МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«МОЛСИДОМИН»

XX/2018:1701

Введена в действие с _____ 2018 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от _____ № _____

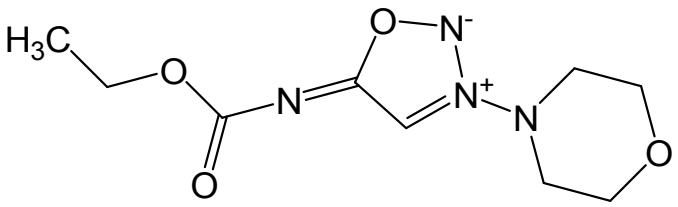
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной статьи Европейской фармакопеи 01/2017:1701 Molsidomine

XX/2018:1701

МОЛСИДОМИН

Molsidominum

MOLSIDOMINE



$C_9H_{14}N_4O_4$ **М.м. 242,2**
[25717-80-0]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-(Этоксикарбонил)-3-(морфолин-4-ил)сиднонимин.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле безводном и метиленхлориде.

Температура плавления: около 142°С.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (*2.2.24*).
Сравнение: *ФСО молсидомина*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в *этаноле безводном Р*, нагревая при температуре около 50 °С в течение 5 мин, и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (*2.2.1*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (*2.2.2, метод II*). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона $B(K)_7$.

pH (*2.2.3*). От 5,5 до 7,5. 0,50 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Примесь В. Жидкостная хроматография (*2.2.29*) как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 240 нм;

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к молсидомину, время удерживания — около 9 мин): примесь В — около 0,43.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– *отношение сигнал/шум*: не менее 20 для основного пика.

Предельное содержание примесей:

– *примесь В* (не более 0,0003 % (3 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Примесь Е. Жидкостная хроматография (*2.2.29*).

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 50,0 мг *морфолина для хроматографии Р* растворяют в 500,0 мл *воды для хроматографии Р.* 20,0 мл полученного раствора доводят *водой для хроматографии Р* до объема 500,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят *водой для хроматографии Р* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 10,0 мл испытуемого раствора смешивают с 10,0 мл раствора сравнения (a).

Условия хроматографирования:

– *колонка* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *смолой для обращенно-фазовой ионной хроматографии Р*;

– *температура*: 25 °С;

– *подвижная фаза*: смешивают 3,0 мл *метансульфоновой кислоты Р* и 75 мл *ацетонитрила Р* в *воде для хроматографии Р* и доводят до объема 5000 мл этим же растворителем;

– *реагент для регенерации подавителя*: *вода для хроматографии Р;*
– *скорость подвижной фазы*: 1,0 мл/мин;
– *ожидаемая фоновая электропроводность*: менее 0,5 мкСм;
– *детектор по электропроводности* при 10 мкСм;
– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл;
– *время хроматографирования*: 20 мин.

Относительное удерживание (по отношению к молсидомину, время удерживания — около 3 мин): примесь Е — около 2,4.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):
– *отношение сигнал/шум*: не менее 6 для пика примеси Е.

Предельное содержание примесей:
– *примесь Е* (не более 0,01 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (*2.2.29*). *Растворы готовят с защитой от света*.

Смесь растворителей. *Метанол Р* — подвижная фаза А (10:90, *об/об*).

Испытуемый раствор (a). 0,200 г испытуемого образца растворяют в 2,5 мл *метанола Р* и доводят подвижной фазой А до объема 5,0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью растворителей до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора (b) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 2,4 мг *ФСО молсидомина примеси В* растворяют в 80 мл *метанола Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг *линсидомина гидрохлорида Р* (примесь А) и 5 мг *ФСО молсидомина примеси D* растворяют в 10 мл *метанола Р* и доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:
– *колонка* длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
– *температура*: 30 °С;
– *подвижная фаза*:
– подвижная фаза А: 4,0 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде для хроматографии Р* и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем;
– подвижная фаза В: *метанол Р1*;

Время (мин)	**Подвижная фаза А (%, *об/об*)**	**Подвижная фаза В (%, *об/об*)**
0—3	90	10
3—10	90 → 20	10 → 80
10—13	20	80

– *скорость подвижной фазы*: 1,3 мл/мин;
– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 210 нм;

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (a) и (c);

Относительное удерживание (по отношению к молсидомину, время удерживания — около 9 мин): примесь A — около 0,2; примесь D — около 0,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– *разрешение*: не менее 3,5 между пиками примесей A и D.

Предельное содержание примесей:

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного не должна превышать площадь пика молсидомина на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *сумма примесей* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь пика молсидомина на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика молсидомина на хроматограмме раствора сравнения (a).

Потеря в массе при высушивании (*2.2.32*). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 ºС.

Сульфатная зола (*2.4.14*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (*2.6.12, 2.6.13*). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи *5.1.4*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5 мл *уксусного ангидрида Р* и 50 мл *кислоты уксусной безводной Р.* Титруют *0,1 М раствором кислоты хлорной* потенциометрически (*2.2.20*).

1 мл *0,1 М раствора кислоты хлорной* соответствует 24,22 мг $C_9H_{14}N_4O_4$.

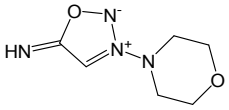
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

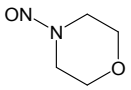
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: B, E.

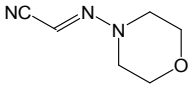
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью *5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *A, C, D.*



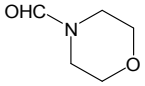
A. 3-(Морфолин-4-ил)сиднонимин (линсидомин).



B. 4-Нитрозоморфолин.



C. (2*E*)-(Морфолин-4-илимино)ацетонитрил.



D. Морфолин-4-карбальдегид.

E. Морфолин.