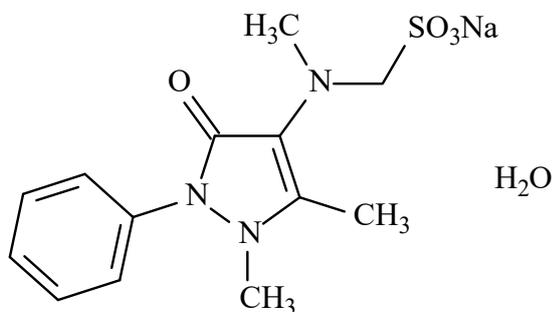


**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

<b>Метамизол натрия</b>	<b>ФС.2.1.0003.15</b>
<b>Анальгин</b>	<b>Взамен ФС 42-2085-95;</b>
<b>Metamizolum natricum</b>	<b>взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0215-07</b>

[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)(метил)амино]метансульфонат натрия, моногидрат



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

М. м. 351,35

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метамизола натрия  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$  в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

**Подлинность.** 1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400  $см^{-1}$  по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца (Приложение).

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора

субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 245 до 280 нм должен иметь максимум поглощения при 258 нм.

3. *Качественная реакция.* 0,05 г субстанции растворяют в 1 мл водорода пероксида. Раствор должен окраситься в слегка голубой цвет, который быстро исчезает и через несколько минут раствор становится красным.

4. *Качественная реакция.* 0,1 г субстанции смачивают 0,1 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 96 % и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. После растворения субстанции прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата; раствор должен окраситься в малиновый цвет; при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

5. *Качественная реакция.* Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** 6,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора свежeproкипяченной и охлажденной водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Не более чем через 10 мин проводят испытание одним из методов.

А. Окраска испытуемого раствора не должна превышать эталон GY<sub>6</sub> (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Б. Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 400 нм относительно воды, должна быть не более 0,1.

**pH.** От 6,0 до 7,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор pH 7,0.* 6,0 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 1000 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят pH

раствора до  $7,0 \pm 0,1$  с помощью 10 % раствора натрия гидроксида.

*Испытуемый раствор.* 0,050 г субстанции растворяют в 10 мл метанола. Раствор анализируют тотчас же.

*0,05 % раствор 4-аминоантипирина.* 0,010 г 4-аминоантипирина (4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он) растворяют в 20 мл метанола.

*Раствор сравнения.* 1 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина разводят метанолом до 20 мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают и разводят метанолом до 20 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина и перемешивают.

#### *Условия хроматографирования*

Колонка	25 см × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (C <sub>18</sub> ), 5 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	буферный раствор с pH 7 – метанол (72:28);
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. На хроматограмме должно наблюдаться 3 пика с относительными временами удерживания 1,0 (анальгин), около 1,4 (4-аминоантипирин) и около 2,0 (4-метиламиноантипирин). Разрешение (*R*) между пиками метамизола и 4-аминоантипирина должно быть не менее 2,2; между пиками 4-аминоантипирина и 4-метиламиноантипирина – не менее 3,0.

Последовательно хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно

не менее чем в 1,5 раза превышать время удерживания пика 4-метиламиноантипирина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 4-метиламиноантипирина должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %), площадь пика любой другой примеси должна быть не более 40 % от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %), суммарная площадь пиков примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет 5 % и менее от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,025 %).

**Потеря в массе при высушивании.** От 4,7 % до 5,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** 0,5 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и осторожно кипятят в течение 5 мин. После охлаждения раствор переносят в пробирку, содержащую 0,15 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объем раствора водой до 10 мл и через 1 мин просматривают в проходящем свете.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Не должно быть опалесценции, превышающей опалесценцию, наблюдаемую в контрольном опыте.

Примечание. Раздел «Хлориды» вводят при необходимости в зависимости от способа получения субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты»). 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с

требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг метамизола натрия. Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 10 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 4 раза.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96 %, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и тотчас титруют 0,05 М раствором йода при перемешивании до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг метамизола натрия  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ .

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.