**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксиламина сукцинат** |  | **ФС.2.1.0416** |
| **Доксиламин** |  |  |
| **Doxylamini succinas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H22N2O∙C4H6O4 | М.м. 388,46 |
| [562-10-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N,N*-Диметил-2-[(1*RS*)-1-фенил-1-(пиридин-2-ил)этокси]этанамина бутандиоат (1:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % доксиламина сукцината C17H22N2O·C4H6О4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим 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 доксиламина гидросукцината.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг субстанции, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают тщательно до растворения 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 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 262 нм с удельным показателем поглощения от 229 до 243 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 103 до 108 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От –0,1° до +0,1° (10 % раствор субстанции в воде при длине кюветы 1 дм, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,4 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей», метод 2).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси*.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,65 г субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоте 0,37 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 3 мл натрия гидроксида раствора 10 % и экстрагируют тремя порциями метиленхлорида, каждая по 25 мл. Полученные экстракты в метиленхлориде объединяют и фильтруют с использованием бумажного гидрофобного фильтра с разделением фаз. Фильтр промывают 10 мл метиленхлорида и объединяют с фильтратами. Полученный раствор выпаривают при пониженном давлении и температуре не выше 40 °C. Полученный сухой остаток растворяют в 20,0 мл этанола.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг фармакопейного стандартного образца доксиламина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь С (*N,N*-диметил-2-[(1*RS*)-1-фенил-1-(пиридин-2-ил)метокси]этанамин [1221-70-1]), растворяют в хлористоводородной кислоте 0,37 %. К полученному раствору прибавляют 1,5 мл натрия гидроксида раствора 10 % и экстрагируют тремя порциями метиленхлорида, каждая по 25 мл. Полученные экстракты в метиленхлориде объединяют и фильтруют с использованием бумажного гидрофобного фильтра с разделением фаз. Фильтр промывают 10 мл метиленхлорида и объединяют с фильтратами. Полученный раствор выпаривают при пониженном давлении и температуре не выше 40 °C. Полученный сухой остаток растворяют в 5,0 мл этанола.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 1,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий; |
| Скорость потока | 7,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Температура | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–12 | 160 → 220 |
| 12–27 | 220 |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 250 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Доксиламин – 1 (около 12 мин); примесь С – около 0,96.

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и доксиламина должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать семикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 2 г (точная навеска) субстанции.

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

**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 0,15 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 19,43 мг доксиламина сукцината C17H22N2O∙C4H6O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.