МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нефопама гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Нефопам** |  |  |
| **Nefopami hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (1*RS*)-5-Метил-1-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-1*Н*-2,5-бензоксазоцина гидрохлорид |
|  |
| C17H19NO∙HCl | М.м. 289,80 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % нефопама гидрохлорида C17H19NO·HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в смеси аммиак—метанол 10:90, умеренно растворим в воде.

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,02 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 200 до 380 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца нефопама гидрохлорида и иметь максимумы при 267±3 нм и 274±3 нм.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 10 мл воды, полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 248 до 252 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,64 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой до 2,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор 2-бензоилбензойной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг 2-бензоилбензойной кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг стандартного образца нефопама гидрохлорида, растворяют в 80 мл растворителя, прибавляют 1,0 мл раствора 2-бензоилбензойной кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1 (нефодиол): 2-{(2-[гидрокси(фенил)метил]фенил)метил-метиламино}этанол, CAS 60725-36-2.

Примесь 2 (нефамид): 2-бензоил-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилбензамид, CAS 24833-47-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 75 → 30 | 25 → 70 |
| 10 – 12 | 30 → 75 | 70 → 25 |

Перед использованием хроматографическую колонку уравновешивают до достижения стабильной базовой линии, но не менее 40 мин.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Нефопам – 1 (около 3,5 мин); примесь 1 – около 0,8; примесь 2– около 1,2; 2-бензоилбензойная кислота – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками нефопама и 2-бензоилбензойной кислоты должно быть не менее 15.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* нефопама должен быть не менее 0,8 и не более 2,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нефопама, должна составлять не менее 15000 теоретических тарелок.

Для расчёта содержания примесей, площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,9; примесь 2 – 0,8; 2-бензоилбензойная кислота – 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси 1 не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси 2 не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика 2-бензоилбензойная кислота не должна 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 0,50 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 3 г (точная навеска) субстанции высушивают (в вакууме) до постоянной массы при температуре 60 °C и остаточном давлении 0,667 кПа (5 мм рт. ст.).

**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».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг нефопама гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл метанола, прибавляют 10 мл воды и 20 мл азотной кислоты. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором серебра нитрата потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 28,98 мг нефопама гидрохлорида C17H19NO·HCl.

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.

\* Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства стерильных лекарственных форм.