**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорфенамина малеат** |  | **ФС** |
| **Хлорфенамин** |  |  |
| **Chlorphenamini maleas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (3*RS*)-*N,N*-Диметил-3-(пиридин-2-ил)-3-(4-хлорфенил)пропиламина (2*Z*)-бут-2-ендиоат | |
|  | |
| C16H19ClN2∙C4H4O4 | М.м. 390,86 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % хлорфенамина малеата C16H19ClN2∙C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** *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 хлорфенамина малеата.

**Температура плавления.** От 130 до 135 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От -0,10 до +0,10° (10 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,0 г субстанции в 20 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).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 8,57 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

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

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Содержимое флакона стандартного образца примеси А растворяют в 2,0 мл испытуемого раствора, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографичесой системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг стандартного образца примеси С, растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 2-(4-хлорфенил)-4-(диметиламино)-2-[2-(диметиламино)этил]бутаннитрил, CAS 65676-21-3.

Примесь В: *N*-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин, CAS 1202-34-2.

Примесь С: (3*RS*)-3-(4-хлорфенил)-*N*-метил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-амин.

Примесь D: (2*RS*)-2-(4-хлорфенил)-4-(диметиламино)-2-(пиридин-2-ил)бутаннитрил.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика хлорфенамина. |

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

*Относительное время удерживания.* Хлорфенамин – 1 (около 11 мин); малеиновая кислота – около 0,2; примесь А– около 0,3; примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,9; примесь D – около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками хлорфенамина и примеси С должно быть не менее 1,5;

*- фактор асимметрии пика* *(AS)* хлорфенамина должен быть не более 5,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика хлорфенамина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику хлорфенамина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,5; примесь В – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 0,4 площади пика хлорфенамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей В, С и D не должна превышать 0,2 площади пика хлорфенамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади пика хлорфенамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь пика хлорфенамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики, площадь которых составляет 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 до постоянной массы при температуре 105 °С в течение 4 ч.

**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 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 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты безводной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,54 мг хлорфенамина малеата C16H19ClN2∙C4H4O4.

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