**Метоклопрамида гидрохлорид моногидрат ФС**

**Метоклопрамид**

**Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum**

**Взамен ВФС 42-3530-99, ВФС 42-3674-00**

4-Амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метокси-5-хлорбензамида гидрохлорид (1:1) моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C14H22ClN3O2·HCl·H2O | М.м. 354,3 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метоклопрамида гидрохлорида C14H22ClN3O2·HCl в пересчёте на безводное вещество и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография*. Хроматограмму, полученную в испытании "Родственные примеси, примесь Е", просматривают в УФ-свете при 254 нм до опрыскивания раствором диметиламинобензальдегида. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б, по положению и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

*3. Качественная реакция.* 10 мг субстанции растворяют в 5 мл разведённой хлористоводородной кислоты. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл реактива Драгендорфа. Должен образоваться красновато-оранжевый осадок.

*4. Качественная реакция.* 5 % раствор субстанции в воде должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** Около 183 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

\*Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть прозрачным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 до 6,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Примесь Е.*** Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Концентрированный раствор аммиака – диоксан – метанол – метиленхлорид 2:10:14:90

*Испытуемый раствор А.* 40 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор Б.* 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения А.* 20 мг стандартного образца метоклопрамида и 10 мг стандартного образца сульпирида растворяют в 5 мл метанола.

*Раствор сравнения Б.* 5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения В.* 10 мг *N,N*-диэтилендиамина (примесь Е, *N*,*N*-Диэтилэтан-1,2-диамин, CAS 100-36-7) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А (200 мкг), испытуемого раствора Б (20 мкг), раствора сравнения А (20 мкг метоклопрамида и 10 мкг сульпирида), раствора сравнения Б (1 мкг) и раствора сравнения В (1 мкг *N,N*-диэтилендиамина). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, просматривают сначала в УФ-свете при 254 нм ("Подлинность"), затем опрыскивают спиртовым раствором диметиламинобензальдегида, высушивают на воздухе и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения А чётко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А любая дополнительная зона адсорбции не должна превышать по интенсивности окраски и величине зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,5 %).

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* 6,8 г калия дигидрофосфата растворяют в 700 мл воды, прибавляют 0,2 мл *N,N*-диметилоктиламина, доводят рН раствора 10 % разведённой фосфорной кислотой до 4,0±0,05 и доводят объём раствора водой до 1,0 л.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – буферный раствор 250:1000.

*Испытуемый раствор.* 10 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения* А. 0,2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* 10 мг стандартного образца примеси А метоклопрамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 0,1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: 4-Ацетамидо-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метокси-5-хлорбензамид, CAS 5608-13-9;

примесь В: Метил(4-ацетамидо-2-метокси-5-хлорбензоат), CAS 4093-31-6;

примесь D: Метил(4-ацетамидо-2-метоксибензоат), CAS 4093-29-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонок | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 8-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений.

*Относительное время удерживания соединений.* Метоклопрамид – 1 (около 3,6 мин); примесь А – около 0,82; примесь D – около 2,8; примесь В – около 6,4.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примеси А и метоклопрамида должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей A, B и D не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,02 %).

**Вода.** От 4,5 % до 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл этанола. Титруют 0,1 Мраствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между 2 точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 33,63 мг метоклопрамида гидрохлорида C14H23Cl2N3O2.

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

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