**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сибутрамина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0504** |
| **Сибутрамин** |  |  |
| **Sibutramini hydrochloridum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H26ClN·HCl·H2O | М.м. 334,32 |
| [125494-59-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амина гидрохлорид моногидрат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % сибутрамина гидрохлорида C17H26ClN·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в метаноле и диметилформамиде, умеренно или 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 сибутрамина гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,1 ° до +0,1 ° (15 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ   
(ОФС «Газовая хроматография»).

*Растворитель.* Натрия гидроксида раствор 1 М—метанол для жидкостной хроматографии—метиленхлорид 5:50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителемдо метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают по 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси 3, фармакопейного стандартного образца примеси 4, фармакопейного стандартного образца примеси 5 и фармакопейного стандартного образца примеси 6 (в виде гидрохлоридов), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 50 мг фармакопейного стандартного образца сибутрамина гидрохлорида, растворяют в стандартном растворе и доводят объём раствора стандартным раствором до метки.

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

Примечание

Примесь 1: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-фенилциклобутил]бутан-1-амин.

Примесь 2: *N*,*N*-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]метанамин.

Примесь 3: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(2-хлорфенил)циклобутил] бутан-1-амин.

Примесь 4: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(3-хлорфенил)циклобутил] бутан-1-амин.

Примесь 5: (1*RS*)-*N*,*N*,3-триметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил] пентан-1-амин.

Примесь 6: (1*RS*)-*N*,3-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амин [168835-59-4].

Примесь 7: (1*RS*)-3-метил-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]бутан-1-амин [84467-54-9].

Примесь 8: (1*RS*)-*N*,*N*-диметил-2-фенил-1-[1-(4-хлорфенил) циклобутил]этан-1-амин [1446140-91-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 15 м × 0,5 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(50)(метил)(50)силоксана, 0,5 мкм; | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | |
| Газ-носитель | азот; | |
| Скорость потока | 7,5 мл/мин (устанавливают так, чтобы время удерживания пика сибутрамина было около 20 мин); | |
| Температура | Инжектор | 200 °С; |
|  | Колонка | 100 °С в течение 10 мин,  100 °С в течение 30 мин,  подъём 1 °С/мин до 130 °С,  130 °С в течение 9 мин,  подъём 5 °С/мин до 175 °С,  выдержка 10 мин;  175 °С в течение 26,7 мин,  подъём 1,5 °С/мин до 215 °С,  выдержка 15 мин; |
|  | Детектор | 250 °С; |
| Объём пробы | 1 мкл. | |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Сибутрамин – 1 (около 20 мин); примесь 1 – около 0,33; примесь 2 – около 0,42; примесь 3 – около 0,73; примесь 4 – около 0,83; примесь 5 – около 1,14; примесь 6 – около 1,19; примесь 7 – около 1,45; примесь 8 – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 3 и примеси 4 должно быть не менее 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- единичная идентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма идентифицированных примесей – не более 0,3 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Вода.** От 4,5 % до 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,3 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 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 0,9 г натрия бутансульфоната в 675 мл воды, доводят значение рН до 3,00 фосфорной кислотой концентрированной, прибавляют 325 мл ацетонитрила и 10 мл тетрагидрофурана.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75 мг (точная навеска) 4-бромфенола, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца сибутрамина гидрохлорида, растворяют в метаноле, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси 6, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 50 мг фармакопейного стандартного образца сибутрамина гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика сибутрамина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сибутрамин – 1 (около 14,7 мин); внутренний стандарт – около 0,43; примесь 6 – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси 6 и сибутрамина должно быть не менее 1,4.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика сибутрамина к площади пика внутреннего стандарта должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание сибутрамина гидрохлорида C17H26ClN·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | | |  |
| где | *B1* | – | отношение площади пика сибутрамина к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; | |
|  | *B0* | – | отношение площади пика сибутрамина к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора; | |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; | |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца сибутрамина гидрохлорида, мг; | |
|  | *P* | – | содержание сибутрамина гидрохлорида моногидрата в фармакопейном стандартном образце сибутрамина гидрохлорида, %; | |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. | |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренном упаковке.