МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Римантадина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0562** |
| **Римантадин** |  |  |
| **Rimantadini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС 42-1667-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C12H21N·HCl | М.м. 215,76 |
| [1501-84-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-(Адамантан-1-ил)этан-1-амина гидрохлорид.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % римантадина гидрохлорида C12H21N·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в спирте 96 %, растворим или умеренно 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 римантадина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* В 2 мл воды растворяют 20 мг субстанции, прибавляют 1 мл ацетона, 1 мл натрия нитропруссида раствора 1 % и 0,1 мл натрия карбоната раствора 10 %; в течение 3 мин должно появиться фиолетовое окрашивание.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 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 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 4,5 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 0,4 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 4 мл хлороформа, прибавляют 10 мл воды и 2 мл натрия гидроксида раствора 20 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. Полученный раствор помещают в делительную воронку вместимостью 50 мл, выдерживают до разделения слоёв, нижний слой хлороформа фильтруют через натрия сульфат безводный.

*Стандартный раствор.* В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 4 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца римантадина гидрохлорида, 4 мг адамантанола, растворяют в 4 мл хлороформа, прибавляют 10 мл воды и 2 мл натрия гидроксида раствора 20 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. Полученный раствор помещают в делительную воронку вместимостью 50 мл, выдерживают до разделения слоёв, нижний слой хлороформа фильтруют через натрия сульфат безводный. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 50 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана,0,5 мкм; | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | |
| Газ-носитель | азот; | |
| Деление потока | 1:10; | |
| Скорость потока | 1 мл/мин; | |
| Температура | Инжектор | 240 °С; |
|  | Колонка | 100 °С в течение 8 мин,  от 100 °С в течение 26 мин  подъём 5 °С/мин до 230 °С,  выдержка 10 мин; |
|  | Детектор | 230 °С; |
| Объём пробы | 2 мкл. | |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Римантадин – 1, адамантанол – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками адамантанола и римантадина должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* римантадина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика римантадина должно быть не более 15,0 % (6 введений).

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика римантадина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца римантадина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание римантадина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце римантадина гидрохлорида , %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

# Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 100–105 °С.

**Сульфаты.** Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Встряхивают 0,3 г субстанции с 15 мл воды в течение 10 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

**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».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 1 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида, перемешивают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до ярко-жёлтого окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 21,58 мг римантадина гидрохлорида C12H21N·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, при температуре от 15 до 30 °С.