МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ипидакрина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0426** |
| **Ипидакрин** |  |  |
| **Ipidacrini hydrochloridum monohydricum** |  | **Взамен ФС 42-3224-95** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H16N2∙HCl∙H2O | М.м. 242,75 |
| [118499-70-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-Амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]хинолина гидрохлорида моногидрат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ипидакрина гидрохлорида C12H16N2∙HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

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

\*При растворении в воде допускается образование лёгкой опалесценции.

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 ипидакрина.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл приготовленного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 267 нм и минимум при 238 нм.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 % и фильтруют; фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»)

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Раствор 0,15 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 Y7 или ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН раствора. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). Испытание проводят с раствором, приготовленным в разделе «Прозрачность раствора».

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

Все растворы должны быть защищены от действия света.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды, и доводят значение рН фосфорной кислотой 2 М до 3,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки. При необходимости, раствор фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане не более 1 мин, охлаждают до температуры 15–25 °С, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Раствор хранят не более 53 ч при температуре 20 °С.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор хранят не более 53 ч при температуре 20 °С.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, предварительно выдержанной при температуре 150 °C в течение 1,5 ч, растворяют в ПФ, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане не более 1 мин, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм,силикагель алкиламидный эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Температура образцов | 20 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | Буферный раствор,% | Ацетонитрил, % |
| 0–2 | 100 | 0 |
| 2–42 | 100 → 60 | 0 → 40 |
| 42–43 | 60→ 100 | 40→ 0 |
| 43–53 | 100 | 0 |

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

*Время удерживания соединений.* Ипидакрин – около 10 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси с относительным временем удерживания 0,63 и примеси с относительным временем удерживания 0,65 должно быть не менее 2,5;

На хроматограмме раствора сравнения:

*-* *фактор асимметрии пика (AS)* ипидакрина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

Содержание любой единичной примеси в субстанции, в процентах (Хi) вычисляют по формуле:

$$Хi=\frac{Si∙a\_{1}∙50∙1,0∙1,0∙100}{So∙a\_{1}∙50∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ипидакрина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора, г. |

Сумму примесей в процентах $(∑$хi) определяют суммированием содержания всех единичных примесей.

*Допустимое содержание примесей:*

- любой единичной – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

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

**Вода.** От 6,5 % до 8,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 11,67 ЕЭ на 1 мг ипидакрина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 5 мл ртути (II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя стеклянный индикаторный электрод и хлорсеребряный электрод сравнения (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,473 мг ипидакрина гидрохлорида C12H16N2∙HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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