МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиамазол** |  | **ФС.2.1.0187** |
| **Тиамазол** |  |  |
| **Thiamazolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0187.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C4H6N2S | М.м. 114,17 |
| [60-56-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-тион.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % тиамазола C4H6N2S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или светло-коричневый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, хлороформе и метиленхлориде, легко растворим или растворим в 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 тиамазола.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 10 мл серной кислоты раствора 0,28 % и доводят объём раствора серной кислоты раствором 0,28 % до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора серной кислоты раствором 0,28 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 нм до 300 нм должен иметь максимумы поглощения при 211 нм и 251 нм.

Отношение значений оптических плотностей испытуемого раствора А251/А211 должно быть 2,6±0,1.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 10 мг субстанции в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл серебра нитрата раствора 2 %; должен образоваться осадок белого цвета, нерастворимый в воде и в избытке азотной кислоты.

*4. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 1 мл воды, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствор 10 % и взбалтывают. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл натрия нитропруссида раствор 1 %; через несколько минут должно появиться жёлтое окрашивание, переходящее в зелёное. После прибавления 1 мл уксусной кислоты окрашивание должно измениться на светло-синее.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 143 до 146 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в хлороформе и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, растворяют в хлороформе и доводят объём раствора хлороформом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.*В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, 5,0 мг 1-метилимидазола и 5,0 мг фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в хлороформе и доводят объём раствора хлороформом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлороформом до метки.

Примечание

Примесь А: *N*-метил-2,2-диметоксиэтанамин [122-07-6].

Примесь В: 1-метил-1*H*-имидазол [616-47-7].

Примесь С: 1-метил-2-(метилсульфанил)-1*H*-имидазол [14486-52-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксан, деактивированный по отношению к основаниям, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 3:20; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–2 | 100 |
|  | 2–7 | 100 → 250 |
|  | 7–22 | 250 |
| Инжектор |  | 150 |
| Детектор |  | 250 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Тиамазол – 1 (около 6,5 мин); примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В и С не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,02 %).

**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.

\*Сульфаты. В 10 мл воды растворяют 0,1 г субстанции. Полученный раствор не должен давать реакции на сульфаты.

\*Хлориды. Не более 0,02% (ОФС «Хлориды»). Осторожно сжигают и прокаливают 0,1 г субстанции. Остаток растворяют в 10 мл воды и фильтруют в пробирку. Фильтрат должен выдерживать испытание на хлориды.

**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 «Тяжелые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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 0,25 г (точная навеска) субстанции в 75 млводы, прибавляют 15,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и перемешивают. Прибавляют 30,0 мл0,1 М раствора серебра нитрата и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (бромтимолового синего раствор 0,1 %) до перехода окраски в неисчезающее зелёное окрашивание.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 11,42 мг тиамазола C4H6N2S.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Показатели определяются в зависимости от технологии получения.