МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенирамина малеат** |  | **ФС.2.1.0480** |
| **Фенирамин** |  |  |
| **Pheniramini maleas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H20N2·C4H4O4 | М.м. 356,42 |
| [132-20-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*RS*)-*N,N*-Диметил-3-(пиридин-2-ил)-3-фенилпропан-1-амина (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенирамина малеата C16H20N2·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, очень легко растворим или легко растворим в метаноле, легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

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 фенирамина малеата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 265 нм, плечо в интервале от 260 до 264 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 200 до 220. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Вода—муравьиная кислота безводная—метанол—диизопропиловый эфир 3:7:20:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 65 мг малеиновой кислоты, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,2 г фармакопейного стандартного образца фенирамина малеата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствор сравнения А (32,5 мкг) и раствора сравнения Б (100 мкг). 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 и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б должны наблюдаться две чётко разделённых зоны адсорбции.

*Результат.* Верхняя зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должна соответствовать по положению и величине зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А. Нижняя зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора должна соответствовать по положению и величине зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 104 до 109 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От –0,10 ° до +0,10 °, (10 % раствор субстанции, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,5 г субстанции в 25 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 BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаз А (ПФА).* В мерную колбувместимостью 1000 мл помещают 5,056 г натрия гептансульфоната, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,5 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 10 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца фенирамина, примеси А и 10 мг 4-бензилпиридина (примесь B), растворяют в 50 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора 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 пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора стандартным раствором А до метки. В мерную колбу вместимостью 10 помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 2-Бензилпиридин [101-82-6].

Примесь В: 4-Бензилпиридин [2116-65-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 264 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 90 | 10 |
| 2–37 | 90 → 62 | 10 → 38 |
| 37–42 | 62 → 90 | 38 → 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Фенирамина – 1 (около 31 мин); малеиновая кислота – около 0,1; примесь А – около 0,9; примесь В – около 0,97.

Для идентификации пиков примесей А и В используют хроматограмму стандартного раствора Б.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и фенирамина должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика фенирамина на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси В не должна более чем в два раза превышать площадь пика фенирамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика фенирамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики малеиновой кислоты и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика фенирамина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Высушивают (в вакууме) до постоянной массы 1,0 г (точная навеска) субстанции при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПА.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,13 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют хлорной кислоты раствором 0,1 М. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл хлорной кислоты раствора 0,1 М соответствует 17,82 мг фенирамина малеата C16H20N2·C4H4O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.