МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Золпидема тартрат** |  | **ФС** |
| **Золпидем** |  |  |
| **Zolpidemi tartras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| *N,N*-Диметил-2-[6-метил-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]ацетамида (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (2:1) | |
|  | |
| (C19H21N3O)2·С4Н6О6 | М.м. 764,9 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % золпидема тартрата(C19H21N3O)2·С4Н6О6 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Мало растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца золпидема тартрата.

*Испытуемый образец.* В 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 0,1 г субстанции, прибавляют 10 мл воды и по каплям при постоянном перемешивании 1 мл аммиака раствора разведённого 3,4 %. Смесь фильтруют, промывают водой и высушивают при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Аналогичным образом обрабатывают стандартный образец золпидема тартрата.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—циклогексан—этилацетат 10:45:45.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 0,1 мл диэтиламина и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца золпидема тартрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца золпидема тартрата, растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 0,1 мл диэтиламина и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца флунитразепама, растворяют в 5 мл метиленхлорида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Смешивают 1 мл полученного раствора с 1 мл раствора стандартного образца золпидема тартрата.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца золпидема тартрата и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы обнаруживаются две чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца золпидема тартрата.

*3. Качественная реакция.* При слабом нагревании растворяют 0,1 г субстанции в 1 мл метанола. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл калия бромида раствора 10 %, 0,1 мл резорцина раствора 2 % и 3 мл серной кислоты концентрированной. Смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 5–10 мин. Должно появиться тёмно-синее окрашивание. Раствор охлаждают и вливают в сосуд с водой. Окрашивание должно измениться на красное.

**Прозрачность раствора.** Растирают 0,25 г субстанции с 0,125 г винной кислоты. Полученную смесь помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 или BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы, содержащие золпидема тартрат, защищают от света.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 5,6 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят объём водой до метки и доводят рН раствора триэтиламином до 5,50±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 180:230:590.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А золпидема тартрата (*N,N*-диметил-2-[7-метил-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]ацетамид, CAS 1346600-85-8), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Смешивают 10 мл полученного раствора и 10 мл раствора стандартного образца примеси А.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика золпидема. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Золпидем – 1 (около 10 мин); винная кислота – около 0,16; примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и золпидема должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пик винной кислоты и пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 3,0 % (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.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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 смеси 20 мл уксусной кислоты безводной и 20 мл уксусного ангидрида 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 38,24 мг золпидема тартрата (C19H21N3O)2·С4Н6О6.

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

\*Приводится для информации.