

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.2.2.0018

4-АМИНОФЕНОЛ

Определение 4-аминофенола в лекарственных средствах, содержащих парацетамол, проводят методом жидкостной хроматографии (ОФС «Жидкостная хроматография»).

Испытание проводят в защищённом от света месте. Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

МЕТОДИКА

Буферный раствор. 4,0 г натрия цитрата Р и 1,5 г лимонной кислоты безводной Р растворяют в воде Р и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Смесь растворителей: ацетонитрил Р – буферный раствор (10:90 об/об).

Испытуемый раствор (а). Готовят раствор субстанции или препарата в смеси растворителей с концентрацией парацетамола 10 мг/мл.

Испытуемый раствор (б). 25,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объёма 50 мл и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

Раствор сравнения (а). Готовят раствор 25 мкг/мл фармакопейного стандартного образца 4-аминофенола в смеси растворителей.

Раствор сравнения (б). Готовят раствор 2,5 мкг/мл фармакопейного стандартного образца 4-аминофенола в смеси растворителей, используя раствор сравнения (а).

Раствор сравнения (в). 25,0 мл испытуемого раствора (а) и 15,0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью растворителей до объёма 50 мл и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

Условия хроматографирования:

- колонка: длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сорбентом для ЖХ, состоящим как из обращённо-фазовых (алкильная цепь длиннее С8), так и из слабых катионообменных (карбоксильных) функциональных групп, химически связанных с пористыми или непористыми частицами диаметром 5 мкм;
- температура колонки: 30 °C;
- подвижные фазы:
 - подвижная фаза А: 0,60 г калия дигидрофосфата Р и 0,82 г динатрия гидрофосфата безводного Р растворяют в воде Р и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл и pH 7,0;
 - подвижная фаза Б: вода Р;
 - подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- режим градиентного элюирования:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза Б (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	90	5	5
5	90	5	5
7	10	10	80
7,1	90	5	5
10	90	5	5

- скорость потока: 1 мл/мин;
- детектор: спектрофотометрический, длина волны 300 нм;
- объём вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (б) и растворов сравнения (б) и (в).

Время удерживания 4-аминофенола – около 4,2–5,3 мин.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение (R_s): не менее 1 между пиком 4-аминофенола и ближайшим пиком на хроматограмме раствора сравнения (в);
- фактор симметрии (A_s): не более 1,5 для пика 4-аминофенола на хроматограмме раствора сравнения (в);

- *повторяемость системы*: относительное стандартное отклонение не более 5,0 % для шести повторных вводов раствора сравнения (в);
- *отношение сигнал/шум (S/N)*: не менее 20 для пика 4-аминофенола на хроматограмме раствора сравнения (б).

Содержание 4-аминофенола C_6H_7NO в субстанции или препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{(S_0 - S_1) \cdot a_1},$$

где: S_1 – площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме испытуемого раствора (б);

S_0 – площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме раствора сравнения (в);

a_0 – навеска фармакопейного стандартного образца 4-аминофенола, в миллиграммах (мг);

P – содержание 4-аминофенола в фармакопейном стандартном образце 4-аминофенола, %;

a_1 – содержание парацетамола в испытуемом растворе (б), в миллиграммах (мг).

Допустимое содержание 4-аминофенола: не более 0,15 % по отношению к парацетамолу, если в фармакопейной статье не указано иначе.

КОРРЕКТИРОВКА УСЛОВИЙ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ

При необходимости, время удерживания 4-аминофенола может быть уменьшено или увеличено в соответствии с рекомендациями:

Изменение условий хроматографирования	Изменение времени удерживания 4-аминофенола
Увеличение доли подвижной фазы В	Уменьшение
Увеличение доли подвижной фазы Б	
Понижение pH подвижной фазы А	Увеличение
Повышение температуры колонки	

Скорректированные условия хроматографирования должны соответствовать всем требованиям пригодности системы.

Стабильность раствора необходимо проверять в реальных условиях использования, чтобы гарантировать стабильность 4-аминофенола в испытуемом растворе (б) и растворе сравнения (в), о чем свидетельствует изменение площадей пиков 4-аминофенола не более чем на $\pm 10\%$.

ПРОЕКТ