МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидроксикарбамид** |  | **ФС.2.1.0651** |
| **Гидроксикарбамид** |  |  |
| **Hydroxycarbamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| CH4N2O2 | М.м. 76,05 |
| [127-07-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидроксимочевина.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % гидроксикарбамида CH4N2O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителй вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, в диметилформамиде, умеренно или мало растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 гидроксикарбамида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальном объёме спирта 96 %, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гидроксикарбамида на хроматограмме раствора стандартного образца гидроксикарбамида (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

**Родственные примеси**

***1. Мочевина.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Пиридин—вода—этилацетат 2:2:10.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 50 мг (точная навеска) субстанции в 1,0 мл воды.

*Стандартный раствор мочевины.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг (точная навеска) мочевины, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг субстанции и 5 мг мочевины, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг), стандартного раствора мочевины (2,5 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (2,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 2–3 мин. Тёплую пластинку опрыскивают диметиламинобензальдегида раствором 1 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться две разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции мочевины по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции мочевины на хроматограмме раствора стандартного образца мочевины (не более 0,5 %).

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

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Метанол—вода 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г гидроксиламина гидрохлорид и 5 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика гидроксикарбамида. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гидроксиламина и гидроксикарбамида должно быть не менее 1,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика гидроксикарбамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,02 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции**.**

**Хлориды.** Не более 0,005 % (4 % раствор субстанции, ОФС «Хлориды»).

**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 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца гидроксикарбамида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидроксикарбамида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гидроксикарбамида и испытуемый раствор.

Содержание гидроксикарбамида CH4N2O2 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙50∙5∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙10∙50∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика гидроксикарбамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика гидроксикарбамида на хроматограмме раствора стандартного образца гидроксикарбамида; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца гидроксикарбамида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание гидроксикарбамида в фармакопейном стандартном образце гидроксикарбамида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.