**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиразинамид** |  | **ФС.2.1.0030** |
| **Пиразинамид** |  |  |
| **Pyrazinamidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0030.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C5H5N3O | М.м. 123,11 |
| [98-96-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пиразин-2-карбоксамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пиразинамида C5H5N3O в пересчёте на безводное вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

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 пиразинамида.

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

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

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 290 до 350 нм должен иметь максимум при 310 нм.

Спектр поглощения испытуемого раствора В в области длин волн от 230 до 290 нм должен иметь максимум при 268 нм с удельным показателем поглощения от 640 до 680.

*3. Качественная реакция*. Растворяют 0,1 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 1 мл железа(II) сульфата раствора 0,45 % в хлористоводородной кислоте; должно появиться оранжевое окрашивание. После прибавления 1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % окрашивание должно измениться на тёмно-синее.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 188до 191 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность**. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объём раствора водой до метки. К 25 мл полученного раствора прибавляют 0,05 мл фенолфталеина раствора 0,1 % и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор должен окрашиваться в розовый цвет. К полученному раствору прибавляют 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор должен обесцветиться. После прибавления 0,15 мл метилового красного раствора 0,04 % раствор должен окрашиваться в красный цвет.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, прибавляют 1,84 г натрия гидроксида и доводят значение pH 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).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор 1:10:1000.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг пиразин-2-карбонитрила (примесь В [19847-12-2]), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика пиразинамида. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пиразинамид– 1 (около 5 мин); примесь В – около 1,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси В используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пиразинамида и примеси В должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика пиразинамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

**Вода**. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 2,0 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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 12,31 мг пиразинамида C5H5N3O.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации