**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гризеофульвин** |  | **ФС.2.1.0673** |
| **Гризеофульвин** |  |  |
| **Griseofulvinum** |  | **Взамен ФС 42-1878-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H17ClO6 | М.м. 352,77 |
| [126-07-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*'S*,6*'R*)-6*'*-Метил-2*'*,4,6-триметокси-7-хлор-3*H*-спиро[1-бензофуран-2,1*'*-циклогекс[2]ен]-3,4*'*-дион.

Субстанция образуется в результате роста определённых штаммов *Penicillium griseofulvum.*

Cодержит не менее 94,0 % и не более 102,0 % гризеофульвина C17H17ClO6в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или желтовато-белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в диметилформамиде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гризеофульвина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Размер частиц.** Не более 4 мкм; отдельные частицы (не более 3 в поле зрения) не более 15 мкм (ОФС «Оптическая микроскопия). Для проведения испытания к 10 мг субстанции прибавляют 1 мл воды и 2 капли полисорбата-80.

**Температура плавления.** От 217 до 224 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Удельное вращение**. От +354 до +364 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диметилформамиде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,75 г субстанции в 10 мл диметилформамида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность.** Суспендируют 0,25 г субстанции в 20 мл спирта 96 %, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 1,0 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

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

*Буферный раствор.* К 950 мл воды прибавляют 1,0 мл муравьиной кислоты безводной и доводят рН раствора аммиака раствором 2 М до 4,5. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Буферный раствор—вода 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—буферный раствор—ацетонитрил 150:200:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФБ и доводят объём раствора ПФБ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца гризеофульвина для проверки пригодности системы, содержащего примеси А, В и С, растворяют в ПФБ и доводят объём раствора ПФБ до метки.

Примечание

Примесь A: (1′*S*,6′*R*)-6′-метил-4,6-диметокси-7-хлор-3*H*-спиро[1-бензофуран-2,1′-циклогексан]-2′,3,4′-трион.

Примесь B: (1′*S*,6′*R*)-6′-метил-2′,4,6-триметокси-3*H*-спиро[1-бензофуран-2,1′-циклогекс[2]ен]-3,4′-дион.

Примесь C: (1′*S*)-6′-метил-2′,4,6-триметокси-7-хлор-3*H*-спиро[1-бензофуран-2,1′-циклогекса[2,5]диен]-3,4′-дион.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 50 | 50 |
| 3–13 | 50 → 40 | 50 → 60 |
| 13–16 | 40 → 10 | 60 → 90 |
| 16–24  | 10 | 90 |
| 24–30  | 10 → 50 | 90 → 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Гризеофульвин – 1 (около 16 мин); примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,7; примесь С – около 1,1.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В и С используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками гризеофульвина и примеси С должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

- площадь пика примеси А не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать 0,75 площади пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,75 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,15 площади пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика гризеофульвина на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,0025 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 0,4 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца гризеофульвина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гризеофульвина, растворяют в ПФБ и доводят объём раствора ПФБ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гризеофульвина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гризеофульвина *относительное стандартное отклонение* площади пика гризеофульвина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание гризеофульвина C17H17ClO6 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50·(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика гризеофульвина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гризеофульвина на хроматограмме раствора стандартного образца гризеофульвина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца гризеофульвина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гризеофульвина в фармакопейном стандартном образце гризеофульвина, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.