МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метоклопрамида гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0469** |
| **Метоклопрамид** |  |  |
| **Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum** |  | **Взамен ВФС 42-3674-00** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H22ClN3O2·HCl·H2O | М.м. 354,27 |
| [54143-57-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4-Амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метокси-5-хлорбензамида гидрохлорид (1:1) моногидрат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метоклопрамида гидрохлорида C14H22ClN3O2·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия хлоридом, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца метоклопрамидагидрохлорида.

*2. Тонкослойная хроматография*. Хроматограмму, полученную в испытании «Родственные примеси. Примесь Е», просматривают в УФ-свете при 254 нм до опрыскивания раствором диметиламинобензальдегида. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции метоклопрамида гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения А.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 10 мг субстанции в 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл диметиламинобензальдегида раствора 1 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты; должен образоваться красновато-оранжевый осадок.

*4. Качественная реакция.* Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** Около 183 °С, с разложением (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**рН раствора.** От 4,5 до 6,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Примесь Е.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный—диоксан—метанол—метиленхлорид 2:10:14:90.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,4 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца метоклопрамида гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг *N,N*-диэтилендиамина (примесь Е: *N*,*N*-диэтилэтан-1,2-диамин [100-36-7]), растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А (200 мкг), испытуемого раствора Б (20 мкг), раствора сравнения А (20 мкг метоклопрамида гидрохлорида), раствора сравнения Б (1 мкг *N,N*-диэтилендиамина). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, 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, просматривают сначала в УФ-свете при 254 нм (раздел «Подлинность»), затем опрыскивают диметиламинобензальдегида спиртовым раствором, высушивают на воздухе и просматривают при дневном свете.

Для примеси Е значение Rf составляет около 0,2, для метоклопрамида – около 0,6.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора А любая дополнительная зона адсорбции не должна превышать по интенсивности окраски и величине зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют5 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН аммиака раствором или уксусной кислотой разведённой 30 % до 7,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА5:95.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 24 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси А (4-ацетамидо-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метокси-5-хлорбензамид [5608-13-9]), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 37 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1,5 | 95 | 5 |
| 1,5–16,5 | 95 → 42,5 | 5 → 57,5 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Метоклопрамид – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений 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 А и метоклопрамида должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1·100}{S\_{0}∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика метоклопрамида на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика метоклопрамида на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 4,5 % до 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 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».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,5 ЕЭ на 1 мг метоклопрамида гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в смеси 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл спирта 96 %. Титруют 0,1 Мраствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между 2 точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,63 мг метоклопрамида гидрохлорида C14H23Cl2N3O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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