МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дротаверина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0098** |
| **Дротаверин** |  |  |
| **Drotaverini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0098.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| С24Н31NO4·HCl | М.м. 434,00 |
| [985-12-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[(3,4-Диэтоксифенил)метил]-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолина гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % дротаверина гидрохлорида C24H31NO4·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От светло-жёлтого до зеленовато-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде.

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 дротаверина гидрохлорида.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,15 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 440 нм должен иметь максимумы при 241 нм, 302 нм, 353 нм и минимумы при 223 нм, 262 нм, 322 нм.

3. *Качественная реакция*. Растворяют 10 мг субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют 0,03 мл железа(III) хлорида раствора 0,1 М; при нагревании смеси должно появиться зелёное окрашивание. После охлаждения прибавляют 0,03 мл азотной кислоты разведённой 16 %; должно появиться коричнево-красное окрашивание.

4.*Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 2 мл спирта 96 %; полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 208 до 212 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна по своей интенсивности находиться между эталонами GY3 и GY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

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

*Ацетатный буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10,88 г натрия ацетата, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 30 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Метанол—ацетатный буферный раствор—ацетонитрил 80:440:480.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Растворяют 20 мг субстанции в 19 мл воды при нагревании до 40–50 ºС, прибавляют 5 мг растёртого калия перманганата, перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной и вновь перемешивают до получения прозрачного раствора.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения, испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между соседними пиками должно быть не менее 3,0;

- *фактор ассиметрии* *пика* (*AS*) дротаверина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дротаверина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика дротаверина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика дротаверина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ—метанол 9:1.

**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 после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,3 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг в 1 мл воды для БЭТ.

**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 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 3 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски в зелёную (индикатор – кристаллического фиолетового раствор 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,40 мг дротаверина гидрохлорида C24H31NO4·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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