МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бензидамина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0382** |
| **Бензидамин** |  |  |
| **Benzydamini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H23N3O·HCl | М.м. 345,87 |
| [132-69-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-[(1-Бензил-1*H*-индазол-3-ил)окси]-*N,N*-диметилпропанамина гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % бензидамина гидрохлорида C19H23N3O·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бензидамина гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 4,0 до 5,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Диметиламинопропилхлорида гидрохлорид.*** Не более 0,0005 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. Помещают 2 г (точная навеска) субстанции в коническую колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл воды и перемешивают.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) диметиламинопропилхлорида гидрохлорида, растворяют воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Экстракция.* К 5,0 мл каждого из полученных растворов прибавляют 1,5 мл натрия гидроксида раствора 30 %, экстрагируют двумя порциями по 2,5 мл гексана, встряхивая в течение 1 мин. После полного разделения слоёв органические извлечения переносят в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводят объём раствора гексаном до метки и фильтруют через 1 г натрия сульфата безводного.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксана, 1,8 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Деление потока | 1:5; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Температура | колонка | 0–1 мин; | 40 °С; |
|  |  | 1–11,5 мин; | 40 → 250 °С; |
|  |  | 11,5–25,5 мин; | 250 °С; |
|  | инжектор |  | 200 °С; |
|  | детектор |  | 260 °С. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика диметиламинопропилхлорида должно быть не менее 5.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

- *относительное стандартного отклонение* площади пика диметиламинопропилхлорида должно быть не более 15,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику диметиламинопропилхлорида, должна составлять не менее 10 000 теоретических тарелок.

Содержание диметиламинопропилхлорида гидрохлорида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика диметиламинопропилхлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика диметиламинопропилхлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска диметиламинопропилхлорида гидрохлорида, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание основного вещества в диметиламинопропилхлорида гидрохлориде, %. |

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика диметиламинопропилхлорида на хроматограмме для раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,00025 %).

***2. Другие примеси*.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата и 1,16 г натрия октансульфоната в воде, доводят значение рН до 3,0 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* Метанол—вода 1:1.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* *бензидамина гидрохлорида.* Помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бензидамина гидрохлорида в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А, 2,5 мл раствора стандартного образца примеси В и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Смешивают равные объёмы испытуемого и стандартного раствора.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца бензидамина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: [3-(диметиламино)пропил][2-(бензиламино)бензоат] [87453-76-7].

Примесь В: 3-[(1,5-дибензил-1*H*-индазол-3-ил)окси]-*N*,*N*-диметилпропанамин [2196183-71-6] (HCl).

Примесь С: 1-бензил-1,2-дигидро-3*H*-индазол-3-он [2215-63-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии (1) (сверхчистый), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 320 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–50 | 50 → 10 | 50 → 90 |
| 50–55 | 10 → 50 | 90 → 50 |
| 55–65 | 50 | 50 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бензидамина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бензидамин – 1 (около 30 мин); примесь С – около 0,68; примесь А – около 1,16; примесь В – около 1,43.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси С и бензидамина должно быть не менее 2,5;

- *разрешение (RS)* между пиками бензидамина и примеси A должно быть не менее 2,5;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси A и примеси B должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) каждой из примесей А, В и С должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартного отклонение* площади пика каждой из примесей А, В и С должно быть не более 10,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику каждой из примесей А, В и С, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца бензидамина гидрохлорида:

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

- *относительное стандартного отклонение* площади пика бензидамина должно быть не более 10,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику бензидамина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей А, В и С в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{i}∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца соответствующей примеси, мг; |
|  | $$V\_{i}$$ | − | объём раствора стандартного образца соответствующей примеси, вносимый в стандартный раствор, мл; |
|  | $$P$$ | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце соответствующей примеси, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика бензидамина на хроматограмме раствора стандартного образца бензидамина гидрохлорида; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца бензидамина гидрохлорида, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание бензидамина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце бензидамина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь В – не более 0,5 %;

- примесь А – не более 0,2 %;

- примесь С – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Первичные амины.** Не более 0,01 %.

*Раствор диметиламинобензальдегида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г диметиламинобензальдегида, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 10 мг 2-аминобензойной кислоты, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

К 10,0 мл испытуемого и стандартного раствора прибавляют по 0,1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 2,0 мл раствора диметиламинобензальдегида; окраска испытуемого раствора не должна превышать окраску стандартного раствора.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 0,5 г (точная навеска) субстанции при температуре 102,5±2,5 °С и остаточном давлении 0,7 кПа в течение 3 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 2) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 100 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 15 мл ртути(II) ацетата раствор 0,1 М 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 34,59 мг бензидамина гидрохлорида C19H23N3O·HCl.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.