**Фенирамина малеат ФС**

**Фенирамин**

**Pheniramini maleas Вводится впервые**

(3*RS*)-*N,N*-Диметил-3-(пиридин-2-ил)-3-фенилпропан-1-амина (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C16H20N2·C4H4O4 | М.м. 356,42 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % фенирамина малеата C16H20N2·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, очень легко растворим или легко растворим в метаноле, легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»)*.* 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 фенирамина малеата.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 265 нм, плечо в интервале от 260 до 264 нм с удельным показателем поглощения от 200 до 220. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной раствор 0,1 М.

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Вода—муравьиная кислота безводная—метанол—диизопропиловый эфир 3:7:20:70.

*Испытуемый раствор.* Около 0,2 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения А.* Около 65 мг малеиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения Б.* Около 0,2 г стандартного образца фенирамина малеата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствор сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, 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 и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции.

Верхняя зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должна соответствовать по положению, интенсивности поглощения и величине зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А. Нижняя зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должна соответствовать по положению, интенсивности поглощения и величине зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б.

**Температура плавления.** От 104 до 109 °C (ОФС «Температура плавления» метод 1).

**Угол вращения.** От - 0,10 ° до + 0,10 ° (10 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,5 до 5,5(1  % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаз А (ПФА).*В мерную колбувместимостью 1 л помещают 5,056 г натрия гептансульфоната, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,5 и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил для хроматографии.

*Растворитель.* Ацетонитрил— ПФА 10:90

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примесей*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фенирамина примеси А и 10 мг 4-бензилпиридина (примесь Б) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примесей и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*  В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора раствором стандартного образца примесей до метки. В мерную колбу вместимостью 10 помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 2-Бензилпиридин, CAS 101-82-6;

примесь В: 4-Бензилпиридин,CAS 2116-65-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 264 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 90 | 10 |
| 2–37 | 90→62 | 10→38 |
| 37–38 | 62→90 | 38→10 |
| 38–50 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Фенирамина – 1 (около 32 мин); примесь А – около 0,9, примесь В – около 0,97, малеиновая кислота – около 0,1.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если:

на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и фенирамина должно быть не менее 1,5;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика фенирамина должно быть не менее 10;

на хроматограмме раствора сравнения А:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) фенирамина должен быть не более 1,5;

˗ относительное стандартное отклонение площади пика фенирамина должно быть не более 2 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фенирамина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики малеиновой кислоты и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПА.

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

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

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

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

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

Около 0,26 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 17,82 мг фенирамина малеата C16H20N2·C4H4O4.

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