**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пропилтиоурацил** |  | **ФС** |
| **Пропилтиоурацил** |  |  |
| **Propylthiouracilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 6-Пропил-2-сульфанилиден-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-он | |
|  | |
| C7H10N2OS | М.м. 170,23 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 100,5 % пропилтиоурацила C7H10N2OS в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в воде.

\*Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Подлинность**

*1.* *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 пропилтиоурацила.

*2. Тонкослойная хроматография.* При просмотре в УФ-свете основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пропилтиоурацила (раздел «Родственные примеси»).

**Температура плавления.** От 217 до 221 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота концентрированная—вода 1:100.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота концентрированная—вода—ацетонитрил 1:100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пропилтиоурацила.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца пропилтиоурацила, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца пропилтиоурацила, 10 мг тиомочевины (примеси А) растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированныйдля хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 35 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 100 → 40 | 0 → 60 |
| 30–35 | 40 | 60 |
| 35–45 | 40 → 100 | 60 → 0 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца пропилтиоурацила и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Пропилтиоурацил – 1; примесь A – около 0,11.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* пропилтиоурацила должен быть не более 3,0;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси A и пропилтиоурацила должно быть не менее 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пропилтиоурацила должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пропилтиоурацила, должна составлять не менее 1200 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пропилтиоурацила на хроматограмме раствора стандартного образца пропилтиоурацила; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пропилтиоурацила, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пропилтиоурацила в стандартном образце пропилтиоурацила, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,05 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °C.

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

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

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для сжигания с длинным горлышком вместимостью 100 мл, закрепляют ее под углом 45°, тщательно смачивают субстанцию достаточным количеством смеси серная кислота концентрированная—азотная кислота концентрированная 8:10, осторожно нагревают до начала реакции, позволяют реакции угаснуть, порциями добавляют смесь кислот, нагревая после каждого раза, пока объём добавленной смеси кислот не достигнет 18 мл. Увеличивают нагрев и осторожно кипятят до того, как раствор потемнеет. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной и снова нагревают до того, как раствор потемнеет. Продолжают нагревать, прибавляя азотную кислоту концентрированную, до того, как раствор перестанет темнеть, затем сильно нагревают, пока раствор не загустеет, образуются белые пары. Охлаждают до комнатной температуры, осторожно прибавляют 5 мл воды, осторожно нагревают, пока раствор не загустеет и объём не уменьшится до 2-3 мл, образуются белые пары. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5 мл воды и определяют цвет раствора. Если цвет жёлтый, то осторожно прибавляют 1 мл водорода пероксида, нагревают, пока раствор не загустеет и объём не уменьшится до 2-3 мл, образуются белые пары. Если раствор до сих пор жёлтый, то действие повторяют до обесцвечивания раствора. Охлаждают до комнатной температуры, осторожно разбавляют водой и смывают в цилиндр Несслера вместимостью 50 мл, объём раствора не должен превышать 25 мл. Доводят значение рН до 3,5±0,5 аммиаком водным, используя индикаторную бумагу с узким диапазоном рН, доводят объём раствора водой до 40 мл и перемешивают. Прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5, перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива, сразу перемешивают, доводят объём раствора водой до 50 мл и перемешивают.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). Вместо смачивания просто прибавляют несколько миллилитров смеси кислот.

*Контрольный раствор*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, без субстанции.

*Раствор для проверки пригодности системы.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона.

Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов вертикально на белом фоне.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования 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.

К 0,3 г (точная навеска) субстанции прибавляют 30 мл воды, 30,0 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида и нагревают при перемешивании до растворения. При перемешивании прибавляют 50 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, осторожно кипятят в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 8,511 мг пропилтиоурацила C7H10N2OS.

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

\*Приводится для информации.