МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромизовал** |  | **ФС.2.1.0638** |
| **Бромизовал** |  |  |
| **Bromisovalum** |  | **Взамен ФС 42-2766-98** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C6H11BrN2O2 | М.м. 223,07 |
| [496-67-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-Бром-*N*-карбамоил-3-метилбутанамид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % бромизовала C6H11BrN2O2 в перёсчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в спирте 96 % и хлороформе, очень мало растворим в воде.

ПОДЛИННОСТЬ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бромизовала.

*2. Качественная реакция.* К 0,2 г субстанции прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 10 % и нагревают до кипения; должен выделяться аммиак, который обнаруживают по посинению красной лакмусовой бумаги (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. Качественная реакция.* Охлаждают 1 мл раствора, полученного в испытании (Подлинность 2 *Качественная реакция*), и прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*4. Качественная реакция.* К 0,2 г субстанции прибавляют смесь, состоящую из 3 мл воды и 2 мл серной кислоты концентрированной; должен ощущаться запах изовалериановой кислоты.

**Температура плавления.** От 145 до 155 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,6 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

pH раствора. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. Встряхивают 2 г субстанции с 40 мл кипящей воды и охлаждают до комнатной температуры.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода–ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,40 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 3,0 мл ПФ, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) мочевины(примесь А) с содержанием основного вещества не менее 99,5 %,прибавляют 20,0 мл ПФ, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора подвижной фазой до метки.

*Раствор стандартного образца бромизовала*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бромизовала, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3.0 мл раствора примеси А идоводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3.0 мл раствора стандартного образца бромизовала идоводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,4 г (точная навеска) бромизовала, растворяют в 2 мл ПФ, прибавляют 3 мл стандартного раствора мочевины и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 млраствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, растворы сравнения *(а)* и *(б)*  и испытуемый раствор.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора, для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бромизовала и примеси А должно быть не менее 1.5.

*На хроматограмме раствора сравнения А:*

- *фактор ассиметрии пика (AS)* примеси А должен быть не более 1.5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 10.0 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *фактор ассиметрии пика (AS)* бромизовала должен быть не более 1.5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бромизовала должно быть не более 10.0 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бромизовала, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

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

Содержание мочевины в субстанции в процентах (*X*) рассчитывают по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{м}∙a\_{0 }∙3,0∙10∙Р∙100}{S\_{0 }∙a∙100∙10∙100},$$ |  |
| где | $$S\_{м}$$ | − | площадь пика мочевины на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0 }$$ | − | площадь пика мочевины на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *а* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска примеси А, мг; |
|  | *Р* | − | содержание основного вещества в мочевине, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*X*),рассчитывают по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{i}∙a\_{0 }∙1,0∙10∙Р∙100}{S\_{0 }∙a∙100∙10∙100} ,$$ |  |
| где | $$S\_{i}$$ | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0 }$$ | − | площадь пика бромизовала на хромматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *а* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0 }$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца бромизовала, мг; |
|  | *Р* | − | содержание бромизовала в фармакопейном стандартном образце, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- мочевина – 0,15 %;

- любая единичная неиндентифицированная примесь – не более 0,10 %;

- общее содержание примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика мочевины на хроматограммераствора для проверки пригодности 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 1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 1 г субстанции с 18 мл воды и 2 мл азотной кислоты разведённой 16 % в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Помещают 0,3 г (точная навеска) субстанции в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида и нагревают с обратным холодильником, поддерживая слабое равномерное кипение, в течение 15 мин. После охлаждения через холодильник прибавляют 50 мл воды, 15 мл азотной кислоты разведённой 16 %, 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, перемешивают и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления красно-бурой окраски (индикатор – 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 30 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 22,31 мг бромизовала C6H11BrN2O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.