**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Папаверина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0153** |
| **Папаверин** |  |  |
| **Papaverini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0153.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C20H21NO4·HCl | М.м. 375,85 |
|  |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % папаверина гидрохлорида C20H21NO4·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

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 папаверина гидрохлорида.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—этилацетат—толуол 10:20:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца папаверина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца папаверина гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл (5 мкг) испытуемого раствора и раствора стандартного образца папаверина гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами сушат 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 2 ч и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции папаверина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца папаверина гидрохлорида.

*3. Качественная реакция.* К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают; должно появиться фиолетовое окрашивание.

*4. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Растворяют 0,5 г растёртой субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, при нагревании до 50 °С. После охлаждения раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 4,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Легко карбонизируемые примеси**. К 50 мг субстанции прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной и выдерживают раствор в течение 15 мин. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном R4 или Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Метанол.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 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 12 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (3*S*)-3-[(5*R*)-6-метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолин-5-ил]-6,7-диметокси-2-бензофуран-1(3*H*)-он [128-62-1].

Примесь В: (*RS*)-[(3,4-диметоксифенил)метил](6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)метанол [482-76-8].

Примесь С: 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин [6957-27-3].

Примесь D: [(3,4-диметоксифенил)метил](6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)метанон [522-57-6].

Примесь E: (1*RS*)-1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [13074-31-2].

Примесь F: 2-(3,4-диметоксифенил)-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ацетамид [139-76-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, деактивиронный по отношению к основаниям, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–30 | 85 | 5 | 10 |
| 5–12 | 85 → 60 | 5 | 10 → 35 |
| 12–20 | 60 | 5 | 35 |
| 20–24 | 60 → 40 | 5 → 20 | 35 → 40 |
| 24–27 | 40 | 20 | 40 |
| 27–32 | 40 → 85 | 20 → 5 | 40 → 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Папаверин – 1 (около 24 мин), примесь Е – около 0,7; примесь С – около 0,75; примесь В – около 0,8; примесь А – около 0,9; примесь F – около 1,1; примесь D – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и папаверина должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 6,2; примесь С – 2,7; примесь D – 0,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика папаверина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика 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.

**Железо**. Не более 0,003 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Железо» в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**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 или 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 2,9 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в воде с концентрацией 10 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

**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 1,0 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,59 мг папаверина гидрохлорида С20Н21NO4HCl.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

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