**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Амитриптилина гидрохлорид ФС**

**Амитриптилин**

**Amitriptylini hydrochloridum Вводится впервые**

3-(10,11-Дигидро-5*H*-дибензо[*a*,*d*][7]аннулен-5-илиден)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амина гидрохлорид

 

|  |  |
| --- | --- |
| C20H23N·HCl | М.м. |

 Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % амитриптилина гидрохлорида C20H23N·HCl в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый порошок или бесцветные кристаллы.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, спирте 96 % и хлороформе.

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца амитриптилина гидрохлорида.

*2.* *Качественная реакция.* 5 мг субстанции растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты; должно появиться красное окрашивание. Прибавляют 5 капель 5 % раствора калия дихромата; окраска должна смениться на тёмно-коричневую.

*3. Качественная реакция.* Субстанция даёт характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 195 до 199 °C (ОФС «Температура плавления»).

**\*Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

 **рН.** От 5,0 до 6,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

 *Буферный раствор.* 1,42 г динатрия гидрофосфата безводного помещают в градуированный химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят рН 10 % разведённой фосфорной кислотой до 7,7, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор – метанол 3:7.

*Испытуемый раствор.* Около 20 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца амитриптилина гидрохлорида.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца амитриптилина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дибензосуберона.* Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца дибензосуберона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор смеси стандартных образцов.* Около 4 мг (точная навеска) стандартного образца амитриптилина гидрохлорида, около 6 мг (точная навеска) стандартного образца амитриптинола, около 6 мг (точная навеска) стандартного образца циклобензаприна гидрохлорида и около 6 мг (точная навеска) стандартного образца нортриптилина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

 *Раствор сравнения*. 0,5 мл раствора стандартного образца дибензосуберона и 0,5 мл раствора смеси стандартных образцов помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Дибензосуберон (примесь А): 10,11-Дигидро-5*H*-дибензо[*a*,*d*][7] аннулен-5-он; CAS 1210-35-1;

амитриптинол: 5-[3-(Диметиламино)пропил]-10,11-дигидро-5*H*-дибензо[*a*,*d*][7]аннулен-5-ол; CAS 1159-03-1;

нортриптилин: 3-(10,11-Дигидро-5*H*-дибензо[*a*,*d*][7]аннулен-5-илиден)-*N*-метилпропан-1-амин; CAS 72-69-5;

циклобензаприн: 3-(5*H*-Дибензо[*a*,*d*][7]аннулен-5-илиден)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин; CAS 303-53-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 оС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца амитриптилина гидрохлорида и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы*:

- на хроматограмме раствора сравнения *разрешение (R)* между пиками амитриптинола и нортриптилина должно быть не менее 1,5;

- на хроматограмме стандартного образца амитриптилина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика амитриптилина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора сравнения.

*Относительные времена удерживания соединений.* Амитриптилин – 1, дибензосуберон - около 0,35, амитриптинол – около 0,52, нортриптилин – около 0,60, циклобензаприн – около 0,76.

Содержание каждой идентифицированной примеси в субстанции в процентах ($X)$ в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙0,5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙20∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каждой соответствующей примеси, взятая для приготовления раствора смеси стандартных образцов мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции, % |
|  | *P* | − | содержание заявленной примеси в стандартном образце каждой примеси, %. |

Содержание каждой неидентифицированной примеси в субстанции в процентах ($X)$ в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙0,5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙20∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика каждой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца амитриптилина гидрохлорида, взятая для приготовления раствора смеси стандартных образцов, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции, % |
|  | *P* | − | содержание амитриптилина гидрохлорида в стандартном образце амитриптилина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей.*

- Дибензосуберон – не более 0,05%;

- амитриптинол – не более 0,2 %;

- нортриптилин – не более 0,2 %;

- циклобензаприн – не более 0,2 %;

- любая неидентифицированная – не более 0,1 %;

- сумма всех примесей, рассчитываемая арифметическим сложением единичных, – не более 1,0 %.

 Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), а также пики с относительными временами удерживания менее 0,22.

 **Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 12 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 10 мл раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (2 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в зелёную.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 31,39 мг амитриптилина гидрохлорида C20H23N·HCl.

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.