МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дисульфирам** |  | **ФС.2.1.0415** |
| **Дисульфирам** |  |  |
| **Disulfiramum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C10H20N2S4 | М.м. 296,54 |
| [97-77-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N1, N1, N3, N3-*Тетраэтил-2-дитиоперокси-1,3-дитиокарбондиамид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % дисульфирама C10H20N2S4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый, почти белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, диметилсульфоксиде и ацетоне, растворим в эфире, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дисульфирама на хроматограмме раствора стандартного образца дисульфирама (Б) (раздел «Родственные примеси. Другие примеси»).

*3. Качественная реакция*. Растворяют 10 мг субстанции в 10 мл метанола, прибавляют 2 мл меди(II) хлорида раствора 0,05 % в метаноле; должно появиться жёлтое окрашивание, переходящее в зеленовато-жёлтое.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 70 до 73 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 25 % в диметилсульфоксиде должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 25 % раствора субстанции в диметилсульфоксиде, измеренная при длине волны 500 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с диметилсульфоксидом), не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Родственные примеси**

***1. Диэтилдитиокарбамат.*** Не более 0,015 %. Определение проводят методом визуальной колориметрии.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку помещают 0,2 г субстанции, растворяют в 10 мл эфира, прибавляют 5 мл буферного раствора рН 8,0 и тщательно перемешивают в течение 2 мин. Эфирный слой отделяют и отбрасывают, а водный слой промывают 10 мл эфира.

Параллельно аналогично испытуемому раствору готовят контрольный раствор, используя вместо субстанции 0,2 мл натрия диэтилдитиокарбамата раствора 0,015 %.

К водным слоям испытуемого и контрольного растворов прибавляют по 0,2 мл меди(II) сульфата раствора 0,4 % и 5 мл циклогексана. Встряхивают. Жёлтая окраска циклогексанового слоя испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску циклогексанового слоя контрольного раствора.

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

Все растворы хранят в защищённом от света месте и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение pH натрия гидроксида раствором 30 % до 7,00. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 20 мл этанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дисульфирама (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дисульфирама, прибавляют 20 мл этанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дисульфирама (Б)*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг натрия диэтилдитиокарбамата, прибавляют 5 мл раствора стандартного образца дисульфирама А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дисульфирама (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика дисульфирама. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дисульфирам – 1 (около 8 мин); диэтилдитиокарбамат – около 0,25.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

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

- *фактор асимметрии пика (AS)* дисульфирама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дисульфирама должно быть не более 3,0 % (6 введений);

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от суммы площадей всех пиков.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают в вакууме до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 55±5 °C и остаточном давлении 1,2–2,5 кПа.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии сОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг дисульфирама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в диметилсульфоксиде c концентрацией 100 мг/мл.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца дисульфирама (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дисульфарма (Б):

- *фактор асимметрии пика (AS)* дисульфирама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дисульфирама должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дисульфирама, должна составлять не менее 1800 теоретических тарелок.

Содержание дисульфирама C10H20N2S4 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляется по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дисульфирама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дисульфирама на хроматограмме раствора стандартного образца дисульфирама (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца дисульфирама, мг; |
|  | *Р* | – | содержание дисульфирама в фармакопейном стандартном образце дисульфирама, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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