МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тетраметилтетраазабициклооктандион** |  | **ФС** |
| **Тетраметилтетраазабициклооктандион** |  |  |
| **Tetramethyltetraazabicyclooctandionum** |  | **Взамен ФС 42-2252-94** |

|  |
| --- |
|  |
| 1,3,4,6-Тетраметил-3*a*,6*a*-дигидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5-дион |
|  |
| C8H14N4O2 | М.м. 198,22 |
|  |  |

Содержит не менее 99,0 % и не более 102,0 % тетраметилтетраазабициклооктандиона C8H14N4O2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте 96 %.

**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 рисунку спектра стандартного образца тетраметилтетраазабициклооктандиона.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1 мл воды, прибавляют 1 мл йода раствора 0,1 М; не должно появляться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и взбалтывании должен образоваться серовато-зелёный кристаллический осадок с металлическим блеском, растворимый в избытке натрия гидроксида раствора 10 %.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1 мл воды, прибавляют 4 мл натрия гидроксида раствора 30 % и сильно встряхивают в течение 2 мин; должен образоваться белый творожистый осадок.

**Температура плавления.** От 225 до 229 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 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 сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,9 до 7,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода, доведенная до рН 3,0±0,1 фосфорной кислотой разведённой 25 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца тетраметилтетраазабициклооктандиона.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тетраметилтетраазабициклооктандиона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 1.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 2.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тетраметилтетраазабициклооктандиона, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 1 и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 2 и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тетраметилтетраазабициклооктандиона и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь 1: 1,3-диметилмочевина, CAS 96-31-1.

Примесь 2: 1,3-диметилимидазолидин-2,4-дион, CAS 24039-08-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 100 → 82 | 0 → 18 |
| 20 – 25 | 82 → 100 | 18 → 0 |
| 25 – 35 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тетраметилтетраазабициклооктандион – 1 (около 13 мин); примесь 1 – около 0,22; примесь 2 – около 0,67.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

− *разрешение (RS)* между пиками примеси 2 и тетраметилтетраазабициклооктандиона должно быть не менее 14;

− *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* примеси 1 должен быть не более 2,0;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси 2 должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

− *относительное стандартное отклонение* площади пика тетраметилтетраазабициклооктандиона, примеси 1 и примеси 2 не должно превышать 5,0 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·25·1}{S\_{0}∙a\_{1}·5·100∙20}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}·80}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси 1, примеси 2 или любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 1, примеси 2 или тетраметилтетраазабициклооктандиона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси 1, примеси 2 или тетраметилтетраазабициклооктандиона, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в соответствующем стандартном образце, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

− любая примесь - не более 0,10 %;

− сумма примесей - не более 0,50 %.

Не учитывают пики примеси 1 и примеси 2, площадь которых менее 0,1 площади соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,01 %), и пики любых других примесей, площадь которых менее площади пика тетраметилтетраазабициклооктандиона на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,05 % (2 % раствор субстанции, ОФС «Сульфаты», метод 1).

**Хлориды.** Не более 0,01 % (2 % раствор субстанции, ОФС «Хлориды»).

**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 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

В конической колбе вместимостью 500 мл смешивают 25,0 мл 0,1 М раствора церия сульфата, 25 мл серной кислоты разведённой 16 % и прибавляют 10,0 мл испытуемого раствора. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают в течение 3 ч на водяной бане. Промывают холодильник сверху 70 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 20,0 мл калия йодида раствора 10 % и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования 2 мл крахмала раствора 1 %.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 1,239 мг тетраметилтетраазабициклооктандиона C8H14N4O2.

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.