МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорпропамид** |  | **ФС** |
| **Хлорпропамид** |  |  |
| **Chlorpropamidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0211.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C10H13ClN2O3S | М.м. 276,74 |
| [94-20-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-Пропил-*N'*-(4-хлорбензолсульфонил)мочевина.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлорпропамида C10H13ClN2O3S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанциив области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца хлорпропамида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора субстанции в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 232 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 570 до 630. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

*3. Качественная реакция*. Нагревают 0,1 г субстанции с 0,15 мл натрия гидроксида раствором 10 %; выделяющиеся пары должны окрашивать смоченную водой красную лакмусовую бумагу в синий цвет.

*4. Качественная реакция*. Смешивают 0,3 г субстанции в фарфоровом тигле с 1,5 г смеси для спекания. Тигель закрывают крышкой и смесь прокаливают на огне. После охлаждения содержимое тигля растворяют в 15 мл горячей воды и фильтруют. 5 мл фильтрата подкисляют азотной кислотой и прибавляют 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; должен образоваться белый осадок, растворимый в растворе аммиака.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 126 до 130 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Аммиака раствор концентрированный 25 %—циклогексан—метанол—метиленхлорид 11,5:30:50:100.

*Смесь растворителей*. Хлористоводородная кислота 25 %—вода—калия перманганата раствор 50 г/л 10:10:20.

*Реактив для детектирования*. Крахмала раствор с калия йодидом.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор 4-хлорбензолсульфонамида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг 4-хлорбензолсульфонамида, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор* *N,N'-дипропилмочевины*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг *N,N'*-дипропилмочевины, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,3 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* Смешивают 5 мл раствора сравнения А с 10 мл ацетона.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 100 мг субстанции, 5 мг 4-хлорбензолсульфонамида и 5 мг *N,N'*-дипропилмочевины, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора ацетоном до метки.

Примечание

Примесь А: 4-хлорбензолсульфонамид [98-64-6].

Примесь В: *N*,*N'*-дипропилмочевина [623-95-0].

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (250 мкг), раствора 4-хлорбензолсульфонамида (0,75 мкг), раствора *N*,*N'*-дипропилмочевины (0,75 мкг), раствора сравнения А (0,75 мкг), раствора сравнения Б (0,25 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке холодного воздуха и нагревают при температуре 110 °С в течение 10 мин. В камеру помещают выпарительную чашку, содержащую смесь растворителей, закрывают и выдерживают в течение 15 мин. Горячую пластинку помещают в камеру и выдерживают пластинку в контакте с парами хлора в течение 2 мин. Вынимают пластинку и помещают в поток холодного воздуха до полного удаления паров хлора и пока покрытие пластинки ниже точек нанесения растворов не будет давать синюю окраску с каплей реактива для детектирования. Опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, должны обнаруживаться три чёткие зоны адсорбции с приблизительными значениями *Rf* 0,4, 0,6 и 0,9, принадлежащие хлорпропамиду, примеси А и примеси В, соответственно.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- зона адсорбции примеси А по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора 4-хлорбензолсульфонамида (не более 0,3 %);

- зона адсорбции примеси В по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора *N,N'*-дипропилмочевины (не более 0,3 %);

- любая зона адсорбции, кроме основной зоны адсорбции и зон адсорбции примесей А и В, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- не более двух таких зон адсорбции по совокупности величины и интенсивности окраски могут превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

**Хлориды**. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Расторяют 0,3 г субстанции в 30 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 0,5 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 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».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Помещают 0,25 г (точная навеска) субстанции в колбу и растворяют в 50 мл спирта 96 %, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и прибавляют 25 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 27,67 мг хлорпропамида C10H13ClN2O3S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.