МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алимемазина тартрат, раствор**  **для внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Алимемазин, раствор**  **для внутримышечного введения** |  |  |
| **Alimemazini tartratis solutio**  **pro injectione intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат алимемазина тартрат, раствор для внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества алимемазина тартрата (C18H22N2S)2·C4H6O6.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Растворы для парентерального применения».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика алимемазина на хроматограмме раствора стандартного образца алимемазина тартрата (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Оптическая плотность препарата, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 420 нм, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 4,5 до 5,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—водный раствор аммония ацетата 3,854 г/л 100:400:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 20 мг алимемазина тартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В 5 мл растворителя растворяют 2 мг стандартного образца алимемазина для проверки пригодности системы, содержащего примеси А, В и С.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 10-[(2*RS*)-3-(диметиламино)-*N*,*N*,2-триметилпропил]-10*H*-5λ4-фенотиазин-5-он, CAS 10071-07-5.

Примесь В:(2*RS*)-*N*,2-диметил-3-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин, CAS 22732-04-3.

Примесь С: 10*H*-фенотиазин, CAS 92-84-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 253 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика алимемазина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Алимемазин – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,15; примесь В – около 0,5; примесь С – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками алимемазина и примеси С должно быть не менее 5,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* алимемазина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика алимемазина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику алимемазина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 4,4; примесь С – 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать 1,5-кратную 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 0,1 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 7,0 ЕЭ на 1 мг алимемазина тартрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца алимемазина тартрата.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца алимемазина тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца алимемазина тартрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца алимемазина тартрата:

- *фактор асимметрии пика (AS)* алимемазина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика алимемазина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику алимемазина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание алимемазина тартрата (C18H22N2S)2·C4H6O6 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика алимемазина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика алимемазина на хроматограмме раствора стандартного образца алимемазина тартрата; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца алимемазина тартрата, мг; |
|  | *V1* | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание алимемазина тартрата в стандартном образце алимемазина тартрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество алимемазина тартрата в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».