МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мапротилина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Мапротилин** |  |  |
| **Maprotilini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| *N*-Метил-3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)пропан-1-амина гидрохлорид |
|  |
| C20H23N·HCl | М.м. 313,86 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % мапротилина гидрохлорида C20H23N·HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Мало растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в ацетоне.

**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 мапротилина гидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимумы при 265 и 272 нм и минимум при 268 нм. Отношение оптических плотностей А272/А265 должно составлять от 1,1 до 1,3.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*3. Качественная реакция.* Разбавляют 0,5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», метанолом до 2,0 мл. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл метанола 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).

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

*Раствор аммиака.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 70 г аммиака раствора 13,5 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 0,58 г аммония ацетата в 200 мл воды, прибавляют 2 мл раствора аммиака, 150 мл 2-пропанола и 650 мл метанола. Значение рН должно составлять от 8,2 до 8,4.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси D, растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)проп-2-еналь, CAS 38849-09-1.

Примесь В: *N*-метил-3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)-*N*-[3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)пропил]пропан-1-амин, CAS 1648814-39-4

Примесь С: 3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)пропан-1-амин, CAS 5721-37-9.

Примесь D (дегидромапротилин): *N*-метил-3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)проп-2-ен-1-амин, CAS 38982-14-8.

Примесь Е: *N*,*N*-диметил-3-(9,10-этаноантрацен-9(10*Н*)-ил)пропан-1-амин, CAS 23941-38-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика мапротилина.  |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мапротилин – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,5; примесь С – около 0,7; примесь D – около 0,8; примесь Е – около 1,3.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и мапротилина должно быть не менее 1,8 и не более 3,2. При необходимости корректируют рН ПФ в пределах 0,1 путём прибавления уксусной кислоты разведённой 15 %, если разрешение менее 1,8, или раствора аммиака, если разрешение более 3,2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, С, D и Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 80 °С и давлении, не превышающем 2,5 кПа.

**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 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,39 мг мапротилина гидрохлорида C20H23N·HCl.

**Хранение.** В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.