МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клемастина фумарат** |  | **ФС.2.1.0109** |
| **Клемастина** |  |  |
| **Clemastini fumaras** |  | **Взамен ФС.2.1.0109.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C21H26ClNO·C4H4O4 | М.м. 459,96 |
| [14976-57-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*R*)-1-Метил-2-{2-[(1*R*)-1-фенил-1-(4-хлорфенил)этокси]этил}пирролидина (2*E*)-бут-2-ендиоат (1:1).

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % клемастина фумарата C21H26ClNO∙C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Умеренно растворим в спирте 70 %, мало растворим в метаноле, очень мало растворим 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 клемастина фумарата.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ*). [Аммиак концентрированный—](javascript:try%20%7B%20openDoc('1004700E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;)[метанол—](javascript:try%20%7B%20openDoc('1053200E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;)[тетрагидрофуран](javascript:try%20%7B%20openDoc('1088500E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) 1:20:80.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 20 мг субстанции в 10,0 мл метанола.

*Раствор сравнения.* Растворяют20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клемастина фумарата в 10,0 мл метанола.

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (2 мкг) и раствора сравнения Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха в течение 5 мин., опрыскивают свежеприготовленной смесью [калия йодовисмутата раствора](javascript:try%20%7B%20openDoc('1070600E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) с [уксусной кислотой разведённой (1:10).](javascript:try%20%7B%20openDoc('1000402E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) Далее опрыскивают [водорода пероксида раствором разведённым](javascript:try%20%7B%20openDoc('1043800E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) и сразу же накрывают пластинку стеклянной пластинкой того же размера. Через 2 мин исследуют хроматограмму.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ*). Вода—муравьиная кислота—диизопропиловый эфир 5:25:70.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 40 мг субстанции в 2,0 мл метанола.

*Раствор сравнения.* Растворяют50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца фумаровой кислоты в 10,0 мл спирта 96 %.

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (20 мкг) и раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 30 мин и дают остыть. Опрыскивают калия перманганата раствором 1,6 % и высушивают на воздухе.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

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

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH** **раствора.** От 3,2 до 4,2 (1 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 10 мл воды, ОФС «Ионометрия»).

**Удельное вращение.** От +15,0 до +18,0 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфатный буферный раствор рН 7,1.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфатный буферный раствор рН 7,1—ацетонитрил 400:600.

*Фосфатный буферный раствор рН 7,1.* К 19 мл натрия дигидрофосфата моногидрата раствора 13,8 % прибавляют 68 мл динатрия гидрофосфата дигидрата раствора 8,9 % и 913 мл воды.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Испытуемый раствор.*В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 30 мл смеси растворителей и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца клемастина для проверки пригодности системы, содержащего примесь В (4-[(*1R*)-1-(4-хлорфенил)-1-фенилэтокси]-1-метилазепан), растворяют в 1,0 мл смеси растворителей, используя при необходимости ультразвуковую ванну.

Испытуемый раствор и растворы сравнения используют свежеприготовленными.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 90 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 45 | 55 |
| 3–23 | 45 → 5 | 55 → 95 |
| 23–26 | 5 | 95 |
| 26–30 | 5 → 45 | 95 → 55 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Клемастин – 1 (около 17 мин); фумаровая кислота – около 0,1; примесь В – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси В используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу клемастина для проверки пригодности системы и хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и клемастина должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают примеси, составляющие менее 0,05 % и пик фумаровой кислоты.

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

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 175 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 45,96 мг клемастина фумарата C21H26ClNO·C4H4O4.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

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