МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диметилфумарат** |  | **ФС.2.1.0412** |
| **Диметилфумарат** |  |  |
| **Dimethylii fumaras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C6H8O4 | М.м. 144,13 |
| [624-49-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диметил[(*Е*)-бут-2-ендиоат].

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % диметилфумарата C6H8O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с жёлтоватым оттенком кристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

Срок годности растворов – 2 ч.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) 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.

*Раствор стандартного образца диметилфумарата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца диметилфумарата, 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.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца диметилфумарата в области длин волн от 190 до 350 нм (в кювете толщиной 1 см) должны иметь максимум при одной и той же длине волны.

*3. Качественная реакция.* Растворяют0,1 г субстанции в 5 мл спирта 96 %, прибавляют 1 каплю калия перманганата раствора 3 %; должно появиться коричневое окрашивание и через некоторое время должен образовываться коричневый осадок.

*4. Качественная реакция.* К 0,5 г субстанции прибавляют 1 г резорцина и перемешивают. В фарфоровую чашку помещают 0,5 г полученной смеси, прибавляют 6 капель серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают; должна образовываться тёмно-оранжевая полутвёрдая масса, при осторожном прибавлении к которой 100 мл воды должно появиться жёлтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 102 °C до 106 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

pH раствора. От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г субстанции, прибавляют 30 мл воды, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,15 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 2 мл триэтиламина и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 10 мл метанола, растворяют, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор фумаровой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фумаровой кислоты, растворяют в 50 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,3 мл испытуемого раствора, 0,3 мл раствора фумаровой кислоты и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг субстанции в 20 мл метанола, прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают при температуре 50–55 °C в течение 30 мин и охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 50 мл ПФ, 1,0 мл испытуемого раствора, 1,0 мл раствора фумаровой кислоты и доводят объём раствора ПФ до метки.

Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

Примечание

Фумаровая кислота: (2*E*)-бут-2-ендиовая кислота [110-17-8].

Монометилфумарат: (*E*)-4-метокси-4-оксобут-2-еновая кислота [2756-87-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Диметилфумарат – 1 (около 12 мин); фумаровая кислота – около 0,17; монометилфумарат – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для каждого из пиков диметилфумарата и фумаровой кислоты должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками фумаровой кислоты и монометилфумарата должно быть не менее 3,0;

*- разрешение (RS)* между пиками монометилфумарата и диметилфумарата должно быть не менее 7,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* диметилфумарата должен быть не более 1,8;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков диметилфумарата и фумаровой кислоты должно быть не более 3,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику диметилфумарата, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание фумаровой кислоты в субстанции в процентах (*Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙0,3}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика фумаровой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика фумаровой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фумаровой кислоты, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание основного вещества в образце фумаровой кислоты, %. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙0,3}{S\_{0}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика монометилфумарата или любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика диметилфумарата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *0,3* | – | содержание диметилфумарата в растворе сравнения, % от испытуемого раствора.  |

*Допустимое содержание примесей:*

- фумаровая кислота – не более 0,3 %;

- монометилфумарат – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,03 %.

**Вода.** Не более 1,0 %(ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %, ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Помещают 1 г (точная навеска) субстанции в колбу для титрования, прибавляют 50,0 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 15 мин, холодильник промывают 15 мл воды, охлаждают колбу до комнатной температуры и титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода голубой окраски в жёлтую (индикатор 3–5 капель бромтимолового синего раствора 0,04 % спиртового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 36,03 мг диметилфумарата C6H8O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.