**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Теризидон** |  | **ФС.2.1.0587** |
| **Теризидон** |  |  |
| **Terizidonum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C14H14N4O4 | М.м. 302,29 |
| [25683-71-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,4ʹ-[1,4-Фениленбис(метилиденамино)]ди[(4*R*)-1,2-оксазолидин-3-он].

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % теризидона C14H14N4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Растворимость. Растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в метаноле, 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 теризидона.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

В качестве раствора сравнения используют натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 340 нм должен иметь максимум при 280 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +182,0 до +192,0 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в растворителе, ОФС «Оптическое вращение»).

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,81 г тетраметиламмония гидроксида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Родственные примеси**

***1. Циклосерин***

Не более 3,0 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Нитропруссидный реактив.* Натрия нитропруссида раствор 4 %—натрия гидроксида раствор 4 М 1:1.

Срок годности раствора – 8 ч.

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 10 мл воды, предварительно охлаждённой до 0–3 °С, встряхивают в течение 30 секунд и фильтруют, предварительно охладив до 0–3 °С все предметы используемые для фильтрования. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, при постоянном перемешивании прибавляют 25 мл уксусной кислоты раствора 1 М, 10 мл нитропруссидного реактива, доводят объём раствора уксусной кислоты раствором 1 М до метки и встряхивают в течение 20 мин.

*Раствор стандартного образца циклосерина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца циклосерина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, при постоянном перемешивании прибавляют 25 мл уксусной кислоты раствор 1 М, 10 мл нитропруссидного реактива, доводят объём раствора уксусной кислоты раствором 1 М до метки и встряхивают в течение 20 мин.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл воды, 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, при постоянном перемешивании прибавляют 25 мл уксусной кислоты раствора 1 М, 10 мл нитропруссидного реактива, доводят объём раствора уксусной кислоты раствором 1 М до метки и встряхивают в течение 20 мин.

Примечание

Циклосерин: (4*R*)-4-амино-1,2-оксазолидин-3-он [ 68-41-7].

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца циклосерина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 625 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, по сравнению с раствором сравнения.

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

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора фармакопейного стандартного образца циклосерина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца циклосерина, мг; |
|  | *Р* | – | содержание циклосерина в фармакопейном стандартном образце циклосерина, %; |
|  | 0,3 | – | поправочный коэффициент, %. |

***2. Терефталевый альдегид***

Не более 0,1 %.Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 25 мл хлороформа, встряхивают в течение 3 мин, фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл, промывают фильтрат тремя порциями хлороформа по 20 мл и доводят объём раствора хлороформом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Раствор терефталевого альдегида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) терефталевого альдегида, растворяют в хлороформе 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 хлороформом до метки.

Примечание

Терефталевый альдегид: Бензол-1,4-карбальдегид [623-27-8].

*Контрольный раствор.* Навеску теризидона, оставшуюся на фильтре после приготовления испытуемого раствора, высушивают и повторяют все операции, описанные в разделе «Испытуемый раствор».

Измеряют оптическую плотность контрольного раствора, испытуемого раствора и раствора терефталевого альдегида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлороформ.

Содержание терефталевого альдегида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора терефталевого альдегида; |
|  | *АК* | – | оптическая плотность контрольного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска терефталевого альдегида, мг; |
|  | *Р* | – | содержание терефталевого альдегида в терефталевом альдегиде, %. |

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 0,1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С.

**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 3А), 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 0,2 г (точная навеска) субстанции в 100 мл смеси диметилформамид—вода 1:1, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 15,11 мг теризидона C14H14N4O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.