**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фамотидин** |  | **ФС.2.1.0685** |
| **Фамотидин** |  |  |
| **Famotidinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H15N7O2S3 | М.м. 337,45 |
| [76824-35-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-*N'*-сульфамоилпропанимидамид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % фамотидина C8H15N7O2S3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок или кристаллы.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в уксусной кислоте ледяной, очень мало растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в этилацетате.

\*Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца фамотидина.

Если спектры различаются, 0,1 г субстанции и 0,1 г фармакопейного стандартного образца фамотидина по отдельности суспендируют с 5 мл воды, нагревают до кипения, охлаждают до комнатной температуры, при необходимости инициируют кристаллизацию стеклянной палочкой, фильтруют, промывают кристаллы 2 мл холодной воды, высушивают при температуре 80 °С в течение 1 ч при остаточном давлении не более 670 Па и записывают спектры сухих остатков.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Растворяют 0,2 г субстанции в 20 мл хлористоводородной кислоты разведённой 5 %, нагревая при необходимости до 40 °С. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,882 г натрия гексансульфоната в 950 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой до 3,50. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 6:94:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.*  В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца фамотидина для проверки пригодности системы, содержащего примеси А, В, С, D, F и G, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь А: 3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропанимидамид [124646-10-2].

Примесь В: 3,5-бис{2-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]этил}-4*H*-1λ6,2,4,6-тиатриазин-1,1-дион [89268-62-2].

Примесь С: 3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-*N*-сульфамоилпропанамид [106433-44-7].

Примесь D: 3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропанамид [76824-16-3].

Примесь Е: 2,2'-{дисульфандиилбис[метилен(1,3-тиазол-4,2-диил)]}дигуанидин [129083-44-9].

Примесь F: 3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропановая кислота [107880-74-0].

Примесь G: 3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-*N*-цианопропанимидамид [76823-97-7].

Примесь Н: ({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)карбамимидотиоат [106649-96-1].

Примесь I: 3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфинил]-*N*-сульфамоилпропанамид [1020719-36-1].

Примесь J: метил{3-[({2-[(диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]пропаноат} [76824-14-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Скорость потока, мл/мин |
| 0–23 | 100 → 96 | 0 → 4 | 1 |
| 23–27 | 96 | 4 | 1 → 2 |
| 27–47 | 96 → 78 | 4 → 22 | 2 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Фамотидин – 1 (около 21 мин); примесь D – около 1,1; примесь C – около 1,2; примесь G – около 1,4; примесь F – около 1,5; примесь A – около 1,6; примесь B – около 2,0.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пиков примесей A, B, C, F и G используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу фамотидина для проверки пригодности системы, и хроматограмму раствора для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками фамотидина и примеси D должно быть не менее 3,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,9; примесь B – 2,5; примесь C – 1,9; примесь F – 1,7; примесь G – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей С и D не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей A, B, F и G не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 670 Па.

**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 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».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией фамотидина 10 мг в 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М. Для проведения анализа исходный раствор разводят буферным раствором и водой для БЭТ.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,12 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,87 мг фамотидина C8H15N7O2S3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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