**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Молсидомин**  |  | **ФС** |
| **Молсидомин** |  |  |
| **Molsidominum** |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| *N*-(Этоксикарбонил)-3-(морфолин-4-ил)сиднонимин |
|  |
| C9H14N4O4 | М.м. 242,23  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % молсидомина C9H14N4O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Растворим в этаноле и метиленхлориде, умеренно растворим 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 молсидомина.

**Температура плавления.**От 141 до 143 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Испытуемый раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 г субстанции, растворят в этаноле при нагревании на водяной бане при 50 °С в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этанолом до метки.

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,5 до 7,5 (1 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***Примесь Е.*** Не более 0,01 %.Определение проводят методом ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 5000 мл помещают 3,0 мл метансульфоновой кислоты, 75 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) морфолина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Смешивают 10,0 мл раствора примеси Е и 10,0 мл испытуемого раствора.

Примечание

Примесь Е: морфолин, CAS 110-91-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, смола для обращённо-фазовой ионной хроматографии, 8 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический, 10 мкСм; |
| Ожидаемая фоновая электропроводность | не более 0,5 мкСм; |
| Подавитель регенерации | вода; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор примеси Е и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Молсидомин – 1 (около 3 мин); примесь А – около 2,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси Е должно быть не менее 6.

Содержание примеси Е в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙25∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси Е на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси Е на хроматограмме раствора примеси Е; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска примеси Е, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в примеси Е, %. |

***Примесь В.*** Не более 0,0003 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 4,0 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* Метанол—ПФА 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 2,4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь В: 4-нитрозоморфолин, CAS 59-89-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3 | 90 | 10 |
| 3 – 10 | 90 → 20 | 10 → 80 |
| 10 – 13 | 20 | 80 |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Молсидомин – 1 (около 9 мин); примесь В – около 0,43.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси В *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси В должно быть не менее 20.

Содержание примеси В в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙1∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙4000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси В, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %. |

***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси.  Примесь В» со следующими изменениями*.*

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примесь. Примесь В», и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг примеси А (в виде гидрохлорида, CAS 16142-27-1) и 5 мг стандартного образца примеси D, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 3-(морфолин-4-ил)сиднонимин, CAS 33876-97-0.

Примесь D: морфолин-4-карбальдегид, CAS 4394-85-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Молсидомин – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,2; примесь D – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика молсидомина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси А и примеси D должно быть не менее 3,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

*Эталонный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора 100 мкг/мл свинец-иона и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки. Смешивают 6,0 мл полученного раствора, 2,0 мл испытуемого раствора и 4,0 мл воды.

*Контрольный раствор.* Смешивают 2,0 мл испытуемого раствора и 10,0 мл спирта 96 %.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5, перемешивают, прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива и немедленно перемешивают. Полученные растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, фильтрацию проводят медленно и равномерно, оказывая постоянную умеренную силу на поршень.

*Пригодность системы.* Пятно на фильтре эталонного раствора по сравнению с пятном на фильтре контрольного раствора должно быть окрашено в светло-коричневый цвет.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Коричневая окраска пятна на фильтре испытуемого раствора не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре эталонного раствора.

**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 5 мл смеси уксусный ангидрид—уксусная кислота безводная 5:50 и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 24,22 мг молсидомина C9H14N4O4.

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