ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

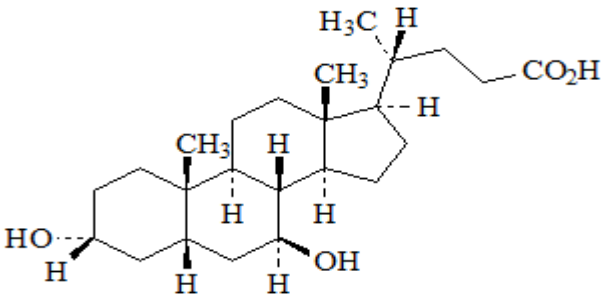
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

Acidum ursodeoxycholicum

Ursodeoxycholic acid



$C_{24}H_{40}O_4$ M_r 392,6
[128-13-2]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3α,7β-Дигидрокси-5β-холан-24-овая кислота.

Содержит от 99,0 % до 101,0 % урсодезоксихолевой кислоты $C_{24}H_{40}O_4$ в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание: белый или почти белый порошок.

Растворимость: практически нерастворима в воде, легко растворима в этаноле (96%), мало растворима в ацетоне, практически нерастворим в метиленхлориде.

Температура плавления: около 202 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

ПРОЕКТ

Вторая идентификация: Б, В.

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

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *урсодезоксихолевой кислоты.*

Б**. Тонкослойная хроматография** (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*)

Смесь растворителей: *вода Р—ацетон Р* (10:90 *об/об*)

Испытуемый раствор. 40,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения: 40,0 мг образца фармакопейного стандартного образца *урсодезоксихолевой кислоты* растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.*

–подвижная фаза: уксусная кислота ледяная Р—ацетон Р—метиленхлорид Р (1:30:60 *об/об/об*);

– объём наносимой пробы: 5 мкл;

– пробег фронта подвижной фазы: более 2/3 пластинки;

– высушивание: при температуре 120 °С в течение 10 мин.

–детектирование: немедленно опрыскивают раствором 47,6 г/л *фосфорномолибденовой кислоты Р* в смеси *серной кислоты Р* и *уксусной кислоты ледяной Р* в соотношении (1:20 об/об) и нагревают при 120 °С до появления зон адсорбции синего цвета.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, соответствующая ей по величине и окраске.

ПРОЕКТ

В. Растворяют около 10 мг испытуемого образца в 1 мл *серной кислоты Р* и прибавляют 0,1 мл раствора *формальдегида Р,* выдерживают в течение 5 мин и прибавляют 5 мл *воды Р*; должна образоваться суспензия зеленовато-синего цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение *(ОФС «Оптическое вращение»).* От +58 до +62 в пересчёте на сухое вещество.

0,500 г испытуемого образца растворяют в *этаноле безводном Р* и доводят объём тем же растворителем до 25,0 мл.

Примеси C и J. Жидкостная хроматография *(ОФС «Жидкостная хроматография»).*

Смесь растворителей: *метанол Р— подвижная фаза* (10:90 *об/об*).

Испытуемый раствор. 100 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,5 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг фармакопейного стандартного образца *литохолевой кислоты* (примесь C) растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл. 1,5 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл. В 1 мл этого раствора растворяют содержимое флакона, содержащего фармакопейный стандартный образец *урсодезоксихолевой кислоты примеси J*.

Условия хроматографирования:

– *колонка:* длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным, эндкепированным, деактивированным по отношению к основаниям Р* с размером частиц 3 мкм;

– *температура колонки*: 40 °C ± 2 °C.

ПРОЕКТ

– *подвижная фаза:* смешивают 30 объемов *ацетонитрила Р,* 37 объемов *раствора 0,78 г/л дигидрофосфата натрия Р,* доведенного до pH 3,0 с помощью *фосфорной кислоты Р, и* 40 объемов *метанола Р.*

– *скорость потока*: 1,5 мл/мин;

– *детектор*: рефрактометрический, при температуре 35 ± 1 °С;

– *объём вводимой пробы*: 100 мкл;

– *время хроматографирования*: 12-кратное от времени удерживания урсодезоксихолевой кислоты.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, раствора сравнения (б), для идентификации пиков примесей С и J.

Относительное удерживание по урсодезоксихолевой кислоте (время удерживания – около 3 мин): примесь С – около 6,0; примесь J – около 10,1.

Пригодность хроматографической системы:

– *разрешение:* не менее 4,0 между пиками, примеси С и J на хроматограмме, раствора сравнения (б);

– *отношение сигнал/шум*: не менее 30 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Расчет содержания примесей в процентах:

–для примесей С и J используйте концентрацию урсодезоксихолевой кислоты в растворе сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

–*примесь С*: не более 0,10 %;

–*примесь J*: не более 0,15 %.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография *(ОФС «Жидкостная хроматография»)*

Смесь растворителей: *метанол Р— подвижная фаза Р* (10:90 *об/об*)

Испытуемый раствор. 60 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 20,0 мл.

ПРОЕКТ

Раствор сравнения (*а*). Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *урсодезоксихолевой кислотой для пригодности системы* (содержащей примеси А и Н) растворяют в 1 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным, эндкепированным, деактивированным по отношению к основаниям Р* с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 40 °С ± 2 °С;

– *подвижная фаза:* смешивают 30 объемов *ацетонитрила Р,* 37 объемов *раствора 0,78 г/л натрия дигидрофосфата Р,* доведенного до pH 3,0 с помощью *фосфорной кислоты Р, и* 40 объемов *метанола Р;*

– *скорость потока*: 0,8 мл/мин;

– *детектор*: рефрактометрический, при температуре 35 ± 1 °С;

– *объём вводимой пробы*: 150 мкл

– *время хроматографирования*: в 4 раза больше времени удерживания урсодезоксихолевой кислоты.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу урсодезоксихолевой кислоты и хроматограмму раствора сравнения (а), для идентификации пиков примесей А и Н.

Относительное время удерживания по урсодезоксихолевой кислоте (время удерживания – около 14 мин): примесь Н – около 0,9; примесь А – около 2,8.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а))*:*

ПРОЕКТ

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками примеси H и урсодезоксихолевой кислоты.

Расчет процентного содержания:

- для каждой примеси используют концентрацию урсодезоксихолевой кислоты в растворе сравнения (б)

Пределы содержания примесей:

- *примесь A:* не более чем 10-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1,0 %);

- неспецифицированные примеси: не более 0,10 % для каждой примеси;

- сумма примесей: не более 1,5 %;

- порог информирования: 0,05 %.

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

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

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,350 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *этанола (96 %) Р,* предварительно нейтрализованного по *фенолфталеину Р* 0,2 мл, прибавляют 50 мл *воды Р* и титруют *0,1 М раствором натрия гидроксида* до появления розовой окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 39,26 мг урсодезоксихолевой кислоты $C_{24}H_{40}O_4$.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, C, J.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание

ПРОЕКТ

таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *B, D, E, F, G, H, I.*

A: 3α,7α-дигидрокси-5β-холан-24-овая кислота (хенодезоксихолевая кислота)

B: 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холан-24-овая кислота (холевая кислота)

C: 3α-гидрокси-5β-холан-24-овая кислота (литохолевая кислота)

D: 3α,7β,12α-тригидрокси-5β-холан-24-овая кислота (урсохолевая кислота)

E: 3α,12α-дигидрокси-5β-холан-24-овая кислота (дезоксихолевая кислота)

F: 3α-гидрокси-7-оксо-5β-холан-24-овая кислота (нутриахолевая кислота)

G: метил(3α,7β-дигидрокси-5β-холан-24-оат)(метиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты)

H: 3β,7β-дигидрокси-5β-холан-24-овая кислота (изоурсодезоксихолевая кислота)

I: 5β-Холан-3α,7 β,24-триол

J. 7β-гидрокси-5β-холан-24-овая кислота.

ПРОЕКТ