МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алимемазина тартрат** |  | **ФС** |
| **Алимемазин** |  |  |
| **Alimemazini tartras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (2*RS*)-*N*,*N*,2-Триметил-3-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амина (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (2:1) |
|  |
| (C18H22N2S)2·C4H6O6 | М.м. 747,0 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % алимемазина тартрата (C18H22N2S)2·C4H6O6 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком цвета порошок.

\*Разрушается под действием воздуха и света.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в толуоле.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия 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 алимемазина тартрата.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в 1 мл метанола. Полученный раствор должен давать характерную реакцию Б на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 159 до 163 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 10 млводы должен выдерживать сравнение с эталоном сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,0 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Раствор защищают от света и используют свежеприготовленным.

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

Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Раствор аммония ацетата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,854 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—раствор аммония ацетата 10:40:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 35 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помешают 3,5 мг стандартного образца алимемазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В и С), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь А: 10-[(2*RS*)-3-(диметиламино)-*N*,*N*,2-триметилпропил]-10*H*-5λ4-фенотиазин-5-он, CAS 10071-07-5.

Примесь В:(2*RS*)-*N*,2-диметил-3-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин, CAS 22732-04-3.

Примесь С: 10*H*-фенотиазин, CAS 92-84-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 253 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика алимемазина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А, В и С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу алимемазина для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Алимемазин – 1 (около 27 мин); примесь А – около 0,1; примесь В – около 0,5; примесь С – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками алимемазина и примеси С должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика алимемазина должно быть не менее 10.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 4,4; примесь С – 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей А и С не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в течение 3 ч при температуре 105 °С.

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

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

**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 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной. Полученный раствор 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 37,35 мг алимемазина тартрата (C18H22N2S)2·C4H6O6.

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

\*Приводится для информации.