внутренних стенок не диспергированный материал и продолжают перемешивание при охлаждении до температуры ниже 10 °С в течение следующих 20–40 мин. При необходимости доводят массу раствора до 500,0 г холодной водой. При наличии пузырьков воздуха раствор центрифугируют. Шпателем удаляют пену. Определяют динамическую вязкость (η) раствора с помощью ротационного вискозиметра со шпинделем с одним цилиндром при температуре 20,0±0,1 °С в условиях, приведённых в табл. 2.

Для измерения используют вискозиметр типа Brookfield LV.

Таблица 2 – Условия определения динамической вязкости

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Номинальная вязкость, мПа∙с** | **Номер шпинделя** | **Скорость вращения, об/мин** | **Поправочный коэффициент** |
| 600–1400 | 3 | 60 | 20 |
| 1400–3500 | 3 | 12 | 100 |
| 3500–9500 | 4 | 60 | 100 |
| 9500–99500 | 4 | 6 | 1000 |
| >99500 | 4 | 3 | 2000 |

Перед измерением шпиндель вращают в течение 2 мин. Между повторными измерениями выдерживают паузы в 2 мин. Определение проводят трижды и рассчитывают среднее арифметическое значение.

**pH раствора.** От 5,0 до 8,0 (Раствор, полученный в испытании «Вязкость», ОФС «Ионометрия», метод 3). Показание рН-метра считывают после нахождения электрода в растворе в течение 5±0,5 мин.

**Сульфатная зола.** Не более 1,5% (ОФС «Сульфатная зола»).Для определения используют 1 г (точная навеска) испытуемого образца.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002% (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 9).

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

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

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

**Степень замещения.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Аппарат: |  |  |
| - реакционный флакон | – | Герметичный флакон, объём 5 мл, высота 50 мм, внешний диаметр 20 мм, внутренний диаметр 13 мм у горлышка; снабжён герметичной пробкой из бутилкаучуковой мембраны, покрытой политетрафторэтиленом; обжимают алюминиевой крышкой или другой уплотнительной системой, обеспечивающей достаточную герметичность; |
| - нагреватель | – | Нагревательный модуль с квадратным алюминиевым блоком с отверстиями диаметром 20 мм и глубиной 32 мм (подходит для реакционных флаконов); перемешивание производят магнитной мешалкой, установленной в нагревательном модуле или с помощью возвратно-поступательного встряхивателя, совершающего около 100 циклов/мин. |

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 г октана и доводят объём раствора о-ксилолом до метки.

*Испытуемый раствор.* В реакционный флакон помещают65 мг (точная навеска) испытуемого образца, прибавляют 60–100 мг адипиновой кислоты, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 2,0 мл йодистоводородной кислоты. Герметично закрывают пробкой и взвешивают. Перемешивают содержимое в течение 60 мин при температуре 130±2 °С. Если возвратный шейкер или магнитная мешалка не могут быть использованы, тщательно встряхивайте флакон вручную с 5-минутными интервалами в течение первых 30 мин нагревания. Охлаждают до комнатной температуры и повторно взвешивают. Потеря в массе не должна превышать 26 мг. Используют верхний слой.

*Раствор сравнения.* В реакционный флакон помещают 60–100 мг адипиновой кислоты, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 2,0 мл йодистоводородной кислоты, герметично закрывают пробкой и взвешивают. С помощью шприца вводят 15–22 мкл 2-йодпропана, взвешивают. Шприцом вводят 45 мкл йодметана, снова взвешивают. Тщательно встряхивают реакционный сосуд и используют верхний слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана, 3 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный или определяющий теплопроводность; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:40; |
| Скорость потока | 4,3 мл/мин; |
| Объём пробы | 1–2 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 0–3 | 50 |
|  | 3–8 | 50 → 100 |
|  | 8–12,3 | 100 → 250 |
|  | 12,3–20,3 | 250 |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 280 |

Хроматографируют раствор внутреннего стандарта, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Октан –1 (около 10 мин); йодметан – около 0,4; 2-йодпропан – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение (RS)* между пиками йодметана и 2-йодпропана должно быть не менее 5,0;

- *разрешение (RS)* между пиками йодметана и октана должно быть не менее 5,0;

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика йодметана к площади пика октана должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика 2-йодпропана к площади пика октана должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание метокси-групп -OCH3 в испытуемом образце в пересчёте на сухое вещество в процентах (М) вычисляют по формуле:

$$М=\frac{S\_{1}∙S\_{4}∙a\_{1}}{S\_{2}∙S\_{3}∙a}∙21,86,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика йодметана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*2 | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*3 | – | площадь пика йодметана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *S*4 | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | – | навеска йодметана в растворе сравнения, мг; |
|  | *a* | – | навеска испытуемого образца в пересчёте на сухое вещество, мг; |
|  | 21,86 | – | эмпирический коэффициент. |

Содержание гидроксипропокси-групп -OCH2CH(OH)CH3 в испытуемом образце в пересчёте на сухое вещество в процентах (ГП) вычисляют по формуле:

$$ГП=\frac{S\_{5}∙S\_{8}∙a\_{2}}{S\_{6}∙S\_{7}∙a}∙44,17,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*5 | – | площадь пика 2-йодпропана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*6 | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*7 | – | площадь пика 2-йодпропана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *S*8 | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*2 | – | навеска 2-йодпропана в растворе сравнения, мг; |
|  | *a* | – | навеска испытуемого образца в пересчёте на сухое вещество, мг; |
|  | 44,17 | – | эмпирический коэффициент. |

Полученные содержания метокси-групп и гидроксипропокси-групп должны соответствовать определённому типу замещения.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Испытания проводят для гипромеллозы, применяемой в качестве связующего вещества, повышающего вязкость вещества или плёнкообразователя.

**Вязкость.** См. выше.

**Степень замещения.** См. выше.

Испытания проводят для гипромеллозы, применяемой в качестве формирователя матрицы в таблетках пролонгированного действия:

**Вязкость.** См. выше.

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

**Сыпучесть.** В соответствии с ОФС «Сыпучесть порошков».

**Молекулярно-массовое распределение.** В соответствии с ОФС «Эксклюзионная хроматография».

**Степень замещения.** См. выше.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.