**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **ПОЛИСОРБАТ 80** |
| *Polysorbatum 80* |
| Polysorbate 80 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь неполных эфиров жирных кислот, в основном олеиновой ((9*Z*)-октадец-9-еновой) кислоты, с сорбитолом и его ангидридами, этоксилированных в примерном соотношении 20 моль этиленоксида на каждый моль сорбитола и ангидридов сорбитола.

СВОЙСТВА

**Описание.** Маслянистая от бесцветной до коричневато-жёлтого цвета прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

**Растворимость.** Диспергируется в воде, этаноле, этилацетате и метаноле, практически нерастворим в жирных маслах и парафине жидком.

**Относительная плотность.** Около 1,10.

**Вязкость.** Около 400 мПа·с при 25 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация: А, Г*.

*Вторая идентификация:* *Б, В, Г, Д*.

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

*Образец сравнения:* стандартный образец *полисорбата 80*.

*Требование*: инфракрасный спектр поглощения испытуемого образца должен соответствовать спектру стандартного образца *полисорбата 80*.

Б. **Гидроксильное число** (см. раздел *Испытания*).

В. **Число омыления** (см. раздел *Испытания*).

Г. **Состав жирных кислот** (см. раздел *Испытания*).

Д. **Качественная реакция.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *метиленхлорида*, прибавляют 0,1 г *калия тиоцианата* и 0,1 г *кобальта нитрата*. Перемешивают стеклянной палочкой. Должно появиться синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Кислотное число** *(ОФС «Кислотное число», метод 1).* Не более 2,0. Определение проводят с использованием 5,0 г испытуемого образца.

**Гидроксильное число** *(ОФС «Гидроксильное число», метод 1).* От 65 до 80.

**Пероксидное число.** Не более 10,0.

10,0 г испытуемого образца помещают в химический стакан вместимостью 100 мл и растворяют в 20 мл *уксусной кислоты ледяной.* Прибавляют 1 мл *калия йодида насыщенного раствора*, перемешивают и выдерживают в течение 1 мин. Прибавляют 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида,* перемешивают на магнитной мешалке. Титруют *0,01 М раствором натрия тиосульфата* потенциометрически *(ОФС «Потенциометрическое титрование»)*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Пероксидное число (*I*p) вычисляют по формуле:

$$I\_{p}=\frac{1000∙(V-V\_{0})∙c}{a},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | – | объём *0,01 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;  |
|  | *V*0 | − | объём *0,01 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный в контрольном опыте, мл; |
|  | *а* | − | навеска испытуемого образца, г; |
|  | *c* | − | концентрация раствора натрия тиосульфата, моль/л. |

**Число омыления** *(ОФС «Число омыления»).* От 45 до 55.

Определение проводят с использованием 4,0 г испытуемого образца. Используют 30,0 мл *0,5 М раствора калия гидроксида спиртового*, нагревают с обратным холодильником в течение 60 мин и перед проведением титрования прибавляют 50 мл *этанола*.

**Состав жирных кислот** (*ОФС «Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах», методика 3*).

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* кварцевая длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000* толщиной 0,5 мкм;

- *газ-носитель: гелий для хроматографии*;

- *линейная скорость:* 50 см/с;

- *режим изменения температуры*:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Элемент** | **Время (мин)** | **Температура (°С)** |
| Колонка | 0−14 14−54  | 80 → 220 220 |
| Блок ввода проб |  | 250 |
| Детектор |  | 250 |

- *детектор:* пламенно-ионизационный;

- *вводимый объём пробы:* 1 мкл.

*Состав фракции жирных кислот испытуемого образца:*

- *миристиновая кислота*: не более 5,0 %;

- *пальмитиновая кислота*: не более 16,0 %;

- *пальмитолеиновая кислота*: не более 8,0 %;

- *стеариновая кислота*: не более 6,0 %;

- *олеиновая кислота*: не менее 58,0 %;

- *линолевая кислота*: не более 18,0 %;

- *линоленовая кислота*: не более 4,0 %.

**Этиленоксид и диоксан.** Метод ГХ (парофазный анализ) *(ОФС «Газовая хроматография»)*. Не более 1 ppm этиленоксида и не более 10 ppm диоксана.

*Исходный раствор этиленоксида.* 0,5 мл коммерчески доступного раствора этиленоксида в метиленхлориде (50 мг/мл) доводят *водой* до объёма 50,0 мл. (Примечание: раствор стабилен в течение 3 месяцев при хранении во флаконах, закрытых крышкой с силиконовой мембраной, покрытой политетрафторэтиленом, при температуре −20 °С). Выдерживают до достижения комнатной температуры. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 250,0 мл.

*Исходный раствор диоксана.* 1,0 мл *диоксана* доводят *водой* до объёма 200,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 100,0 мл.

*Исходный раствор ацетальдегида.* 0,100 г *ацетальдегида* помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят *водой* до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* К 6,0 мл исходного раствора этиленоксида прибавляют 2,5 мл исходного раствора диоксана и доводят объём раствора *водой* до 25,0 мл.

*Испытуемый раствор (а).* 1,00 г испытуемого образца помещают во флакон для парофазной газовой хроматографии вместимостью 10 мл, прибавляют 2,0 мл *воды*, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной, покрытой политетрафторэтиленом, и алюминиевым колпачком, и тщательно перемешивают.

*Испытуемый раствор (б).* 1,00 г испытуемого образца помещают во флакон для парофазной газовой хроматографии вместимостью 10 мл, прибавляют 2,0 мл раствора сравнения (а), немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной, покрытой политетрафторэтиленом, и алюминиевым колпачком, и тщательно перемешивают.

*Раствор сравнения (б).* 2,0 мл исходного раствора ацетальдегида и 2,0 мл исходного раствора этиленоксида помещают во флакон для парофазной газовой хроматографии вместимостью 10 мл, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной, покрытой политетрафторэтиленом, и алюминиевым колпачком, и тщательно перемешивают.

*Условия хроматографирования*:

- *колонка*: из расплавленного кварца длиной 50 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем *поли(диметил)(дифенил)силоксана* толщиной 5 мкм;

- *газ-носитель*: *гелий для хроматографии*;

- *скорость газа-носителя*: 4,0 мл/мин;

- *деление потока*: 1:3,5.

*Допускается использование условий статической парофазной хроматографии*:

- *температура уравновешивания*: 80 °С;

- *время уравновешивания*: 30 мин;

- *режим изменения температуры*:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Элемент** | **Время (мин)** | **Температура (°С)** |
| Колонка | 0−18 18−23 | 70 → 250 250 |
| Блок ввода проб |  | 85 |
| Детектор |  | 250 |

- *детектор*: пламенно-ионизационный;

- *вводимый объём пробы*: по 1 мл испытуемых растворов (а) и (б) и раствора сравнения (б).

*Относительное время удерживания* (время удерживания этиленоксида – около 6,5 мин): ацетальдегид – около 0,9; диоксан – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения):

- *разрешение (RS)*: не менее 2,0 между пиками ацетальдегида и этиленоксида.

Содержание этиленоксида в испытуемом образце в ppm (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{2·C\_{EO}·A\_{a}}{A\_{b}-A\_{a}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *CEO* | – | концентрация этиленоксида, добавленного в испытуемый раствор (б), мкг/мл; |
|  | *Aa* | – | площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора (а); |
|  | *Ab* | – | площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора (б).  |

Содержание диоксана в испытуемом образце в ppm (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{2·1,03·C\_{D}·A\_{a'}}{A\_{b'}-A\_{a'}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *CD* | – | концентрация диоксана, добавленного в испытуемый раствор (б), мкл/мл; |
|  | $$A\_{a'}$$ | – | площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора (а); |
|  | $$A\_{b'}$$ | – | площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора (б);  |
|  | 1,03 | – | плотность диоксана, г/мл. |

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1, методика А).* Не более 3,0 %. Определение проводят с использованием 1,00 г испытуемого образца.

**Общая зола***.* Не более 0,25 %.

Кварцевый или платиновый тигель нагревают до красного каления в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе (используют силикагель или другие подходящие осушители) и точно взвешивают. 2,00 г испытуемого образца равномерно распределяют в тигле, высушивают при температуре 100–105 °С в течение 1 ч и постепенно нагревают при возможно меньшей температуре для полного обугливания. Затем после прокаливания до постоянной массы в электрической печи при температуре 600 ± 25 °С тигель охлаждают в эксикаторе и точно взвешивают. В течение всего испытания нельзя допускать возникновения пламени. Если после длительного прокаливания в золе всё ещё остаются чёрные частицы, её обрабатывают горячей водой, фильтруют через фильтровальную бумагу для количественного анализа и прокаливают остаток и фильтровальную бумагу. Объединяют фильтрат с золой, аккуратно выпаривают досуха и прокаливают до постоянной массы.

**Тяжёлые металлы** *(ОФС «Тяжёлые металлы», метод 6)*. Не более 10 ppm.

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

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке в защищённом от света месте.

Функциональные характеристики

Испытание проводят, если полисорбат 80 применяют в качестве эмульгатора или солюбилизатора в жидких дозированных и мягких лекарственных формах.

**Гидроксильное число** (см. раздел *Испытания*).

**Состав жирных кислот**(см. раздел *Испытания*).