**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Домперидон** |  | **ФС.2.1.0666** |
| **Домперидон** |  |  |
| **Domperidonum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H24ClN5O2 | М.м. 425,92 |
| [57808-66-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-{1-[3-(2-Оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-ил}-5-хлор-1,3-дигидро-2*Н*-бензимидазол-2-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % домперидона C22H24ClN5O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в диметилформамиде, мало растворим в метаноле и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

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 домперидона.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 5 мг субстанции в 3 мл метанола, прибавляют по 0,1 мл кобальта нитрата раствора 10 % и кальция хлорида раствора 10 %, перемешивают и прибавляют при встряхивании 0,1 мл натрия гидроксида раствор 2 М; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание и образоваться осадок.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 244 до 248 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл диметилформамида 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).

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 5 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца домперидона, содержащего примеси A и D, растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора Б.

Примечание

Примесь А: 5-хлор-1-(пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2*Н*-бензимидазол-2-он [**53786-28-0].**

Примесь D: 5-хлор-3-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-бензимидазол-1-ил)пропил]-1-{1-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-бензимидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-ил}-1,3-дигидро-2*Н*-бензимидазол-2-он [**1614255-34-3].**

Примесь Е: 1-{3-[4-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил]пропил}-3-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1*Н*-бензимидазол-1-ил)пропил]-1,3-дигидро-2*Н*-бензимидазол-2-он [**1346602-50-3].**

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 70 → 0 | 30 → 100 |
| 10–12 | 0 | 100 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Домперидон – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,4; примесь D – около 1,2; примесь Е – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, D и Е используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу домперидона, содержащему примеси A и D.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками домперидона и примесью D должно быть не менее5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- сумма площадей пиков примесей D и Е не должна превышать 2,5 площади пика домперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь пика домперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика домперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 7).

**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 50 мл смеси уксусная кислота безводная—метилэтилкетон 1:7 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода оранжево-жёлтой окраски в зелёную (индикатор – 0,2 мл нафтолбензеина раствора 0,2 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,59 мг домперидона C22H24ClN5O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.