МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диоксометилтетрагидропиримидин** |  | **ФС.2.1.0095** |
| **Диоксометилтетрагидропиримидин** |  |  |
| **Dioxomethyltetrahydropyrimidinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0095.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C5H6N2O2 | М.м. 126,11 |
| [626-48-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

6-Метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % диоксометилтетрагидропиримидина C5H6N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Мало растворим в воде и 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 диоксометилтетрагидропиримидина.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 260 нм и минимум при 231 нм.

*3. Качественная реакция.* К 0,1 г субстанции прибавляют 10 мл бромной воды и встряхивают; бромная вода должна обесцветиться в течение 5 мин.

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Калия дигидрофосфата раствор 0,01 М.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 25 мл горячей воды (около 80 °С), охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор мочевины.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) мочевины, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, растворяют в 30 мл горячей воды (около 80 °С), охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл раствора мочевины, прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика диоксометилтетрагидропиримидина. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение 30 мин.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Диоксометилтетрагидропиримидин – 1 (около 13 мин); мочевина – около 0,17.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика диоксометилтетрагидропиримидина должно быть не менее 10;

- *разрешение (RS)* между пиками мочевины и диоксометилтетрагидропиримидина должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) диоксометилтетрагидропиримидина должен быть не более 1,5.

Содержание примеси мочевины в субстанции в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика мочевины на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мочевины на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска мочевины, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в мочевине, %. |

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика диоксометилтетрагидропиримидина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца диоксометилтетрагидропиримидина, мг; |
|  | *P* | − | содержание диоксометилтетрагидропиримидина в фармакопейном стандартном образце диоксометилтетрагидропиримидина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- мочевина – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика диоксометилтетрагидропиримидина на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,3 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Взбалтывают 1 г субстанции в течение 1 мин с 50 мл воды и фильтруют.

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 в испытании «Сульфатная зола», 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 25 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимолового синего раствору 1 %, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до появления сине-голубого окрашивания (индикатор – тимолового синего раствор 1 %), не исчезающего в течение 30 с.

Титрование рекомендуется проводить в атмосфере инертного газа.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,61 мг диоксометилтетрагидропиримидина C5H6N2O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.