|  |  |
| --- | --- |
| **Апоморфинум гидрохлорикум****Apomorphinum hydrochloricum** | ФС**Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию Апоморфинум гидрохлорикум - Apomorphinum hydrochloricum и получаемые из нее разведения, используемые в качестве субстанции для производства/изготовления гомеопатических лекарственных препаратов.



|  |  |
| --- | --- |
| C17H18ClNO2 **.** 0,5 H2O | М.м. 312,8 |

(6a*R*)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагидро-4*H*-дибензо[*de,g*]хинолин-10,11-диолгидрохлоридгемигидрат

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 %в пересчете на безводное вещество.

**Описание**. Белый или белый со слегка желтовато-коричневым или зеленовато-сероватым оттенком кристаллический порошок или кристаллы; при воздействии воздуха и света, зеленый оттенок становится более выраженным.

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

1.*ИК-спектр*. Инфракрасный спектр 3 мг субстанции, снятый в диске с 200 мг калия бромида, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца апоморфина гидрохлорида.

2. 25 мг субстанции растворяют в 5 мл воды. 2 мл раствора дают реакцию подлинности на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность).

*Испытуемый раствор***.** 0,25 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида и разводят тем же растворителем до 25 мл.

**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 BY5 или GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

**Удельное вращение.** От - 52 до-48 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в 0,02 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Поляриметрия»).

**Посторонние примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Содержание единичной примеси не более 0,1 %, сумма примесей – не более 0,5 %.

*Испытуемый раствор*. Около 0,25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в уксусной кислоты растворе 1 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора уксусной кислотой раствором 1 % до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора уксусной кислотой раствором 1 % до метки и перемешивают.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм,  сорбент октадецилсилилсиликагель (С18), 5 мкм; |
| Подвижная фаза | А– раствор октансульфоната натрия (1,1 г/л, доводят рН раствора до 2,2 прибавлением фосфорной кислоты 50 % (потенциометрически);В- ацетонитрил |
| Способ элюирования | программа градиента  |
| *Время, мин* | *А, об. %* | *В, об. %* |
| 0 | 90 | 10 |
| 3 | 90 | 10 |
| 15 | 90 | 10 |
| 25 | 68 | 32 |
| 30 | 68 | 32 |
| 31 | 90 | 10 |
| 35 | 90 | 10 |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин |
| Температура колонки | 35°С; |
| Детектор | Спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объем пробы | 20  мкл; |
| Время хроматографирования | 35  мин |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Хроматографическая система считается пригодной если:

- относительное стандартное отклонение площадей основного пика не более 2 %;

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику апоморфина на хроматограммераствора для проверки пригодности хроматографической системы, не менее 1000 теоретических тарелок;

- разрешение между пиками апоморфина и ближайшей примесью – не менее 1,5;

Относительное время удерживания ближайшей примеси около 0.86; апоморфина – 1,0;

Время удерживания пика апоморфина – не менее 6 мин.

Содержание единичной примеси в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| где | *Si* | – средняя площадь примеси *i* на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – средняя площадь пика апоморфина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора. |

Содержание суммы примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| где |  | – сумма площадей пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – средняя площадь пика апоморфина гидрохлорида на на хроматограмме испытуемого раствора. |

Не учитывают пики из водвижной фазы и пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади пика основного вещества на хроматограмме на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,02 %) с относительным временем удерживания менее 0,78 и более 3,0.

**Потеря в массе при высушивании.** От 2,5 % до 4,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при 105 оС до постоянной массы.

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

**Количественное определение**

Около 0,250 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл спирта 96 %, перемешивают и проводят потенциометрическое титрование (ОФС «Потенциометрическое титрование»), используя 0,1 М раствор натрия гидроксида. Определяют объем прибавленного раствора между двумя первыми точками перегиба.

1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,38 мг C17H18ClNO2**.**

**Разведения**

Раствор D2 содержит не менее 0,93 % и не более 1,06 % C17H18ClNO2 **.** 0,5 H2O.

Тритурация D1 (первая десятичная тритурация) содержит не менее 9,3 % и не более 10,6 % C17H18ClNO2 **.** 0,5 H2O.

**Особенности технологии разведений**

Для получения раствора D2 растворяют 1 часть субстанции в смеси 10 частей хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, 50 частей спирта 86 % (м/м) и 39 частей воды. Последующие разведения готовят в соответствии с ОФС «Растворы и жидкие разведения гомеопатические», используя спирт 43 % (м/м).

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

Раствор D2 и последующие разведения до разведения D5 включительно должны готовиться немедленно перед использованием. Тритурации D1, D2 и D3 должны готовиться немедленно перед использованием.

**Описание**

Раствор D2 – прозрачная, бесцветная или серо-коричневая жидкость.

Тритурация D1 – белый или серо-белый порошок.

**Подлинность**

*Испытуемый раствор.* К 1 г тритурации D1 прибавляют 10 мл спирта 96 % (о/о), встряхивают и фильтруют.

1**.** Раствор D2 или испытуемый раствор дают реакцию подлинности на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность).

2. К 1 мл раствора D2 или 1 мл испытуемого раствора прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной; должно появиться глубокое красное окрашивание.

3. К 1 мл раствора D2 или 1 мл испытуемого раствора прибавляют натрия гидрокарбоната раствор 4,2 % до образования устойчивого белого осадка. Осадок постепенно приобретает зеленоватую окраску. Прибавляют 0,25 мл 0,05 М (0,1 н.) раствора йода и встряхивают. Осадок окрашивается в серо-зеленый цвет и растворяется в эфире с образованием фиолетового раствора, растворяется в метиленхлориде с образованием фиолетово-синего раствора и в спирте 96 % (о/О) с образованием голубого раствора.

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

**Цветность**. 10 мл раствора D2 должны быть окрашены не более интенсивно, чем раствор сравнения.

*Раствор сравнения*. 5 мг субстанции растворяют в 100 мл воды. 1 мл полученного раствора помещают в пробирку вместимостью 25 мл, прибавляют 6 мл воды, 1 мл натрия гидрокарбоната раствора 4,2 % и 0,5 мл 0,05 М (0,1 н.) раствора йода и оставляют на 30 сек. Затем прибавляют 0,6 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата и разводят водой до 10 мл.

**Относительная плотность**. От 0,933 до 0,939 (ОФС "Плотность").

**рН.** рН раствора D2 – от 0.6 до 1,0 (ОФС «Ионометрия»).

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

**Количественное определение**

*Испытуемый раствор*

Около 1,0 г (точная навеска) раствора D2 разбавляют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл.

или

Около 0,1 г тритурации D1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

1,0 мл испытуемого раствора разводят 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10 мл.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 272 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание апоморфина гидрохлорида в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

где *А* – оптическая плотность испытуемого раствора;

– удельный показатель поглощения апоморфина гидрохлорида при длине волны 272 нм, равный 0,553;

*a* – навеска раствора D2 или тритурации D1, г.

**Хранение**. В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Хранить с осторожностью.