МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Протионамид** |  | **ФС.2.1.0552** |
| **Протионамид** |  |  |
| **Prothionamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C9H12N2S | М.м. 180,27 |
| [14222-60-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Пропилпиридин-4-карботиоамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % протионамида C9H12N2S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

**Растворимость.** Растворим в метаноле, умеренно растворим в хлороформе и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

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 протионамида.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,02 г (точная навеска) субстанции, растворяют в спирте безводном 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом безводным 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 291 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 0,76 до 0,80.

*3. Качественная реакция.* Нагревают 0,1 г (точная навеска) субстанции с 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой; выделяющийся газ должен окрашивать свинцово-ацетатную бумагу в чёрный цвет.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 140 до 143 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Кислотность.** Растворяют 2,0 г субстанции в 20,0 мл тёплого метанола, прибавляют 20,0 мл воды, охлаждают, взбалтывают до появления кристаллизации и прибавляют 0,2 мл крезолового красного раствора спиртового 0,1 %. Для изменения окраски раствора на красную должно потребоваться не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—хлороформ 1:9.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Растворы сравнения Б, В, Г.* В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают по отдельности 2,0 мл, 3,0 мл и 4,0 мл испытуемого раствора и доводят объём растворов метанолом до метки. По 1,0 мл полученных растворов помещают по отдельности в мерные колбы вместимостью 10 мл и доводят объём растворов метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, прибавляют 1 мл водорода пероксида раствора разведённого и 5 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. Раствор используют в течение 10 мин после приготовления.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (250 мкг), раствора сравнения А (1,25 мкг), раствора сравнения Б (0,25 мкг), раствора сравнения В (0,5 мкг), раствора сравнения Г (0,75 мкг), раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (1 мкг) и 5 мкл раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (250 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться чёткие зоны адсорбции протионамида и продуктов распада.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по величине не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по величине их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограммах растворов сравнения А, Б, В и Г, не должно превышать 2,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 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 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления желтовато-зелёного окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,5 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 18,03 мг протионамида C9H12N2S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.