МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алимемазина тартрат** |  | **ФС** |
| **Алимемазин** |  |  |
| **Alimemazini tartras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| (C18H22N2S)2·C4H6O6 | М.м. 746,98 |
| [4330-99-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-*N*,*N*,2-Триметил-3-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амина (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (2:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % алимемазина тартрата (C18H22N2S)2·C4H6O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

\*Чувствителен к свету и воздействию воздуха.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в толуоле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца алимемазина тартрата.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в 1 мл метанола. Полученный раствор должен давать характерную реакцию Б на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 159 до 163 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 1,0 г субстанции в 10 млводы не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 5,0 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Раствор используют свежеприготовленным и защищают от света.

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,854 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—раствор А 100:400:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 35 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помешают 3,5 мг фармакопейного стандартного образца алимемазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси A, B и C), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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 [10071-07-5].

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

Примесь С: 10*H*-фенотиазин [92-84-2].

*Хроматографические условия*

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

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

*Относительное время удерживания соединений.* Алимемазин – 1 (около 27 мин); примесь А – около 0,1; примесь В – около 0,5; примесь С – около 1,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В и С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу алимемазина для проверки пригодности системы.

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей 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 В не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика алимемазина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей А и С не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика алимемазина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика алимемазина 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). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в течение 3 ч при температуре 105 °С.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг алимемазина тартрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,35 мг алимемазина тартрата (C18H22N2S)2·C4H6O6.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытания проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.