

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.0.0.0000

Вводится впервые

ПОЛИСОРБАТ 80

Polysorbatum 80

Polysorbate 80

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь неполных эфиров жирных кислот, в основном олеиновой кислоты, соответствующей требованиям ФС «Олеиновая кислота», с сорбитолом и его ангидридами, этоксилированных примерно 20 молями этиленоксида на каждый моль сорбитола и ангидридов сорбитола.

СВОЙСТВА

Описание: маслянистая бесцветная или коричневато-жёлтая прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Гигроскопичная.

Растворимость: диспергируется в воде, этаноле безводном, этилацетате и метаноле, практически нерастворима в жирных маслах и парафине жидком.

Относительная плотность: около 1,10.

Вязкость: около 400 мПа·с при температуре 25 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, Г.

Вторая идентификация: Б, В, Г, Д.

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

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец полисорбата 80.

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

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

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

Д. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *метиленхлорида Р*, прибавляют 0,1 г *кобальта нитрата Р* и 0,1 г *калия тиоцианата Р*. Перемешивают стеклянной палочкой. Окраска раствора должна измениться на синий цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотное число (ОФС «*Кислотное число*»). Не более 2,0.

5,0 г испытуемого образца растворяют в 50 мл указанной смеси растворителей.

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

Пероксидное число. Не более 10,0.

10,0 г испытуемого образца помещают в стакан вместимостью 100 мл и растворяют в 20 мл *уксусной кислоты ледяной Р*. Прибавляют 1 мл *калия йодида насыщенного раствора Р*, перемешивают и выдерживают одну минуту. Прибавляют 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р*, и магнитную мешалку. Титруют 0,01 М раствором *натрия тиосульфата*, определяя конечную точку титрования потенциметрически (ОФС «*Потенциметрическое титрование*»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

Пероксидное число вычисляют по формуле:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m},$$

- где: n_1 – объём 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах, мл;
- n_2 – объём 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный в контрольном опыте, в миллилитрах, мл;
- M – молярность раствора натрия тиосульфата, в молях на литр, моль/л.
- m – навеска испытуемого образца, в граммах, г;

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 безводного Р.

Состав жирных кислот (ОФС «Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии», методика 3).

Используют смесь калибровочных веществ, указанную в таблице 3 ОФС «Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии».

Условия хроматографирования:

- колонка: из плавленого кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем макрогела 20 000 Р толщиной 0,5 мкм;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- линейная скорость: 50 см/с;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0–14 14–54	80 → 220 220
Порт ввода		250
Детектор		250

- детектор: пламенно-ионизационный;
- объём вводимой 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. Газовая хроматография (парофазный анализ) (ОФС «Газовая хроматография»). Не более 1 ppm этиленоксида и не более 10 ppm диоксана.

Исходный раствор этиленоксида. 0,5 мл доступного раствора этиленоксида в метиленхлориде (50 мг/мл) доводят *водой Р* до объема 50,0 мл. (Примечание: раствор стабилен в течение трёх 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 Р* до объема 250,0 мл.

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

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

Раствор А. К 6,0 мл исходного раствора этиленоксида прибавляют 2,5 мл исходного раствора диоксана и доводят объем раствора *водой Р* 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 Р*, 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 А, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной, покрытой политетрафторэтиленом, и алюминиевым колпачком, и тщательно перемешивают.

Раствор сравнения. 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 плавленного кварца длиной 50 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем *фенил(5)метил(95)полисилоксана Р* толщиной 5 мкм;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость потока: 4,0 мл/мин;
- деление потока: 1:3,5.

Условия статической парофазной хроматографии:

- температура уравнивания: 80 °С;
- время уравнивания: 30 мин;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0–18	70 → 250
	18–23	250
Порт ввода		85
Детектор		250

- детектор: пламенно-ионизационный;
- объём вводимой пробы: по 1,0 мл испытуемых растворов (а) и (б) и раствора сравнения.

Относительное удерживание по этиленоксиду (время удерживания около 6,5 мин): ацетальдегид – около 0,9; диоксан – около 1,9.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

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

Содержание этиленоксида в ррт рассчитывают по формуле:

$$\frac{2 \times C_{EO} \times S_a}{S_b - S_a},$$

где: C_{EO} – концентрация этиленоксида, добавленного в испытуемый раствор (б) в микрограммах на миллилитр, мкг/мл;

S_a – площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора (а);

S_b – площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора (б).

Содержание диоксана в ррт рассчитывают по формуле:

$$\frac{2 \times 1,03 \times C_D \times S_{a'}}{S_{b'} - S_{a'}} \times 1000,$$

где: C_D – концентрация диоксана, добавленного в испытуемый раствор (б), в микролитрах на миллилитр, мкл/мл;

$S_{a'}$ – площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора (а);

$S_{b'}$ – площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора (б);

1,03 – плотность диоксана, в граммах на миллилитр, г/мл.

Вода (ОФС «Полумикроопределение воды»). Не более 3,0 %.

Определение проводят с использованием 1,00 г испытуемого образца.

Общая зола (ОФС «Общая зола»). Не более 0,25 %.

Определение проводят с использованием 2,0 г испытуемого образца.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

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

Гидроксильное число (см. раздел *Испытания*).

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

ПРОЕКТ