

УП «Минскинтеркапс»		МИНСКИНТЕРКАПС стр. 1 из 2 КОНТРОЛЬНЫЙ Редакция № 3 Учетный № <u>1054-26</u> Экземпляр № <u>1</u>
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СУБСТАНЦИЮ		
СПФ-С-152		
Распределение: РО (1), ОМТС (1), ХМЛ (2+1 в электронном виде), ТБ (1), ОКК (1)		
Название субстанции МНН	Левоментола раствор в ментилизовалерате (Валидол)	

Внутренний код: 03/3 – С

Производитель субстанции: АО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод», Российская Федерация

Наименование НД для субстанции: ГФ РБ II, ЕР, ГФ РФ XIV, Приложение 1

Метод отбора проб: СОП МИК 088; ГФ РБ II, #5.17.10

№ п/п	Показатель	Требования	Метод	Примечание
1	Описание	Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая или желтовато-зеленоватая маслянистая жидкость с характерным запахом ментола.	Визуальный, органолептический	Приложение 1
2	Растворимость	Практически нерастворима в воде Р, смешивается с 96 % спиртом Р и хлороформом Р.	ГФ РБ II, 1.4; ЕР, 1.4, 5.1	
3	Подлинность (идентификация) ментол	Время удерживания первого из двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении сопутствующих примесей, должно соответствовать времени удерживания пика левоментола на хроматограмме раствора сравнения.	ГФ РБ II, 2.2.28; ЕР, 2.2.28	
	ментол и ментилловый эфир изовалериановой кислоты	При прибавлении раствора ванилина в серной кислоте Р к раствору испытуемого образца в кислоте серной Р должна появляться малиново-красная окраска и характерный запах изовалериановой кислоты.	Химический, визуальный	
4	Показатель преломления	От 1,449 до 1,451.	ГФ РБ II, 2.2.6; ЕР, 2.2.6	
5	Прозрачность	Испытуемый образец должен быть прозрачным.	ГФ РБ II, 2.2.1; ЕР, 2.2.1	
6	Цветность	Испытуемый образец должен быть бесцветным или его окраска должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ) ₇ или Y(Ж) ₇ .	ГФ РБ II, 2.2.2, метод II; ЕР, 2.2.2	
7	Кислотность	Раствор испытуемого образца должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.	Химический, визуальный	
8	Сопутствующие примеси, % сумма примесей	Не более 4,0.	ГФ РБ II, 2.2.28; ЕР, 2.2.28	
9	Микробиологическая чистота	Не более 10 ³ .	ГФ РБ II, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4; ЕР, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4	
	общее количество аэробов, КОЕ/г	Не более 10 ² .		
	общее количество грибов, КОЕ/г Escherichia coli, в 1 г	Не допускается.		

Разработал Кивель М.С. Каштальян Я.А.	Согласовал Дудорева И.В. Хватик Я.В.	Утвердил Новикова Н.Н. «22» июня 2026 г.
---	--	--

УП «Минскинтеркапс»		
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СУБСТАНЦИЮ	СПФ-С-152	стр. 2 из 2
Распределение: РО (1), ОМТС (1), ХМЛ (2+1 в электронном виде), ТБ (1)		Редакция № 3
Название субстанции МНН	Левоментола раствор в ментилизовалерате (Валидол)	

№ п/п	Показатель	Требования	Метод	Примечание
10	Количественное определение, % левоментол ментиловый эфир изовалериановой кислоты	От 21,0 до 31,0. От 68,5 до 75,0.	<i>ГФ РБ II, 2.2.28; ЕР, 2.2.28</i>	
11	Хранение	В защищенном от света месте, при температуре не выше 15 °С, в герметичной упаковке.		
12	Срок годности	4 года.		Из сертификата производителя

ЛЕВОМЕНТОЛА РАСТВОР В МЕНТИЛИЗОВАЛЕРАТЕ (ВАЛИДОЛ)**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая или желтовато-зеленоватая маслянистая жидкость с характерным запахом ментола.

РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворима в *воде Р*, смешивается с *96 % спиртом Р* и *хлороформом Р*.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**Ментол**

Испытание проводят методом газовой хроматографии (*ГФ РБ II*, 2.2.28; *ЕР*, 2.2.28).

Время удерживания первого из двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении сопутствующих примесей, должно соответствовать времени удерживания пика левоментола на хроматограмме раствора сравнения.

Оборудование, перечень стандартных образцов, приготовление растворов, условия хроматографирования и проверка пригодности хроматографической системы описаны в разделе «Сопутствующие примеси».

Относительная разница времён удерживания – не более 2,0 %.

Относительную разницу времён удерживания, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$\Delta t = \frac{|t_i - t_r| \cdot 2}{(t_i + t_r)} \cdot 100,$$

где:

t_i – среднее значение времени удерживания определяемого пика, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

t_r – среднее значение времени удерживания определяемого пика, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения.

Ментол и ментиловый эфир изовалериановой кислоты

К 1,0 г субстанции прибавляют 1 мл *кислоты серной Р* и 1 мл *раствора ванилина в серной кислоте Р*, перемешивают. После прибавления 1 мл *воды Р* должно появляться малиново-красное окрашивание и характерный запах изовалериановой кислоты.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ**Показатель преломления**

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II*, 2.2.6; *ЕР*, 2.2.6.

От 1,449 до 1,451.

Прозрачность

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II*, 2.2.1; *ЕР*, 2.2.1.

Испытуемый образец должен быть прозрачным.

Цветность

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II*, 2.2.2, *метод II*; *ЕР*, 2.2.2.

Испытуемый образец должен быть бесцветным или его окраска должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)₇ или Y(Ж)₇.

Кислотность

5,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % спирта *P*, предварительно нейтрализованного по раствору фенолфталеина *P*, и добавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Розовая окраска появляется от добавления не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида (используют градуированную пипетку на 0,2 мл).

Сопутствующие примеси

Испытание проводят методом газовой хроматографии (ГФ РБ II, 2.2.28; ЕР, 2.2.28).

Сумма примесей – не более 4,0 %.

Неучитываемый предел – 0,05 %.

Оборудование:

- хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором;
- хроматографическая колонка: кварцевая капиллярная, длина – 50 м, внутренний диаметр – 0,32 мм, с толщиной пленки полиэтиленгликоля, модифицированного нитротерефталевой кислотой *P* 0,5 мкм (HP-FFAP или аналогичная).

Стандартные образцы:

- СО левоментола (Sigma-Aldrich, кат. № W266523, или аналогичный).

Растворитель. 96 % спирт *P*.

Холостой раствор. Растворитель.

Раствор сравнения. 0,05 г СО левоментола (Sigma-Aldrich, кат. № W266523, или аналогичный) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, содержащую около 5 мл растворителя, перемешивают, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,25 г испытуемого образца помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, содержащую около 5 мл растворителя, перемешивают, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор проверки чувствительности хроматографической системы. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Условия хроматографирования:

- температура колонки: при 130 °С (изотерма 10 мин), затем нагревание до 180 °С со скоростью 2 °С/мин;
- температура испарителя: 230 °С;
- температура детектора: 250 °С;
- скорость потока газа-носителя (гелий для хроматографии *P*): 1,0 мл/мин;
- скорость потока воздуха: 250–300 мл/мин;
- скорость потока водорода: 25–30 мл/мин;
- деление потока: 1:50;
- объем вводимой пробы: 1 мкл;
- время хроматографирования: 35 мин.

Порядок хроматографирования: холостой раствор (получают 1 хроматограмму), раствор проверки чувствительности хроматографической системы (получают не менее 2 хроматограмм), раствор сравнения (получают не менее 2 хроматограмм), испытуемый раствор (получают не менее 5 хроматограмм).

Идентификация пиков:

Время удерживания пика левоментола – 19 – 20 мин, ментилового эфира изовалериановой кислоты – 23–24 мин (информация приводится для справки).

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику левоментола на хроматограммах испытуемого раствора – не менее 20000 теоретических тарелок (ГФ РБ II, 2.2.46);

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика левоментола на хроматограммах испытуемого раствора – не более 10,0 % (ГФ РБ II, 2.2.46);

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ментилового эфира изовалериановой кислоты на хроматограммах испытуемого раствора – не более 10,0 % (ГФ РБ II, 2.2.46);

- фактор асимметрии для пика левоментола и пика ментилового эфира изовалериановой кислоты на хроматограммах испытуемого раствора – не более 2,0 (ГФ РБ II, 2.2.46);

- разрешение между пиками левоментола и ментилового эфира изовалериановой кислоты на хроматограммах испытуемого раствора – не менее 10,0 (ГФ РБ II, 2.2.46);

- отношение сигнал/шум, рассчитанное по пику левоментола на хроматограммах раствора проверки чувствительности хроматографической системы – не менее 10,0 (ГФ РБ II, 2.2.46).

Для достижения условий пригодности хроматографической системы условия хроматографирования могут меняться согласно ГФ РБ II, 2.2.46.

Содержание примесей (X) в испытуемом образце, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\sum S_n \times 100}{\sum Si}$$

где:

$\sum S_n$ – значение суммы площадей пиков всех примесей, вычисленное из хроматограммы испытуемого раствора;

$\sum Si$ – значение суммы площадей пиков всех компонентов, вычисленное из хроматограммы испытуемого раствора.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитываются пики, соответствующие пикам на хроматограмме холостого раствора, а также пики, площадь которых составляет менее площади пика левоментола на хроматограмме раствора проверки чувствительности хроматографической системы.

Типичные хроматограммы раствора сравнения, испытуемого раствора, раствора проверки чувствительности хроматографической системы и холостого раствора полученные при определении сопутствующих примесей, представлены на рисунках 1 – 4.

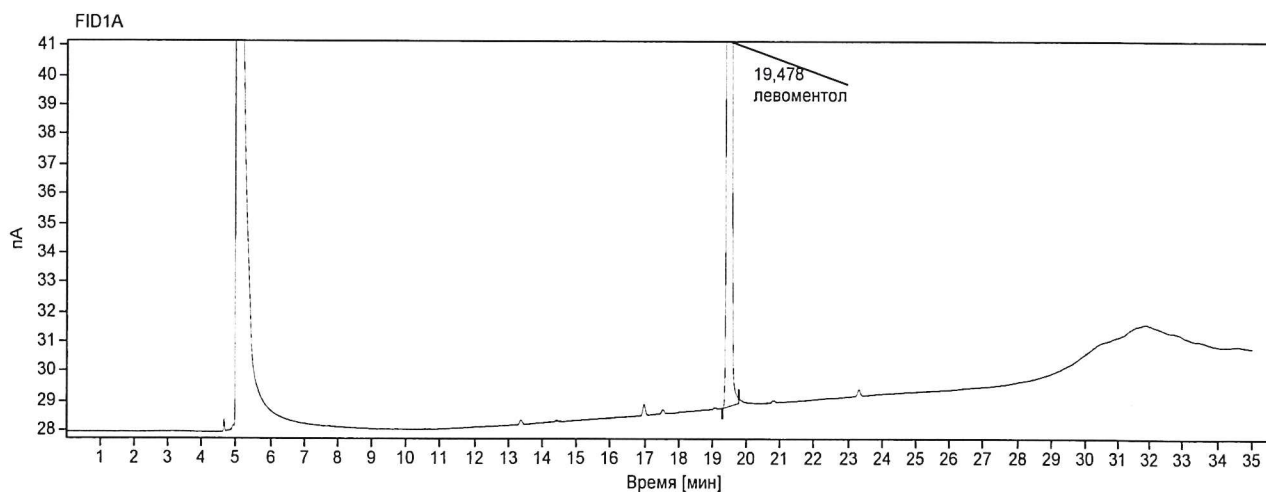


Рисунок 1. Типичная хроматограмма раствора сравнения. Показатель «Сопутствующие примеси».

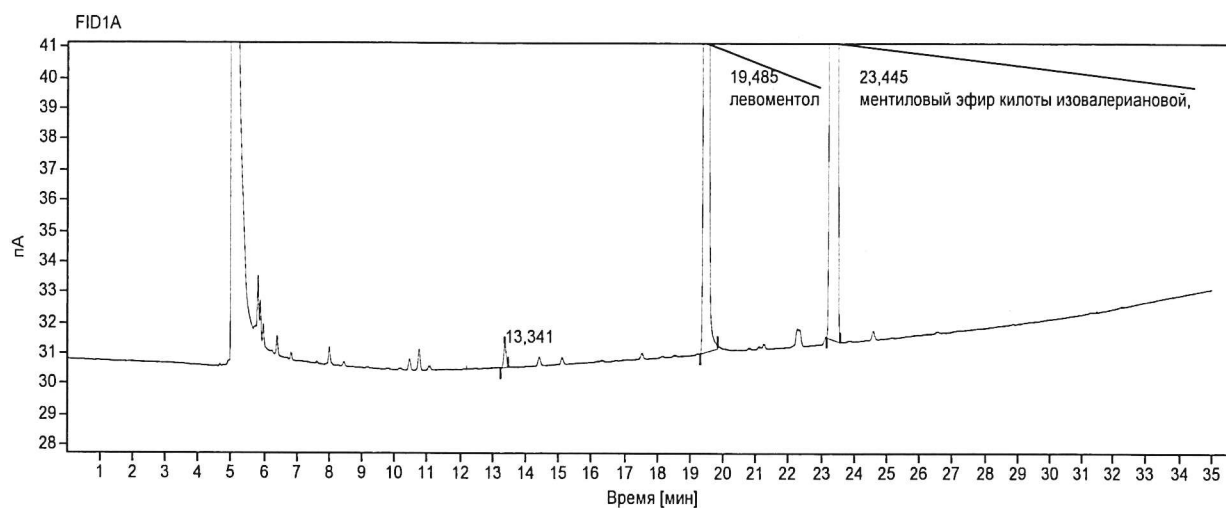


Рисунок 2. Типичная хроматограмма испытуемого раствора. Показатель «Сопутствующие примеси».

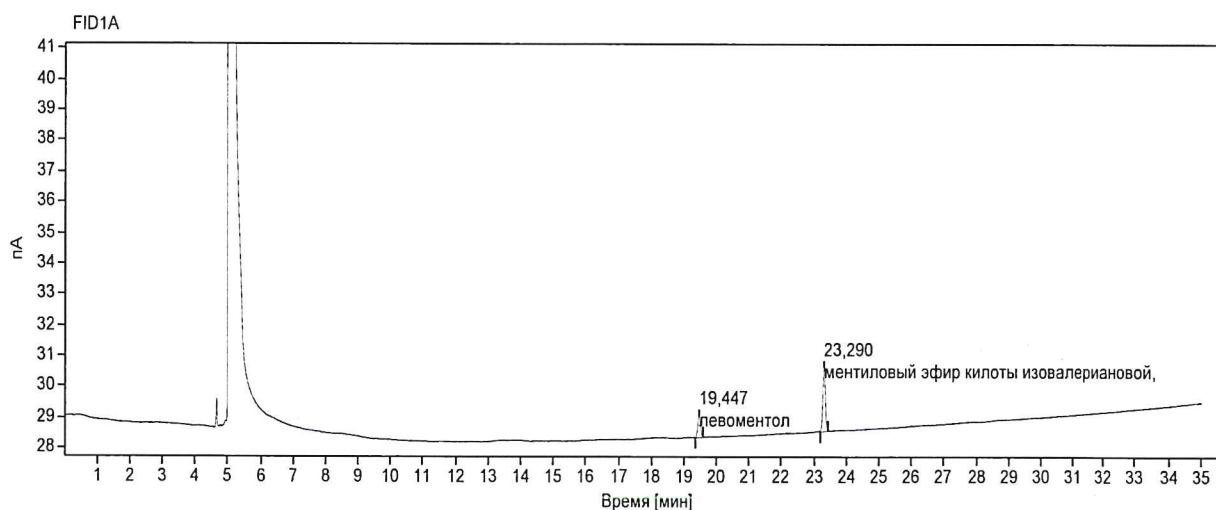


Рисунок 3. Типичная хроматограмма раствора проверки чувствительности хроматографической системы. Показатель «Сопутствующие примеси».

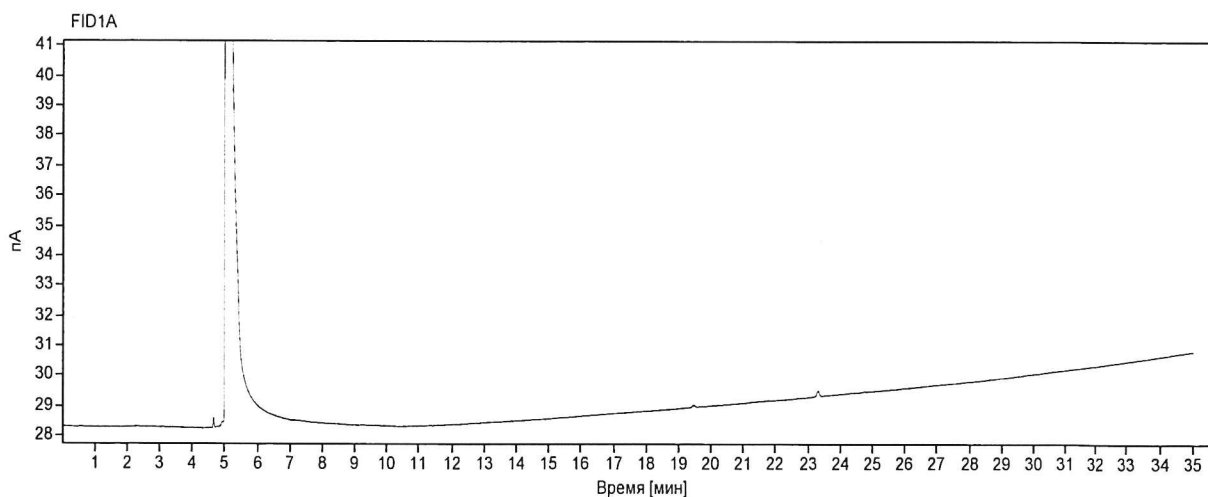


Рисунок 4. Типичная хроматограмма холостого раствора. Показатель «Сопутствующие примеси».

Количественное определение

Испытание проводят методом газовой хроматографии (*ГФ РБ II*, 2.2.28; *ЕР*, 2.2.28).

Содержание левоментола ($C_{10}H_{20}O$) в субстанции должно быть от 21,0 % до 31,0 %.

Содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты ($C_{15}H_{28}O_2$) в субстанции должно быть от 68,5 % до 75,0 %.

Оборудование, перечень стандартных образцов, приготовление растворов, условия хроматографирования и проверка пригодности хроматографической системы описаны в разделе «Сопутствующие примеси».

Содержание левоментола (X_1) в субстанции, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot 100}{\sum S_i},$$

где:

S_1 — среднее значение площади пика левоментола, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$\sum S_i$ — среднее значение суммы площадей пиков всех примесей, левоментола и ментилового эфира изовалериановой кислоты, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора.

Содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты (X_2) в субстанции, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X_2 = \frac{S_2 \cdot 100}{\sum S_i},$$

где:

S_2 — среднее значение площади пика ментилового эфира изовалериановой кислоты, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$\sum S_i$ — среднее значение суммы площадей пиков всех примесей, левоментола и ментилового эфира изовалериановой кислоты, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора.

Микробиологическая чистота

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

Испытуемый образец. Готовят разведение фармацевтической субстанции в соотношении 1:10. В стеклянную колбу вместимостью 250 мл со стерильным магнитом помещают 10 г фармацевтической субстанции и добавляют 90 г забуференного раствора натрия хлорида с 0,1 % твином 80. Колбу помещают на магнитную мешалку и размешивают до образования однородной эмульсии, но не более 30 минут.

Испытание на общее количество аэробов (*ГФ РБ II*, 2.6.12). Проводят посев подготовленного образца по 1 мл глубинным методом на две чашки Петри с триптон-соевым агаром.

Испытание на общее количество грибов (*ГФ РБ II*, 2.6.12). Проводят посев подготовленного образца по 1 мл глубинным методом на две чашки Петри с декстрозным агаром Сабуро.

Испытание на наличие *E. coli* (*ГФ РБ II*, 2.6.13). 10 мл подготовленного образца вносят в 100 мл триптон-соевого бульона. Инкубацию и дальнейшие испытания проводят согласно рекомендациям разделов 4–2 общей статьи *ГФ РБ II*, 2.6.13.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 15 °С, в герметичной упаковке.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

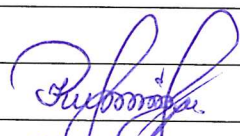
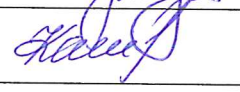
Примечание. Реактивы, индикаторы и титрованные растворы, приведенные в настоящем нормативном документе, описаны в разделе 4 *ГФ РБ II*.

ИЗВЕЩЕНИЕ О ПЕРЕСМОТРЕ

СПФ-С-152, ред. № 2

СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СУБСТАНЦИЮ

**МЕНТОЛА РАСТВОР В МЕНТИЛОВОМ ЭФИРЕ КИСЛОТЫ ИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ
(ВАЛИДОЛ)**

Должность	Дата	Подпись	Ф.И.О.
Разработал:			
Специалист по регистрации	16.06.2026		М.С. Кивель
Начальник регуляторного отдела	16.06.2026		Я.А. Каштальян

№ раздела, пункта	Содержание изменения
Название субстанции	Представлено в редакции левоментола раствор в ментилизовалерате (Валидол).
Метод отбора проб	Раздел актуализирован.