**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сибутрамина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС** |
| **Сибутрамин** |  |  |
| **Sibutramini hydrochloridum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амина гидрохлорид моногидрат |
|  |
| C17H26ClN·HCl·H2O | М.м. 334,32  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % сибутрамина гидрохлорида C17H26ClN·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в метаноле, умеренно или мало растворим в воде.

**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 сибутрамина гидрохлорида моногидрата.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Угол вращения.** От -0,1 ° до +0,1 ° (15 % раствор субстанции в этаноле при длине кюветы 1 дм, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Растворитель.* Натрия гидроксида раствор 1 М—метанол—метиленхлорид 5:50:50.

*Испытуемый раствор*. Помещают 0,1 г субстанции в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителемдо метки.

*Стандартный раствор.* Помещают по 2 мг стандартного образца примеси 3, стандартного образца примеси 4, стандартного образца примеси 5 и стандартного образца примеси 6 (в виде гидрохлоридов) в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Помещают 2,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Помещают 50 мг стандартного образца сибутрамина гидрохлорида моногидрата в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в стандартном растворе и доводят объём раствора стандартным раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Помещают 5,0 мл стандартного раствора в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-фенилциклобутил]бутан-1-амин.

Примесь 2: *N*,*N*-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]метанамин.

Примесь 3: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(2-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амин.

Примесь 4: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(3-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амин.

Примесь 5: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]пентан-1-амин.

Примесь 6: (1*RS*)-*N*,3-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амин, CAS 168835-59-4.

Примесь 7: (1*RS*)-3-метил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амин, CAS 84467-54-9.

Примесь 8: (1*RS*)-*N*,*N*-диметил-2-фенил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]этан-1-амин, CAS 1446140-91-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 15 м × 0,5 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(50)(метил)(50)силоксана, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот; |
| Скорость потока | 7,5 мл/мин (устанавливают так, чтобы время удерживания пика сибутрамина было более 20 мин); |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температурный режим |  | Время, мин | Температура, °C |
|  | Колонка | 0 – 1010 – 4040 – 4949 – 5959 – 85,6685,66 – 100,66 | 100 100 → 130130 → 175175175 → 215215 |
|  | Инжектор | – | 200 |
|  | Детектор | – | 250 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Сибутрамин – 1 (около 20 мин); примесь 1 – около 0,33; примесь 2 – около 0,42; примесь 3 – около 0,73; примесь 4 – около 0,83; примесь 5 – около 1,14; примесь 6 – около 1,19; примесь 3 – около 1,45; примесь 4 – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 3, 4, 5 и 6 должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 3 и примеси 4 должно быть не менее 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- единичная идентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма идентифицированных примесей – не более 0,3 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Вода.** От 4,5 % до 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые 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 ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,0 г натрия бутансульфоната в 675 мл воды, доводят значение рН до 3,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, прибавляют 325 мл ацетонитрила и 10 мл тетрагидрофурана.

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 75 мг (точная навеска) 4-бромфенола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца сибутрамина гидрохлорида моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Помещают 5 мг стандартного образца примеси 6 в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. Помещают 1,0 мл полученного раствора и 50 мг стандартного образца сибутрамина гидрохлорида моногидрата в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. Помещают 10,0 мл полученного раствора, 10,0 мл раствора внутреннего стандарта в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика сибутрамина.  |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сибутрамин – 1 (около 14,7 мин); внутренний стандарт – около 0,43; примесь 6 – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси 6 и сибутрамина должно быть не менее 1,4.

На хроматограмме стандартного раствора:

‒ *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика сибутрамина к площади пика внутреннего стандарта должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* сибутрамина и внутреннего стандарта должен быть не более 2,0.

Содержание сибутрамина гидрохлорида C17H26ClN·HCl в субстанции в процентах в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100}{B\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{B\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика сибутрамина к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | – | отношение площади пика сибутрамина к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца сибутрамина гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата в стандартном образце сибутрамина гидрохлорида моногидрата, %;  |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

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