**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФС.0.0.0000 | |
| **ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА** | |
| *Hydroxyethylcellulosum* | |
| Hydroxyethylcellulose | |
| [9004-62-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Частично *O*-(2-гидроксиэтилированная) целлюлоза. Могут быть добавлены подходящие стабилизатора рН, например фосфаты.

*Содержание*: от 30,0 % до 70,0 % гидроксиэтокси (-OC2H4OH) групп впересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый, желтовато-белый или серовато-белый гигроскопичный порошок или гранулы.

**Растворимость**. Растворим в горячей и холодной воде, образуя коллоидный раствор, практически не растворим в ацетоне, спирте 96 % и толуоле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация:* А, Б*.*

*Вторая идентификация:* Б, В, Г, Д.

А*.*ИК-спектрометрия *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).*

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *гидроксиэтилцеллюлозы.*

Б*.*10 мл раствора S (см. раздел *Испытания*) нагревают до кипения. Раствор должен оставаться прозрачным.

В*.*К 10 мл раствора S (см. раздел *Испытания*) прибавляют 0,3 мл *уксусной кислоты разведённой 12 %* и 2,5 мл раствора 100 г/л *кислоты дубильной.* Должен образоваться желтовато-белый хлопьевидный осадок, который растворяется в *аммиака растворе 10 %.*

Г*.*В пробирке длиной 160 мм смешивают 1 г испытуемого образца с 2 г мелкоизмельчённого *марганца сульфата*. В верхнюю часть пробирки на глубину 2 см вносят полоску фильтровальной бумаги, пропитанной свежеприготовленной смесью раствора 200 г/л *диэтаноламина* — раствора 50 г/л *натрия нитропруссида* 1:11,доведённого до 9,8 с помощью *хлористоводородной кислоты 0,37 %*. Помещают пробирку длиной 8 см в ванну с силиконовым маслом и нагревают при температуре 190–200 °С. Фильтровальная бумага должна становиться синей в течение 10 мин. Параллельно проводят контрольный опыт.

Д*.* Растворяют полностью 0,2 г испытуемого образца, не нагревая, в 15 мл раствора 700 г/л *серной кислоты*. Раствор при перемешивании выливают в 100 мл *воды* ледяной и доводят объём раствора тем же растворителем до 250 мл. В пробирку помещают 1 мл полученного раствора и 8 мл *серной кислоты концентрированной*, тщательно перемешивают при охлаждении в ледяной воде. Нагревают на водяной бане 3 мин и сразу охлаждают в ледяной воде. Пока смесь холодная, осторожно добавляют 0,6 мл *нингидрина раствора 3 %,* хорошо перемешивают и выдерживают при температуре 25 °С. Должно сразу появиться розовое окрашивание, не переходящее в фиолетовое в течение 100 мин.

ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 гсухого испытуемого образца диспергируют в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида*. Через 10 мин доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл и перемешивают до полного растворения.

**рН** *(ОФС «Ионометрия», метод 3)*. От 5,5 до 8,5.

Определение проводят, используя раствор S.

**Вязкость** *(ОФС «Вязкость»).*От 75 % до 140 % от заявленного значения.

Растворяют 2,00 г испытуемого образца в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Измеряют вязкость полученного раствора при 25 °С с помощью ротационного вискозиметра при скорости сдвига 100 с–1 для веществ с ожидаемой вязкостью до 100 мПа·с, при скорости сдвига 10 с–1 для веществ с ожидаемой вязкостью между 100 мПа·с и 20 000 мПа·с и при скорости сдвига 1 с–1 для веществ с ожидаемой вязкостью выше 20 000 мПа·с. Если невозможно получить скорость сдвига, равную точно 1 с–1, 10 с–1 или 100 с–1 соответственно, используют скорость немного выше и скорость немного ниже и выполняют интерполяцию.

**Хлориды** *(ОФС «Хлориды»).* Не более 1,0 %.

1 мл раствора S доводят *водой* до объёма 30 мл.

**Нитраты.** Не более 3,0 % в пересчёте на сухое вещество для образцов с вязкостью от 1000 мПа·с и менее.

Не более 0,2 % в пересчёте на сухое вещество для образцов с вязкостью более1000 мПа·с *(ОФС «Ионометрия», метод 1)*.

Все растворы готовят непосредственно перед применением.

*Растворитель.* К смеси раствор 98 г/л *серная кислота*— *вода* 50:800 прибавляют 135 г *калия дигидрофосфата* и доводят объём раствора *водой* до 1000 мл. 80 мл полученного раствора доводят *водой* до 2000 мл.

*Стандартный раствор нитратов.* Растворяют0,8154 г *калия нитрата* в 500 мл растворителя и доводят тем же растворителем до 1000 мл.

*Испытуемый раствор.* Растворяют0,5 г испытуемого образца в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

*Раствор сравнения.* Если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы составляет 1000 мПа·с или менее, разводят 10,0 мл, 20,0 мл и 40,0 мл стандартного раствора нитрата растворителем до 100,0 мл и перемешивают.

Если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы превышает 1000 мПа·с, то 1,0 мл, 2,0 мл, 4,0 мл стандартного раствора нитрата разводят растворителем до 100,0 мл и перемешивают.

Индикаторный электрод: селективный нитрат.

Электрод сравнения: серебро – серебра хлорид.

Электролит сравнения: раствор 13,2 г/л *аммония сульфата.*

Проводят измерения для каждого раствора, рассчитывают концентрацию нитратов, используя калибровочную кривую.

**Альдегиды.** Не более 20 ppm, в пересчёте на глиоксаль.

В пробирку с притёртой пробкой помещают 1,0 г испытуемого образца, прибавляют 10,0 мл *этанола безводного*, закрывают пробирку пробкой и механически перемешивают в течение 30 мин. Центрифугируют. К 2,0 мл надосадочной жидкости прибавляют 5,0 мл раствора 4 г/л *метилбензотиазолона гидразона гидрохлорида* в *80 % (об/об)* растворе *уксусной кислоты ледяной.* Встряхивают. Через 2 часа раствор должен окраситься не более интенсивно, чем стандарт, приготовленный в то же время и тем же способом с использованием 2,0 мл стандартного раствора глиоксаля, вместо 2,0 мл надосадочной жидкости.

**Этиленоксид.** Не более 1 ppm *(ОФС «Этиленоксид и диоксан»).*

Во флакон вместимостью 5 мл помещают 1,0 г испытуемого образца, прибавляют 1,0 мл *воды.* В испытании используют набухший испытуемый образец.

*Образец сравнения.* В другой флакон вместимостью 5 мл помещают 1,0 г испытуемого образца, прибавляют 0,1 мл охлаждённого *этиленоксида раствора 0,001 %* и 0,9 мл *воды*. Происходит набухание испытуемого образца.

*Раствор сравнения.* Во флакон вместимостью 5 мл помещают 0,1 мл *этиленоксида раствора 0,001 %*, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленногораствора 10 мг/л *ацетальдегида.*

Немедленно закрывают флаконы бутилкаучуковой мембранной пробкой, покрытой алюминием или политетрафторэтиленом и закреплённой алюминиевой обжимной крышкой.

**2-хлорэтанол.** Не более 10 ppm. Метод ГХ(парофазный анализ) *(ОФС «Газовая хроматография»).*

*Испытуемый раствор.* Во флакон вместимостью 10 мл помещают 50 мг испытуемого образца и прибавляют 2 мкл *2-пропанола*. Закрывают флакон и перемешивают.

*Раствор сравнения (а)*. Растворяют 0,125 г *2-хлорэтанола* в *2-пропаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *2-пропанолом* до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б)*. Во флакон вместимостью 10 мл помещают 50 мг испытуемого образца, прибавляют 2 мкл раствора сравнения (а). Закрывают флакон и перемешивают.

Немедленно закрывают флаконы бутилкаучуковой мембранной пробкой, покрытой алюминием или политетрафторэтилен и закреплённой алюминиевой обжимной крышкой.

*Условия хроматографирования:*

*- колонка:* кварцевая капиллярная длиной 50 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана толщиной 1,2 мкм;

- *газ-носитель*: гелий для хроматографии;

- *скорость газа-носителя*: 25–35 см/с;

- *деление потока*: 1:10;

- *допускается использование условий статической парофазной хроматографии*:

- *температура уравновешивания*: 110 °С;

- *время уравновешивания*: 20 мин;

- *системы впрыска:* 115 °С;

- *режим изменения температуры*:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Элемент** | **Время (мин.)** | **Температура (0С)** |
| Колонка | 0−6  6−16  16−31  31−36 | 60  60 → 110  110 → 230  230 |
| Блок ввода проб |  | 150 |
| Детектор |  | 250 |

- *детектор*: пламенно-ионизационный;

- *вводимый объём пробы*: 2,0 мл.

*Время удерживания* 2-хлорэтанола – около 7,8 мин.

*Пределы содержание примесей*:

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 2-хлорэтанола не должна более чем в 0,5 раз превышать площадь пика 2-хлорэтанола на хроматограмме, полученной с раствором сравнения (б).

**Потеря в массе при высушивании** *(ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1)*. Не более 10,0 %.

1,000 г испытуемого образца в сушильном шкафу при температуре 105 °C / в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** *(ОФС «Сульфатная зола»)*.

Не более 4,0 % для образцов с вязкостью от 1000 мПа·с и менее.

Не более 1,0 % для образцов с вязкостью более1000 мПа·с.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Микробиологическая чистота**. Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ГХ *(ОФС «Газовая хроматография»)*.

- реакционный флакон: герметичный флакон вместимостью 5 мл, с герметичной мембранной пробкой из бутилкаучука, покрытой политерафторэтиленом и закреплённой алюминиевой обжимной крышкой или другой системой уплотнения, обеспечивающей достаточную воздухонепроницаемость;

- нагреватель: нагревательный модуль с квадратным алюминиевым блоком с отверстиями, в которые помещают реакционные флаконы; смешивание содержимого флакона осуществляют с помощью магнитной мешалки, встроенной в нагревательный модуль, или с помощью возвратно-поступательного шейкера, совершающего примерно 100 циклов /мин.

*Раствор внутреннего стандарта.* К 10 мл *о-ксилола* прибавляют 0,5 мл *октана* и доводят объём раствора *о-ксилолом* до 100,0 мл.

*Испытуемый раствор.* В реакционный флакон помещают 30,0 мг испытуемого образца, прибавляют 60 мг *адипиновой кислоты*, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 1,0 мл *йодистоводородной кислоты*. Немедленно закрывают флакон и запечатывают его, взвешивают. Содержимое флакона непрерывно перемешивают в течение 2,5 ч, нагревая блок так¸ чтобы температура содержимого поддерживалась на уровне 165±2 °С (не перемешивают содержимое флакона вручную перед нагреванием). После охлаждения флакон взвешивают. Если потеря в массе составляет меньше 10 мг, в качестве испытуемого раствора используют верхний слой.

*Раствор сравнения.* В реакционный флакон помещают 60 мг *адипиновой кислоты*, прибавляют 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 1,0 мл *йодистоводородной кислоты*. Закрывают и запечатывают флакон, взвешивают. Прибавляют 55 мкл *йодэтана* и взвешивают. Тщательно встряхивают реакционный флакон и используют верхний слой в качестве раствора сравнения.

*Условия хроматографирования:*

*- колонка:* кварцевая капиллярная длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметл)силоксана толщиной 0,3 мкм;

- *газ-носитель*: гелий для хроматографии;

- *скорость газа-носителя*: 4,2 мл/мин;

- *деление потока*: 1:40.

- *режим изменения температуры*:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Элемент** | **Время (мин.)** | **Температура (0С)** |
| Колонка | 0−3  3−8  8−12,3  12,3−20,3 | 50  50 → 100  100 → 250  250 |
| Блок ввода проб |  | 250 |
| Детектор |  | 280 |

- *детектор*: пламенно-ионизационный;

- *вводимый объём пробы*: 1 мкл.

*Относительное время удерживания* (время удерживания октана около 10 мин): йодэтан – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы:*

- *разрешение (RS)*: не менее 5,0 между пиками йодэтана и октана на хроматограмме раствора сравнения;

- *относительное стандартное отклонение:* не более2,0 %для 6 повторных вводов раствора сравнения.

Фактор отклика *(R)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *S*0 | – | площадь пика йодэтана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | – | навеска йодэтана, мг; |
|  | *P* | – | содержание йодэтана, %. |

Содержание гидроксиэтоксигрупп в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика йодэтана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a2* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *R* | – | фактор отклика; |
|  | *156,0* | – | молекулярная масса йодэтана; |
|  | *61,1* | – | молекулярная масса гидроксиэтоксигруппы. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- вязкость в мПа·с для 2,0 % раствора по массе;

- название и концентрацию добавленного стабилизатора рН.