ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.0.0.0000

Вводится впервые

ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

Hydroxyethylcellulosum

Hydroxyethylcellulose

[9004-62-0]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Частично *О*-(2-гидроксиэтилированная) целлюлоза. Могут быть добавлены подходящие стабилизаторы pH, такие как фосфаты.

Содержание: от 30,0 % до 70,0 % гидроксиэтокси (-OC_2H_4OH) групп в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый, желтовато-белый или серовато-белый порошок, или гранулы, гигроскопичны.

***Растворимость*:** растворима в горячей и холодной воде, образуя коллоидный раствор, практически нерастворима в ацетоне, этаноле (96 %) и толуоле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, Б.

Вторая идентификация: Б, В, Г, Д.

А. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*). Режим нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, ATR).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *гидроксиэтилцеллюлозы*.

Б. 10 мл раствора S (см. раздел *Испытания*) доводят до кипения; раствор должен быть прозрачным.

ПРОЕКТ

В. К 10 мл раствора S прибавляют 0,3 мл *уксусной кислоты разбавленной Р* и 2,5 мл раствора 100 г/л *таниновой кислоты Р*; должен образоваться желтовато-белый хлопьевидный осадок, который должен раствориться в *аммиака растворе разбавленном Р1*.

Г. 1 г испытуемого образца смешивают с 2 г мелкоизмельчённого *марганца(II) сульфата Р* в пробирке длиной около 160 мм. В верхнюю часть пробирки на расстоянии 2 см от края помещают полоску фильтровальной бумаги, пропитанную свежеприготовленной смесью 1 объёма раствора 200 г/л *диэтаноламина Р* и 11 объёмов раствора 50 г/л *натрия нитропруссида Р*, pH которой доводят *1 М раствором хлороводородной кислоты* до 9,8. Пробирку погружают на 8 см в масляную баню (с силиконовым маслом) и нагревают при температуре 190–200° С в течение 10 мин. Фильтровальная бумага должна окраситься в синий цвет. Параллельно проводят контрольный опыт.

Д. 0,2 г испытуемого образца растворяют полностью, не нагревая, в 15 мл раствора 700 г/л *серной кислоты Р*. Полученный раствор приливают при перемешивании к 100 мл ледяной *воды Р* и доводят объём раствора ледяной *водой Р* до 250 мл. В пробирке тщательно смешивают 1 мл полученного раствора с 8 мл *серной кислоты Р*, которую прибавляют по каплям, при охлаждении в ледяной воде. Нагревают на водяной бане в течение ровно 3 мин и немедленно охлаждают в ледяной воде. К полученной смеси, пока она холодная, осторожно прибавляют 0,6 мл *нингидрина раствор Р2* и хорошо перемешивают. Выдерживают при температуре 25° С; немедленно должна появиться розовая окраска и в течение 100 мин не изменяться на фиолетовую.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца (предварительно высушенного вещества) растворяют в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида Р*, через 10 мин доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл и перемешивают до полного растворения.

ПРОЕКТ

pH (*ОФС «Потенциометрическое определение pH»*). От 5,5 до 8,5. Определение проводят с использованием раствора S.

Вязкость (*ОФС «Метод ротационной вискозиметрии»*). От 75,0 % до 140 % от заявленного значения.

При перемешивании прибавляют испытуемый образец в количестве соответствующем 2,00 г предварительно высушенного вещества в 50 г *воды Р*. Доводят полученный раствор водой Р до 100,0 г и перемешивают до полного растворения. Измеряют вязкость полученного раствора при 25 °С с помощью ротационного вискозиметра при скорости сдвига 100 $с^{-1}$ с ожидаемой вязкостью до 100 МПа·с, при скорости сдвига 10 $с^{-1}$ с ожидаемой вязкостью от 100 МПа·с до 20000 МПа·с и при скорости сдвига 1 $с^{-1}$ с ожидаемой вязкостью более 20000 МПа·с. Если невозможно получить точную скорость сдвига равную 1 $с^{-1}$, 10 $с^{-1}$ или 100 $с^{-1}$ соответственно, используют скорость немного выше и немного ниже и выполняют интерполяцию.

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

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

Нитраты. Не более 3,0 % в пересчёте на сухое вещество, если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы 1000 МПа·с или менее, и не более 0,2 % в пересчёте на сухое вещество, если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы более 1000 МПа·с.

Потенциометрия (*ОФС «Потенциометрическое определение концентрации ионов с использованием ионоселективных электродов», метод 1*).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

Забуференная вода. К смеси из 50 мл *серной кислоты разбавленной Р* и 800 мл *воды Р*, прибавляют 135 г *калия дигидрофосфата Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл. 80 мл полученного раствора доводят водой Р до объёма 2000 мл.

ПРОЕКТ

Нитратов стандартный раствор (500 ppm NO_3). 0,8154 *калия нитрата Р* растворяют в 500 мл забуференной воды и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Испытуемый раствор. 0,50 г испытуемого образца растворяют в забуференной воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Растворы сравнения. Если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы 1000 МПа·с или менее, то 10,0 мл, 20,0 мл и 40,0 мл нитратов стандартного раствора (500 ppm NO_3) доводят забуференной водой до объёма 100 мл и перемешивают каждый. Если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы более 1000 МПа·с, то 1,0 мл, 2,0 мл и 4,0 мл нитратов стандартного раствора (500 ppm NO_3) доводят забуференной водой до объёма 100 мл и перемешивают каждый.

Индикаторный электрод. Нитрат-селективный.

Электрод сравнения. Хлорсеребряный.

Электролит сравнения. Раствор 13,2 г/л *аммония сульфата Р*.

Выполняют измерение для каждого раствора. Рассчитывают концентрацию нитратов, используя калибровочную кривую.

Альдегиды. Не более 20 ppm в пересчёте на глиоксаль.

1,0 г испытуемого образца помещают в пробирку с притёртой пробкой и прибавляют 10,0 мл *этанола безводного Р*, закрывают пробирку и механическим способом перемешивают в течение 30 мин, центрифугируют. К 2,0 мл надосадочной жидкости прибавляют 5,0 мл раствора 4 г/л *метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида Р* в 80 % (*об/об*) растворе *уксусной ледяной кислоты Р*. Встряхивают до получения однородного раствора. Через 2 ч полученный раствор по интенсивности окраски не должен превышать раствор сравнения, приготовленный одновременно и таким же способом, используя 2,0 мл *глиоксаля стандартного раствора (2 ppm $C_2H_2O_2$) Р* вместо 2,0 мл надосадочной жидкости.

ПРОЕКТ

Этиленоксид. Парофазная газовая хроматография (*ОФС «Этиленоксид и диоксан»*).

Испытуемый раствор. 1,00 г испытуемого образца помещают во флакон объёмом 5 мл (в зависимости от условий могут использовать другой размер) и прибавляют 1 мл *воды Р*. В воде вещество набухает, но не растворяется.

Раствор сравнения (а). 1,00 г испытуемого образца помещают в такой же флакон объёмом 5 мл, прибавляют 0,1 мл холодного *этиленоксида раствора Р2* и 0,9 мл *воды Р*. В воде вещество набухает, но не растворяется.

Раствор сравнения (б). К 0,1 мл *этиленоксида раствора Р2* во флаконе объёмом 5 мл прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора 10 мг/л *ацетальдегида Р*.

Флаконы немедленно укупоривают пробкой из бутилкаучуковой мембраны, покрытой алюминием или политетрафторэтиленом и обжимают алюминиевой крышкой.

Предел содержания:

– *этиленоксид*: не более 1 ppm.

2-Хлорэтанол. Парофазная газовая хроматография (*ОФС «Газовая хроматография»*).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца помещают во флакон объёмом 10 мл (в зависимости от условий могут использовать другой размер) и прибавляют 2 мкл *2-пропанола Р*. Флакон закрывают и перемешивают.

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

ПРОЕКТ

Раствор сравнения (б). 50 мг испытуемого образца помещают в такой же флакон объёмом 10 мл, прибавляют 2 мкл раствора сравнения (а). Флакон закрывают и перемешивают.

Флаконы немедленно укупоривают пробкой из бутилкаучуковой мембраны, покрытой алюминием или политетрафторэтиленом и обжимают алюминиевой крышкой.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 50 м и внутренним диаметром 0,32 мм, заполненная *метилполисилоксаном Р* с толщиной плёнки 1,2 мкм;

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

– *скорость потока*: 25-35 см/с;

– *деление потока*: 1:10;

– *допускается использование условий статической парофазной хроматографии*:

– *температура уравновешивания*: 110 °С;

– *время уравновешивания*: 20 мин;

– *температура системы ввода*: 115 °С.

– *температура*:

	Время (мин)	**Температура (°С)**
Колонка	0–6 6–16 16–31 31–36	60 60→110 110→230 230
Порт ввода		150
Детектор		250

– *детектор*: пламенно-ионизационный;

– объём вводимой пробы: 2 мл;

Время удерживания: 2-хлорэтанол – около 7,8 мин.

Предел содержания примесей:

– *2-хлорэтанол*: не более чем 0,5-кратная площадь пика 2-хлорэтанола на хроматограмме раствора сравнения (б) (10 ppm).

ПРОЕКТ

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

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

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 4,0 %, если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы 1000 МПа·с или менее, и не более 1,0 %, если вязкость гидроксиэтилцеллюлозы более 1000 МПа·с, в пересчёте на 1,0 г.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Устройство:

– *реакционный флакон*: устойчивый к давлению флакон объёмом 5 мл, оснащённый устойчивой к давлению пробкой из бутилкаучуковой мембраны, покрытой политетрафторэтиленом, закреплённой алюминиевой обжимной крышкой или другой укупорочной системой, которая обеспечивает достаточную герметичность;

– *нагреватель*: нагревательный модуль с квадратным алюминиевым блоком, имеющим отверстия, в которые помещают реакционные флаконы; перемешивание содержимого флакона осуществляется с помощью магнитной мешалки, установленной в нагревательном модуле, или с помощью вращающегося шейкера, который совершает приблизительно 100 циклов/мин.

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

Испытуемый раствор. Взвешивают 30 мг испытуемого образца, помещают в реакционный флакон, прибавляют 60 мг *адипиновой кислоты Р*, 2,00 мл раствора внутреннего стандарта и 1,0 мл *йодоводородной кислоты Р*, немедленно укупоривают флакон и точно взвешивают. Перед нагреванием содержимое флакона не перемешивают руками. Флакон помещают в

ПРОЕКТ

нагреватель и постоянно перемешивают при температуре (165±2) °С в течение 2,5 ч, далее флакон охлаждают и точно взвешивают. Если потеря в массе менее 10 мг и нет признаков утечки, верхний слой используют как испытуемый раствор.

Раствор сравнения. 60 мг *адипиновой кислоты Р*, 2,00 мл раствора внутреннего стандарта и 1,0 мл *йодоводородной кислоты Р* помещают в другой реакционный флакон, укупоривают флакон и точно взвешивают. С помощью шприца вводят 55 мкл *йодэтана Р* через мембрану и точно взвешивают. Тщательно встряхивают реакционный флакон и верхний слой используют как раствор сравнения.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: из плавленого кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм, заполненная *метилполисилоксаном Р* с толщиной плёнки 3 мкм;

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

– *скорость потока*: 4,2 мл/мин;

– *деление потока*: 1:40;

– *температура*:

	Время (мин)	**Температура (°С)**
Колонка	0–3 3–8 8–12,3 12,3–20,3	50 50→100 100→250 250
Порт ввода		250
Детектор		280

– *детектор*: пламенно-ионизационный;

– *объём вводимой пробы*: 1 мкл;

Относительное удерживание по октану (время удерживания – около 10 мин): йодэтан – около 0,6.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

– *разрешение*: не менее 5,0 между пиками йодэтана и октана;

– *повторяемость*: относительное стандартное отклонение фактора

ПРОЕКТ

отклика основного пика не более 2,0 % для 6 повторных вводов.

Фактор отклика (R) рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_1 \cdot m_1 \cdot C}{A_2 \cdot 100},$$

где: A_1 – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения;

A_2 – площадь пика йодэтана на хроматограмме раствора сравнения;

m_1 – масса *йодэтана Р* в растворе сравнения, в миллиграммах;

C – процентное содержание *йодэтана Р*.

Содержание гидроксиэтокси групп (*m*/*m*) в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_4 \cdot R \cdot M_1 \cdot 100}{A_3 \cdot m_2 \cdot M_2},$$

где: A_3 – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

A_4 – площадь пика йодэтана на хроматограмме испытуемого раствора;

R – фактор отклика;

M_1 – молярная масса гидроксиэтокси группы (61,1);

M_2 – молярная масса йодэтана (156,0);

m_2 – масса испытуемого образца в пересчёте на сухое вещество, в испытуемом растворе, в миллиграммах.

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Указывают:

– вязкость, в миллипаскалях в секунду для 2 % (m/m) раствора;

– название и концентрацию любого добавляемого стабилизатора pH.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Испытания проводят, если гидроксиэтилцеллюлоза применяется в качестве вещества повышающего вязкость:

Вязкость (см. раздел *Испытания*).

Молярное замещение (см. раздел *Количественное определение*).

ПРОЕКТ

Испытания проводят, если гидроксиэтилцеллюлоза применяется в качестве матрицеобразователя для твёрдых лекарственных форм с модифицированным высвобождением:

Вязкость (см. раздел *Испытания*).

Молярное замещение (см. раздел *Количественное определение*).

Молекулярно-массовое распределение (*ОФС «Эксклюзионная хроматография»*).

Распределение частиц по размерам (*ОФС «Определение распределения частиц по размерам методом лазерной дифракции» или ОФС «Определение распределения частиц по размерам методом аналитического просеивания»*).

Сыпучесть порошка (*ОФС «Сыпучесть порошков»*).

ПРОЕКТ