**Ломустин ФС**

**Ломустин**

**Lomustinum Вводится впервые**

*N*-Нитрозо-*N*-(2-хлорэтил)-*N'*-циклогексилмочевина



|  |  |
| --- | --- |
| C9H16ClN3O2 | М.м. 233,70 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ломустина C9H16ClN3O2 в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Желтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ломустина.

**Температура плавления.** От 89 до 91 ºС (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1)20:80.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1)—ацетонитрил 24:76.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг дициклогексилмочевины (примесь С), растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора

Примечание.

Примесь А: *N*,*N'*-бис(2-хлорэтил)мочевина, CAS 2214-72-4;

примесь В: *N*-(2-хлорэтил)-*N'*-циклогексилмочевина, CAS 13908-11-7;

примесь С: *N*,*N'*-дициклогексилмочевина, CAS 2387-23-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 ºС; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 75 | 25 |
| 2 – 17 | 75 → 40 | 25 → 60 |
| 17 – 34 | 40 → 30 | 60 → 70 |
| 34 – 42 | 30 | 70 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора сравнения используется для идентификации пика примеси С.

*Относительное время удерживания соединений.* Ломустин – 1 (около 23 мин); примесь С – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками ломустина и примеси С должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

-суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитываются пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2 при давлении 0,7 kPa в течение 24 ч). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). 0,24 г субстанции растворяют в 4 мл метанола, добавляют 20 мл воды, оставляют на 20 мин и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. К 10 мл фильтрата добавляют 5 мл метанола.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 3 мл спирта 96 %, добавляют 20 мл калия гидроксида раствора 20 % и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляют 75 мл воды и 4 мл азотной кислоты, охлаждают и титруют серебра нитрата раствором 0,1 М. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 23,37 мг ломустина C9H16ClN3O2

**Хранение.** В защищённом от света месте.