|  |  |
| --- | --- |
| **Хининум сульфурикум****Chininum sulfuricum** | **ФС****Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию Хининум сульфурикум - Chininum sulfuricum, и получаемые из нее разведения, используемые в качестве субстанции для производства/изготовления гомеопатических лекарственных препаратов.

Хинина сульфат

|  |
| --- |
|  ÐÐ°ÑÑÐ¸Ð½ÐºÐ¸ Ð¿Ð¾ Ð·Ð°Ð¿ÑÐ¾ÑÑ quinine sulfate formula |
| C40H50N4O8S∙2H2O | М.м 783 |

Субстанция должна содержать не менее 99,0 % и не более 101,0 % моносульфатов алкалоидов в пересчете на бис[(R)-[(2S, 4S, 5R)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанола] сульфат (в пересчете на сухое вещество).

**Описание.** Белый или почти белый, кристаллический порошок или мелкие, бесцветные игольчатые кристаллы.

**Растворимость**. Мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде и этаноле 96 % (о/о).

**Подлинность**

***1. Тонкослойная хроматография***

*Испытуемый раствор*. 0,10 г субстанции растворяют в метаноле и доводят объем до 10 мл тем же растворителем.

*Раствор стандартного образца (СО) хинина сульфата*. 0,10 г СО хинина сульфата растворяют в метаноле и доводят объем до 10 мл тем же растворителем. Срок годности раствора не более 10 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

На линию старта аналитической хроматографической пластинки (размером 10 × 20 см) со слоем силикагеля G наносят раздельно по 5 мкл испытуемого раствора и раствора СО испытуемого раствора. Пластинку помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение 30 мин смесью Диэтиламин – эфир – толуол в соотношении (10:24:40) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, высушивают на воздухе в течение 15 мин и снова хроматографируют. Затем сушат при температуре 105 °С в течение 30 мин. После охлаждения пластинку опрыскивают йодплатината реактивом и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции по расположению, окраске и размеру соответствующая основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора СО хинина сульфата; допускается обнаружение других зон адсорбции.

2. Около 5 мг субстанции растворяют в 5 мл воды. Прибавляют 0,2 мл бромной воды и 1 мл аммиака раствора разведённого 3,4 %; должно наблюдаться зеленое окрашивание.

3. 0,1 г субстанции растворяют в 3 мл серной кислоты разведённой 9,8 % и доводят объем водой до 100 мл. Полученный раствор просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм; должна наблюдаться интенсивная синяя флуоресценция, которая практически полностью исчезает после прибавления 1,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

4. Около 45 мг субстанции растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %; полученный раствор должен давать реакцию подлинности на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*Испытуемый раствор.* 0,500 г субстанции растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объем до 25 мл тем же растворителем.

**Прозрачность раствора.** Испытуемый раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать степень окраски эталона GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От5,7 до 6,6 (определяют в водной суспензии 10 г/л, ОФС "Ионометрия").

**Удельное оптическое вращение**. От -237 до -245 в пересчете на сухое вещество (определяют в испытуемом растворе, при длине кюветы 20 см, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси (другие хинные алкалоиды).** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* 6,8 г калия дигидрофосфата и 3,0 г гексиламина растворяют в 700 мл воды, доводят рН до 2,8 фосфорной кислотой разведённой 10 %, прибавляют 60 мл ацетонитрила и доводят объем водой до 1000 мл.

*Испытуемый раствор.* 20 мг субстанции растворяют в 5,0 мл ПФ, при необходимости осторожно нагревая, и доводят объем до 10 мл тем же растворителем.

*Стандартный раствор (1).* 20,0 мг стандартного образца (СО) хинина сульфата растворяют в 5 мл ПФ, при необходимости осторожно нагревая, и доводят объем до 10 мл тем же растворителем.

*Стандартный раствор (2).* 20,0 мг стандартного образца (СО) хинидина сульфата (примесь А) растворяют в 5 мл ПФ, при необходимости осторожно нагревая, и доводят объем до 10 мл тем же растворителем.

*Стандартный раствор (3).* К 1,0 мл стандартного раствора (1) прибавляют 1,0 мл стандартного раствора (2).

*Стандартный раствор (4).* 1,0 мл стандартного раствора (1) доводят до объема 10,0 мл ПФ. 1,0 мл полученного раствора доводят до 50,0 мл ПФ.

*Стандартный раствор (5).* 10,0 мг тиомочевины растворяют в ПФ и доводят объем до 10,0 мл тем же растворителем.

Примечание:

Примесь А - (S)-[2R, 4S, 5R)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанол (хинидин);

Примесь В - R=CH=CH2, R′ = H: (R)-[(2S, 4S, 5R)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](хинолин-4-ил)метанол (цинхонидин);

Примесь С - R=C2H5, R′ = OCH3: (R)-[(2S, 4S, 5R)-5-этил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]( 6-метоксихинолин-4-ил)метанол (дигидрохинин).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 0,15-0,25 м × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии с размером частиц 5-10 мкм; |
| Детектор | Спектрофотометрический; |
| Длина волны | 250 нм для стандартного раствора (5); 316 нм для других растворов; |
| Скорость потока, мл/мин | 1,5; |
| Объем пробы, мкл | 10; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное время удерживания хинина. |

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками хинина и примеси А не менее 3,0; между пиками дигидрохинидина и хинина не менее 2,0 на хроматограмме стандартного раствора (3).

- отношение сигнал/шум для основного пика не менее 4,0 на хроматограмме стандартного раствора (4);

- коэффициент распределения вещества для пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора (2) от 3,5 до 4,5; время удерживания рассчитывают по пику тиомочевины на хроматограмме стандартного раствора (5); при необходимости регулируют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

Для идентификации пиков хинина и примеси С используют хроматограмму стандартного раствора (1); для идентификации пиков примеси А и дигидрохинидина используют хроматограмму стандартного раствора (2); на хроматограмме стандартного раствора (3) должно наблюдаться 4 пика: примеси А, хинина, дигидрохинидина и примеси С, которые идентифицируют по временам удерживания соответствующих пиков на хроматограммах стандартных растворов (1) и (2).

Относительное время удерживания по пику хинина: примесь С - около 1,4.

Относительное время удерживания по пику примеси А: дигидрохинидин - около 1,5.

*Допустимое содержание примесей:*

примесь С не более 10,0 %;

- любая другая примесь, элюирующаяся до хинина не более 5 %;

- любая другая примесь не более 2,5 %;

- не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора (4) (0,2 %).

**Потеря в массе при высушивании.** От 3,0 % до 5,0 %. Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции. (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1)

**Сульфатная зола.** Неболее0,1 %. Для определения используют 1,0 г субстанции. (ОФС "Сульфатная зола").

**Количественное определение**

0,300 г субстанции растворяют в смеси 10 мл хлороформа и 20 мл уксусного ангидрида. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрическим методом (ОФС "Потенциометрическое титрование").

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,90 мг C40H50N4O8S.

**Разведения**

Раствор D2 содержит не менее 0,94 % и не более 1,06 % C40H50N4O8S∙2H2O.

Тритурация D1 (первая десятичная тритурация) содержит не менее 9,4 % и не более 10,6 % C40H50N4O8S∙2H2O.

**Особенности технологии разведений**

Раствор D2 готовят в соответствии с ОФС «Растворы и жидкие разведения гомеопатические», используя спирт 62 % (м/м). Для получения разведения D3 и D4 используют спирт 62 % (м/м), для последующих разведений - спирт 43 % (м/м).

Тритурации от D1 и далее готовят в соответствии с ОФС «Тритурации гомеопатические».

**Описание**

Раствор D2 – прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Тритурация D1 – белый порошок.

**Подлинность**

*Испытуемый раствор.* К 5 г тритурации D1 прибавляют 50 мл спирта 96 %. Кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 5 мин, затем фильтруют горячий раствор.

1. К 1 мл раствора D2 или 1 мл испытуемого раствора прибавляют 5 мл воды, 0,2 мл бромной воды и 1 мл аммиака раствора разведённого 3,4 %; должно наблюдаться зеленое окрашивание.

2. 5 мл испытуемого раствора разбавляют 5 мл воды и просматривают при дневном свете; не должно наблюдаться флуоресценции. После прибавления 50 мл воды и 1 мл серной кислоты разведённой 9,8 % должно наблюдаться появление интенсивной синей флуоресценции.

3. 5 мл раствора D2 разбавляют 50 мл воды и просматривают при дневном свете; должна наблюдаться слабая флуоресценция. После прибавления 50 мл воды и 1 мл серной кислоты разведённой 9,8 % должно наблюдаться усиление синей флуоресценции.

4. К 5 мл раствора D2 или 5 мл испытуемого раствора прибавляют 5 мл воды и 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %; полученный раствор должен давать реакцию подлинности на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор D2 должен быть прозрачным. (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Степень окраски раствора D2 не должна превышать степень окраски эталона GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Плотность.** от 0,889 до 0,892 (ОФС «Плотность»).

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

**Количественное определение.**

К 20,0 г (точная навеска) раствора D2 прибавляют 10 мл хлороформа, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин и охлаждают. Прибавляют 1,0 мл фенолфталеина раствора 0,1 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до получения красного окрашивания.

К 2,0 г (точная навеска) тритурации D1 прибавляют 20 мл спирта 90 % (о/о) и 10 мл хлороформа, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин и охлаждают. Прибавляют 1,0 мл фенолфталеина раствора 0,1 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до получения красного окрашивания.

1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 39,15 мг C40H50N4O8S∙2H2O.

**Хранение.** В защищенном от света месте.