МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Висмута трикалия дицитрат** |  | **ФС.2.2.0053** |
| **Висмута трикалия дицитрат** |  |  |
| **Bismuthi trikalii dicitras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| 4C12H13Bi3O17·7C6H5K3O7·3C6H17N3O7 | М.м. 7099 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ди(2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат) три[гидроксивисмута (III)]––2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат трикалия––2-гидроксипропан -1,2,3-трикарбоксилат триаммония (4:7:3).

Содержит:

- не менее 35,0 % и не более 42,0 % висмута оксида в пересчёте на сухое вещество;

- не менее 11,0 % и не более 13,0 % калия в пересчёте на сухое вещество;

- не менее 41,0 % и не более 48,0 % цитрата в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый аморфный или кристаллический порошок со слабым запахом аммиака.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко или легко растворим в воде, легко растворим или растворим в хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 %, мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на висмут (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на цитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*4. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на аммоний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

pH раствора. От 6,0 до 8,0 (6 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 8 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Аммиак**. От 1,3 до 6,0 % в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят методом Кьельдаля (ОФС «Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля»). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Медь.** Не более 0,002 % в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Испытуемый раствор*. В тигле прокаливают 5,0  г (точная навеска) субстанции при температуре 600 °С в течение 3 ч, после охлаждения до комнатной температуры в тигель постепенно добавляют 10 мл азотной кислоты раствора 7,5 М и растворяют остаток. К смеси прибавляют 100 мл воды и перемешивают. Полученный раствор выпаривают на водяной бане до объёма 15 мл, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора водой до метки.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично методике приготовления испытуемого раствора, но без добавления субстанции.

*Стандартный раствор меди 1000 мкг/мл*.Готовят согласно методике ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия».

*Стандартный раствор меди 100 мкг/мл*.В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл стандартного раствора меди 1000 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание *–* Для приготовления стандартного раствора допускается использование готового раствора стандартного образца меди с аттестованным значением концентрации меди в азотной или хлористоводородной кислоте с массовой долей кислоты не менее 1 %.

*Калибровочные растворы меди.* Стандартный раствор меди 100 мкг/мл разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до содержания меди 0,2; 1,0; 2,0; 4,0 и 8,0 мкг/мл.

Примечание *–* При необходимости испытуемый, контрольный и калибровочные растворы могут быть количественно разведены хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М для получения концентраций, пригодных для работы в линейном диапазоне.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Лампа для определения меди; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | 324,7 нм. |

Определяют поглощение испытуемого, контрольного и калибровочных растворов. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочный график зависимости средних результатов измерений калибровочных растворов от их концентрации. Содержание меди в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание меди в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙25∙100∙100∙P}{a∙\left(100-W\right)∙100∙10^{6}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание меди, определённое по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска субстанции, г; |
|  | *P* | **–** | содержание меди электролитической в стандартном образце, % (при использовании готового раствора стандартного образца *Р*=100); |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Мышьяк.** В соответствии с ОФС «Мышьяк» (метод 2, способ А). При добавлении натрия гипосульфита не должно наблюдаться
ни жёлто-коричневого окрашивания, ни образования жёлто-коричневого осадка.

*Испытуемый раствор.* В 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной растворяют 1,0 г субстанции.

**Нитраты**

*Железа(II) сульфата раствор 8 %*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8,0 г железа(II) сульфата, растворяют в 90 мл воды, свободной от углерода диоксида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

В пробирку помещают 0,5 г субстанции, растворяют в 5 мл воды, осторожно перемешивают с 5 мл серной кислоты концентрированной (в случае выпадения осадка раствор охлаждают и отстаивают), осторожно прибавляют 5 мл железа(II) сульфата раствора 8 % по внутренней стенке пробирки; коричневое кольцо не должно образовываться на поверхности раздела двух слоёв.

**Свинец.** Не более 0,001 % в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Готовят раствор как указано в разделе «Медь».

*Контрольный раствор.* Готовят раствор как указано в разделе «Медь».

*Стандартный раствор свинца 100 мкг/мл*. Готовят согласно методике ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия».

Примечание *–* Для приготовления стандартного раствора допускается использование готового раствора стандартного образца свинца с аттестованным значением концентрации свинца в азотной или хлористоводородной кислоте с массовой долей кислоты не менее 1 %.

*Калибровочные растворы свинца.* Стандартный раствор свинца 100 мкг/мл разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до содержания свинца 0,1; 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 мкг/мл.

Примечание *–* При необходимости испытуемый, контрольный и калибровочные растворы могут быть количественно разведены хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М для получения концентраций, пригодных для работы в линейном диапазоне.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Лампа для определения свинца; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | 217,0 нм. |

Определяют поглощение испытуемого, контрольного и калибровочных растворов. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочный график зависимости средних результатов измерений калибровочных растворов от их концентрации. Содержание свинца в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание свинца в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙25∙100∙100∙P}{a∙\left(100-W\right)∙100∙10^{6}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание свинца, определённое по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска субстанции, г; |
|  | *P* | **–** | содержание свинца в стандартном образце, % (при использовании готового раствора стандартного образца *Р*=100); |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Серебро.** Не более 0,002 % в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Готовят раствор как указано в разделе «Медь».

*Контрольный раствор.* Готовят раствор как указано в разделе «Медь».

*Стандартный раствор серебра 100 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,1575 г серебра нитрата, растворяют в азотной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание *–* Для приготовления стандартного раствора допускается использование готового раствора стандартного образца серебра с аттестованным значением концентрации серебра в азотной или хлористоводородной кислоте с массовой долей кислоты не менее 1 %.

*Калибровочные растворы серебра.* Стандартный раствор серебра 100 мкг/мл разводят азотной кислоты раствором 0,1 М до содержания серебра 0,2; 1,0; 2,0; 4,0 и 8,0 мкг/мл.

Примечание *–* При необходимости испытуемый, контрольный и калибровочные растворы могут быть количественно разведены азотной кислоты раствором 0,1 М для получения концентраций, пригодных для работы в линейном диапазоне.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Лампа для определения серебра; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | 328,1 нм. |

Определяют поглощение испытуемого, контрольного и калибровочных растворов. В качестве раствора сравнения используют азотной кислоты раствор 0,1 М.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочный график зависимости средних результатов измерений калибровочных растворов от их концентрации. Содержание серебра в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание серебра в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙25∙100∙100∙P}{a∙\left(100-W\right)∙100∙10^{6}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание серебра, определённое по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска субстанции, г; |
|  | *P* | **–** | содержание серебра в стандартном образце, % (при использовании готового раствора стандартного образца *Р*=100); |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

Хлориды. Не более 0,1 % (0,2 % раствор в воде, ОФС «Хлориды»).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

***Висмут.*** Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Комплексонометрическое титрование»). Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

В 50 мл воды растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 3 мл азотной кислоты концентрированной и перемешивают. Титруют медленно 0,05 М раствором натрия эдетата до изменения окраски от красной до жёлтой (индикатор – 50 мг ксиленолового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,45 мг висмута.

***Калий.*** Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»). Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют при нагревании в 10 мл азотной кислоты концентрированной, охлаждают и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия хлорида раствором 0,1 % до метки.

*Стандартный раствор калия 600 мкг/мл.* Готовят согласно методике ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия».

*Стандартный раствор калия 60 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора калия 600 мкг/мл и доводят объём раствора натрия хлорида раствором 0,1 % до метки.

Примечание – Для приготовления стандартного раствора допускается использование готового раствора стандартного образца калия с аттестованным значением концентрации калия в азотной или хлористоводородной кислоте с массовой долей кислоты не менее 1 %.

*Калибровочные растворы калия*. Стандартный раствор калия 60 мкг/мл разводят натрия хлорида раствором 0,1 % до содержания калия 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 и 2,4 мкг/мл.

Примечание – При необходимости испытуемый и калибровочные растворы могут быть количественно разведены натрия хлорида раствором 0,1 % для получения концентраций, пригодных для работы в линейном диапазоне.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Лампа для определения калия; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | 766,5 нм. |

Определяют поглощение испытуемого и калибровочных растворов. В качестве раствора сравнения используют натрия хлорида раствор 0,1 %.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочный график зависимости средних результатов измерений калибровочных растворов от их концентрации. Содержание калия в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание калия в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙100∙200∙100∙P}{a∙\left(100-W\right)∙0,5∙100∙10^{6}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание калия, определённое по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска субстанции, г; |
|  | *P* | **–** | содержание калия в стандартном образце, % (при использовании готового раствора стандартного образца *Р*=100);  |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

***Цитрат.*** Определение проводят методом титриметрии. Испытуемый раствор используют свежеприготовленным.

*Щавелевой кислоты раствор 0,1 М*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,12607 г щавелевой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В колбу вместимостью 200 мл помещают 1 г (точная навеска) субстанции, прибавляют при нагревании до температуры 65±10 °С 70 мл натрия гидроксида раствора 1 М и продолжают нагревание в течение 1,5±0,5 ч, охлаждают раствор до комнатной температуры и фильтруют. Осадок промывают 25 мл воды в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

К 25,0 мл испытуемого раствора прибавляют 25 мл воды, 2 мл серной кислоты раствора 50 %, 7 мл 0,02 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин. После охлаждения прибавляют 4 мл щавелевой кислоты раствора 0,1 М и перемешивают до полного растворения осадка. Избыток щавелевой кислоты титруют 0,02 М раствором калия перманганата до устойчивого слабо-розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,2 мг цитрата.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.