**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гидроксихлорохина сульфат** |  | **ФС.2.1.0397** |
| **Гидроксихлорохин** |  |  |
| **Hydroxychloroquini sulfas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
| [Ячейка: 1 интервал] |

|  |
| --- |
|  |
| C18H26ClN3O·H2SO4 | М.м. 433,95  |
| [747-36-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-{[(4RS)-4-[(7-Хлорхинолин-4-ил)амино]пентил](этил)амино}этан-1-ола сульфат (1:1).

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гидроксихлорохина сульфата C18H26ClN3O·H2SO4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок.

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

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 гидроксихлорохина сульфата.

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 нм до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца гидроксихлорохина (раздел «Количественное определение»).

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

ИСПЫТАНИЯ

**рН раствора.** От 3,5 до 5,5(1 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2,72 г калия дигидрофосфата, растворяют в 850 мл воды, прибавляют 2,0 мл триэтиламина, доводят pH раствора до 8,0 потенциометрически натрия гидроксида раствором 1 М, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Растворитель.* Смесь ПФБ—ПФА 470:530.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, прибавляют около 80 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидроксихлорохина (А)*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидроксихлорохина сульфата, добавляют около 15 мл растворителя и выдерживают в ультразвуковой ванне до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидроксихлорохина (Б)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца гидроксихлорохина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидроксихлорохина (В)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца гидроксихлорохина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 5,0 мл раствора стандартного образца гидроксихлорохина (В) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца гидроксихлорохина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси B и C, прибавляют около 5 мл растворителя, выдерживают в ультразвуковой ванне до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём содержимого колбы растворителем до метки.

Примечание

Примесь B: 4(2-{[(4RS)-4-[(7-Хлорхинолин-4-ил)амино]пентил](этил) амино}этил)(гидро)сульфат [103152-84-7].

Примесь C: 2-{[(4RS)-4-[(7-Хлорхинолин-4-ил)амино]пентил]амино} этан-1-ол [4298-15-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 53 → 22 | 47 → 78 |
| 20–38 | 22 | 78 |
| 38–40 | 22 → 53 | 78 → 47 |
| 40–45 | 53 | 47 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца гидроксихлорохина (В), раствор стандартного образца гидроксихлорохина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гидроксихлорохин – 1 (около 14 мин); примесь B – 0,54; примесь C – 0,71.

*Идентификация примесей*. Для идентификации примесей B и C используют время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу гидроксихлорохина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гидроксихлорохина (В):

- *фактор асимметрии пика (AS)* гидроксихлорохина должен находиться в диапазоне от 0,8 до 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гидроксихлорохина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

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

Содержание примесей B и C в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1∙5}{S\_{А}∙a\_{1}∙25∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*А | – | площадь пика гидроксихлорохина на хроматограмме раствора стандартного образца гидроксихлорохина (Б); |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца гидроксихлорохина, мг; |
|  | *P* | – | содержание гидроксихлорохина в фармакопейном стандартном образце гидроксихлорохина,  %. |

Содержание любой другой примеси вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1∙1}{S\_{Б}∙a\_{1}∙25∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*Б | – | площадь пика гидроксихлорохина на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца гидроксихлорохина сульфата, мг; |
|  | *P* | – | содержание гидроксихлорохина в фармакопейном стандартном образце гидроксихлорохина сульфата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси B и C − не более 0,5 % каждая;

- любая другая примесь − не более 0,10 %;

- сумма всех примесей − не более 1,0 %.

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

**Хлориды.** Не более 0,035 %. (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,286 г субстанции в 50 мл воды.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании» (способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и выдерживают в ультразвуковой ванне до полного растворения субстанции, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца гидроксихлорохина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гидроксихлорохина сульфата, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и выдерживают в ультразвуковой ванне до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5.0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гидроксихлорохина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 341 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание гидроксихлорохина сульфата C18H26ClN3O·H2SO4 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙50∙5∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙5∙100∙50∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$A\_{1}$$ | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | $$A\_{0}$$ | – | оптическая плотность раствора стандартного образца гидроксихлорохина; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца гидроксихлорохина сульфата, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание гидроксихлорохина в фармакопейном стандартном образце гидроксихлорохина сульфата,  %; |
|  | $$W$$ | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.