МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цианамид** |  | **ФС** |
| **Цианамид** |  |  |
| **Cyanamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| Карбимид |
| H2N—CN |
| CH2N2 | М.м. 42,04 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 101,0 % цианамида CH2N2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок или белые кристаллы. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим воде, этаноле, метаноле и ацетоне.

**Подлинность**

*1. Качественная реакция.* Растворяют 1 мг субстанции в 100 мл воды, прибавляют 1 мл калия нафтохинонсульфоната раствора и 0,2 мл натрия гидроксида раствора 1 М; должно образоваться тёмно-красное окрашивание.

*Калия нафтохинонсульфоната раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 калия нафтохинонсульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*2. Качественная реакция.* При титровании раствора субстанции 0,1 М раствором серебра нитрата должен образоваться осадок желтого цвета (раздел «Количественное определение»).

**Температура плавления.** Около 46 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,0 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цианамида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца цианамида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) мочевины (CAS 57-13-6) и около 10 мг (точная навеска) цианогуанидина (CAS 461-58-5), растворяют в воде, перемешивают с помощью магнитной мешалки и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) мочевины и около 10 мг (точная навеска) цианогуанидина, растворяют в воде, перемешивают с помощью магнитной мешалки и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца цианамида до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм - мочевина; 196 нм - цианогуанидин;  |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 2,5–2,8 | 1→20 | 99→80 |
| 2,8–14 | 20 | 80 |
| 14–14,30 | 20→1 | 80→99 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками мочевины и цианамида должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* мочевины должен быть не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мочевины должно быть не более 5 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙40} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска каждой соответствующей примеси, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание соответствующего основного вещества в мочевине и цианогуанидине, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– цианогуанидин – не более 1,0 %;

– мочевина – не более 1,0 %.

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 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.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1. Для определения используют 2 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В коническую колбу помещают 15,0 мл полученного раствора, прибавляют 2-3 капли азотной кислоты разведенной 6 %, 10 мл аммиака раствора 2 М, 50 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, выдерживают в течение 15 мин, при периодическом встряхивании, доводят объём раствора водой до 100 мл и фильтруют. К 50 мл полученного раствора прибавляют 3 мл азотной кислотой разведенной 6 % и титруют 0,1 М раствором тиоционата аммония (индикатор – 2 мл железа(III) аммония сульфата раствор 10 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 2,102 мг цианамида CH2N2.

**Хранение.** При температуре 2-8 °С.

\* Приводится для информации.