МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидроксиметилхиноксалиндиоксид** |  | **ФС.2.1.0015** |
| **Гидроксиметилхиноксалиндиоксид** |  |  |
| **Hydroxymethylquinoxalindioxidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0015.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C10H10N2O4 | М.м. 222,20 |
| [17311-31-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,3-Бис(гидроксиметил)хиноксалин-1,4-диоксид.

Содержит не менее 99,0 % гидроксиметилхиноксалиндиоксида C10H10N2O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Зеленовато-жёлтый кристаллический порошок.

\*Под действием света разлагается.

Растворимость. Мало растворим в воде, мало и медленно растворим в спирте 96 % и хлороформе.

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 гидроксиметилхиноксалиндиоксида.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрофиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % 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 спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 280 нм должен иметь максимумы при 235 нм и 266 нм и минимум при 250 нм; в области длин волн от 340 до 400 нм должен иметь максимум при 382 нм.

*3. Качественная реакция*. К 0,02 г субстанции прибавляют 2 мл 1 М раствора натрия гидроксида и нагревают; должно появиться красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 169до 172 °С (ОФС «Температура плавления»). Скорость подъёма температуры 2 °С/мин; субстанцию предварительно сушат при температуре 80 °С в течение 2 ч.

**Прозрачность раствора.** Растворяют 0,1 г субстанции при нагревании до 30 °С в 10 мл воды и охлаждают. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**рН раствора**. От 5,8 до 7,0 (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Спирт 96 %—хлороформ 1:19.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 1 мл смеси метанол—вода 2:3 и доводят тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят смесью метанол—вода 2:3 до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца хиноксидина, растворяют в хлороформе и доводят тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь хиноксидин: 2,3-ди[(ацетилокси)метил]-хиноксалин-1,4-диоксид [10103-89-6].

На линию старта пластинки в токе холодного воздуха наносят 50 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 50 мкл (5 мкг) и 20 мкл (2 мкг) раствора сравнения А, 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б и в общую точку – 20 мкл (2 мкг) раствора сравнения А и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме общей точки нанесения раствора сравнения А (2 мкг) и раствора сравнения Б (1 мкг) должны наблюдаться 2 чёткие зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей*. Зона адсорбции примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящаяся на уровне зоны адсорбции хиноксидина, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %).

Суммарное содержание хиноксидина и других примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения А, не должно превышать 1 %.

**Галогениды**. Не более 0,02 % в пересчёте на хлориды. (ОФС «Хлориды»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Сушат 0,5 г (точная навеска) субстанции при температуре от 75 до 80 °С до постоянной массы.

**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 требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг/мл при нагревании до 37 °С.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции, растёртой и предварительно высушенной при температуре от 75 до 80 °С до постоянной массы, в 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,3 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода окраски в жёлтую.

По мере прибавления титранта субстанция растворяется.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,22 мг диоксидина C10H10N2O4.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытания проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.