| Название субстанции МНН | **Левоментола раствор в ментилизовалерате (Валидол)** |
|---|---|


МИНСКИНТЕРКАПС
КОНТРОЛЬНЫЙ
Учетный № 1253-26
Экземпляр № 1


**Внутренний код: 03/2–С**
**Наименование НД для субстанции**: ГФ РБ II, EP, USP, ГФ РФ XIII, Приложение 1
**Производитель субстанции:** АО «ЭМПИЛС-ФОХ», Российская Федерация
**Метод отбора проб:** СОП МИК 088; ГФ РБ II, #5.17.10

| № п/п | Показатель | Требования | Метод | Примечание |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Описание | Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная маслянистая жидкость с характерным запахом. | Визуальный, органолептический | |
| 2 | Растворимость | Практически нерастворима в *воде Р*, смешивается с *96 % спиртом Р* и *хлороформом Р*. | *ГФ РБ II, 1.4; EP, 1.4* | |
| 3 | Подлинность (идентификация)<br>ментол<br><br><br><br><br>ментол и ментиловый эфир изовалериановой кислоты | <br><br>На хроматограмме испытуемого раствора должен обнаруживаться пик, соответствующий по времени удерживания пику левоментола на хроматограмме раствора сравнения.<br>При прибавлении *раствора ванилина в серной кислоте Р* к раствору содержимого капсул в *кислоте серной Р* должна появляться малиново-красная окраска и характерный запах изовалериановой кислоты. | <br><br>*ГФ РБ II, 2.2.28; EP, 2.2.28*<br><br><br>Химический, визуальный | |
| 4 | Показатель преломления | От 1,449 до 1,451. | *ГФ РБ II, 2.2.6; EP, 2.2.6* | |
| 5 | Прозрачность | Испытуемый образец должен быть прозрачным. | *ГФ РБ II, 2.2.1; EP, 2.2.1* | |
| 6 | Цветность | Испытуемый образец должен быть бесцветным или его окраска должна быть не интенсивнее эталона $Y(Ж)_6$ или $GY(ЗЖ)_6$. | *ГФ РБ II, 2.2.2, метод II; EP, 2.2.2* | |
| 7 | Кислотность | Розовая окраска должна появиться при прибавлении не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида. | Химический, визуальный | |
| 8 | Сопутствующие примеси, %<br>сумма примесей | <br>Не более 4,0. | *ГФ РБ II, 2.2.28; EP, 2.2.28* | |
| 9 | Микробиологическая чистота<br>общее количество аэробов, КОЕ/г<br>общее количество грибов, КОЕ/г<br>Escherichia coli, в 1 г | <br>Не более $10^3$.<br>Не более $10^2$.<br>Не допускается. | *ГФ РБ II, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4; EP, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4* | |
| 10 | Количественное определение, %<br>ментиловый эфир изовалериановой кислоты | <br>От 68,5 до 75,0. | *ГФ РБ II, 2.2.28; EP, 2.2.28* | |

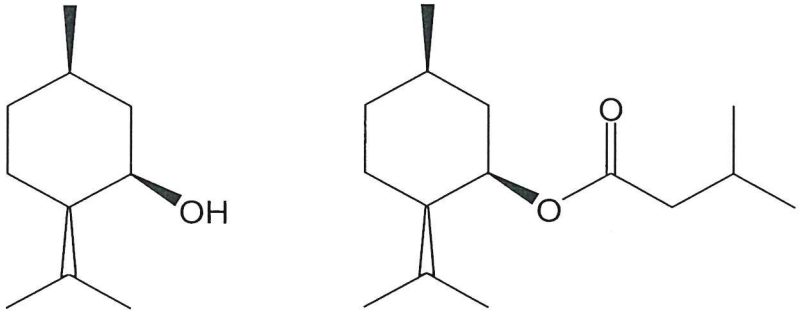
| Разработал | Согласовал | Утвердил |
|---|---|---|
| Кивель М.С.<br>Каштальян Я.А. | Дудорева И.В.<br>Хватик Я.В. | Новикова Н.Н.<br>«22» июня 2026 г. |

| № п/п | Показатель | Требования | Метод | Приме-чание |
|---|---|---|---|---|
| | ментол | От 21,0 до 31,0. | | |
| 11 | Хранение | В плотно укупоренной упаковке при температуре не выше 15 °С. | | |
| 12 | Срок годности | Из сертификата производителя. | | |

Описание методик контроля качества приведено в Приложении 1 к данной спецификации.

# ЛЕВОМЕНТОЛА РАСТВОР В МЕНТИЛИЗОВАЛЕРАТЕ (ВАЛИДОЛ)

Mentholi solutio in aetheri menthili acidi isovalerianici (Validolum)




2-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексанол) ($C_{10}H_{20}O$) М.м. 156,27

[5-Метил]-2-(пропан-2-ил)циклогексил](3-метилбутаноат) ($C_{15}H_{28}O_2$) М.м. 240,38

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Левоментола раствор в ментилизовалерате содержит не менее 68,5 % и не более 75,0 % ментилового эфира изовалериановой кислоты ($C_{15}H_{28}O_2$) и не менее 21,0 % и не более 31,0 % ментола ($C_{10}H_{20}O$).

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная маслянистая жидкость с характерным запахом.

## 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*).

На хроматограмме испытуемого раствора должен обнаруживаться пик, соответствующий по времени удерживания пику 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 левоментола, рассчитанное из хроматограмм испытуемого раствора;

$t_r$ – среднее значение времени удерживания определяемого пика левоментола, 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 окрашенным не интенсивнее эталона $Y(Ж)_6$ или $GY(ЗЖ)_6$.

**Кислотность**

5,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % *спирта Р*, предварительно нейтрализованного по *раствору фенолфталеина Р1*, и добавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р1*. 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 – 0,1 %.

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 Р* 0,5 мкм (HP-FFAP или аналогичная).

Стандартные образцы:

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

*Растворитель. 96 % спирт Р.*

*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. Готовят не менее 3 испытуемых растворов.

*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 10 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 Р*): 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 для одного испытуемого раствора и по 1 хроматограмме для остальных испытуемых растворов).

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, рассчитанный для пика левоментола и пика ментилового эфира изовалериановой кислоты на хроматограммах испытуемого раствора – не менее 0,6 и 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 субстанции, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\sum S_n \times 100}{\sum S_i},$$

где:

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

$\sum S_i$ – 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.

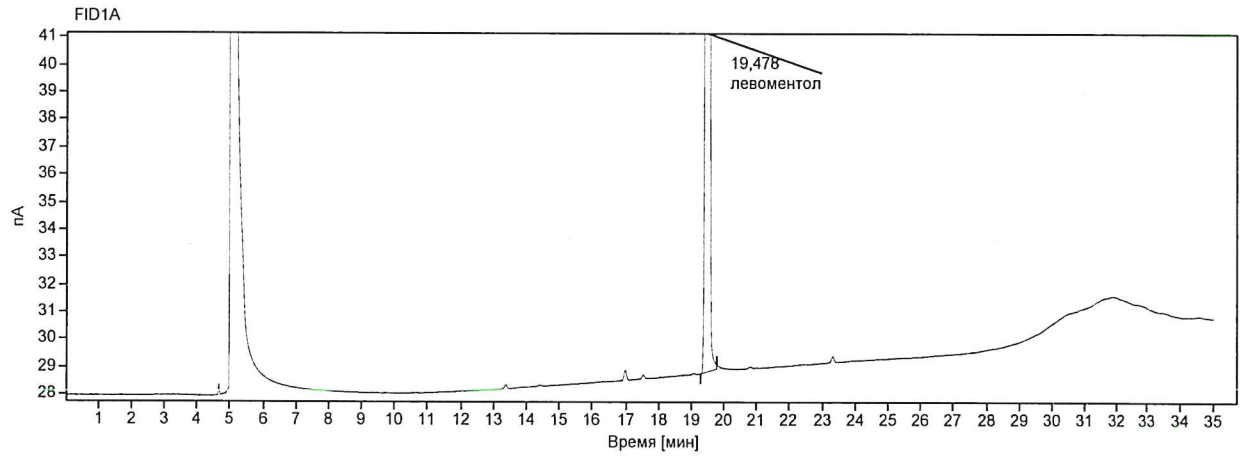



Рисунок 1. Типичная хроматограмма раствора сравнения. Показатель «Сопутствующие примеси».

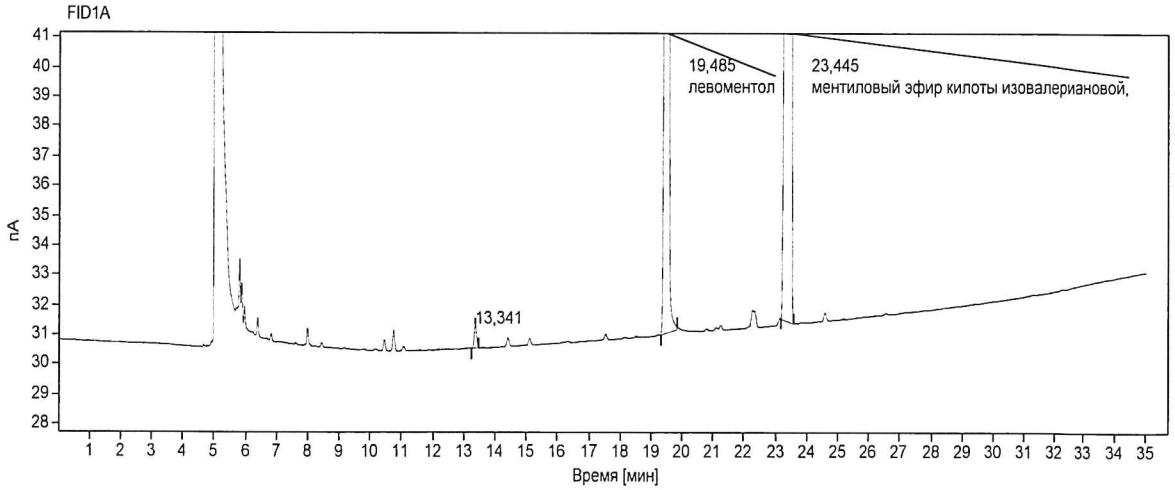



Рисунок 2. Типичная хроматограмма испытуемого раствора. Показатель «Сопутствующие примеси».

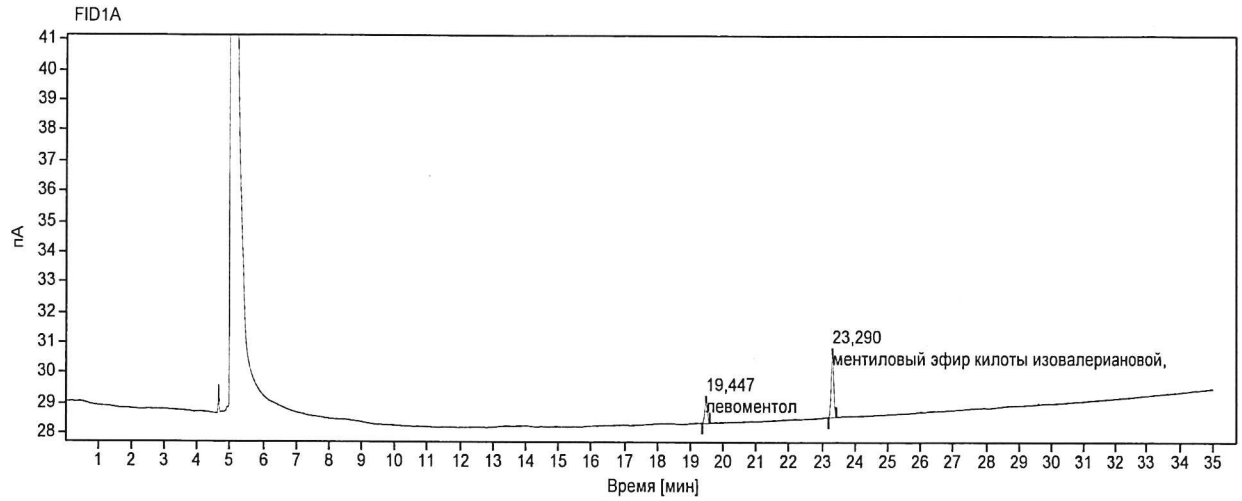



Рисунок 3. Типичная хроматограмма растворапроверки чувствительности хроматографической системы. Показатель «Сопутствующие примеси».

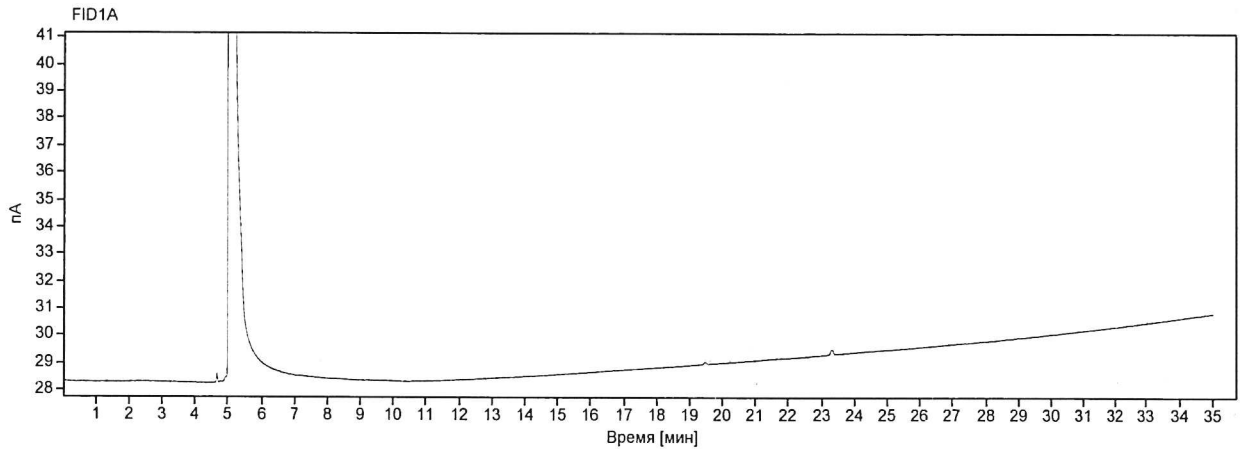



Рисунок 4. Типичная хроматограмма холостого раствора. Показатель «Сопутствующие примеси».

**Микробиологическая чистота**

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

Субстанция ментола раствор в ментиловом эфире кислоты изовалериановой в условиях испытания не обладает антимикробным и фунгицидным действием.

*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.*

Критерии приемлемости должны соответствовать следующим требованиям:

– общее количество аэробов – не более $10^3$ КОЕ/г;

– общее количество грибов – не более $10^2$ КОЕ/г;

– не допускается наличие Escherichia coli в 1 г.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

Содержание $C_{15}H_{28}O_2$ (ментилового эфира изовалериановой кислоты) 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 ментола ($X_1$) 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 кислоты изовалериановой ($X_2$) 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.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке при температуре не выше 15 °С.

СРОК ГОДНОСТИ

Из сертификата производителя.

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

# ИЗВЕЩЕНИЕ О ПЕРЕСМОТРЕ

## СПФ-С-149, ред. № 3

## 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. |