МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорохина фосфат** |  | **ФС** |
| **Хлорохин** |  |  |
| **Chloroquini phosphas** |  | **Взамен ФС.2.1.0210.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H26ClN3·2H3PO4 | М.м. 515,86 |
| [50-63-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4*RS*)-*N*4-(7-Хлорхинолин-4-ил)-*N*1,*N*1-диэтилпентан-1,4-диамина фосфат (1:2).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлорохина фосфата C18H26ClN3·2H3PO4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, метаноле и хлороформе.

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 хлорохина фосфата.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 370 нм должен иметь максимумы при 220 нм, 235 нм, 256 нм, 329 нм и 342 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 600 до 660, от 350 до 390, от 300 до 330, от 325 до 355 и от 360 до 390. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,4 г субстанции в 10 мл воды, прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и взбалтывают с двумя порциями по 20 мл метиленхлорида; 1 мл водного слоя, нейтрализованного по 0,1 % спиртовому раствору бромтимолового синего концентрированной азотной кислотой, должен давать характерную реакцию А на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—циклогексан—хлороформ 10:40:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,5 г субстанции, растворяют в воде 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 водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения (1 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,5 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 для проверки пригодности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и степени подавления флуоресценции не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %); и зона адсорбции только одной такой примеси может превышать по совокупности величины и интенсивности флуоресценции зону адсорбции на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,5 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 0,5 г субстанции с 25 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Сульфаты.** Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

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

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,46 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового – до перехода окраски в зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,79 мг хлорохина фосфата C18H26ClN3·2H3PO4.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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