

УП «Минскинтеркапс»		
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СУБСТАНЦИЮ		СПФ-С-198
Распределение: РО (1), ОМТС (1), ХМЛ (2+1 в электронном виде), ТБ (1), ОКК (1)		с. 1 из 3
Название субстанции МНН	Римантадина гидрохлорид Rimantadine hydrochloride	Редакция № 2

Внутренний код: 198 - С

Наименование НД для субстанции: ГФ РБ II, Спецификация производителя, ФС 000295-261211

Производитель субстанции: Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Китай

Метод отбора проб СОП МИК 088; ГФ РБ II, т.1, п. # 1.7

№ п/п	Показатель	Требования	Метод	Примечание
1.	Описание (свойства)	Белый кристаллический порошок. (Легко растворим в метаноле Р, растворим в 96 % спирте Р и воде Р). ¹	Визуальный	См. приложение 1 ^{1,2}
2.	Растворимость ²	Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в спирте этиловом 95 % и воде.	ГФ XII	
3.	Подлинность (идентификация) ¹ : А. качественная реакция В. ИК-спектр С. качественная реакция на хлориды	Раствор должен стать фиолетовым. ИК-спектр испытуемого образца должен соответствовать ИК-спектру СО римантадина гидрохлорида. Должна быть положительной.	Визуальный Абсорбционная спектрометрия, ГФ РБ II, 2.2.24 Химический, ГФ РБ II, 2.3.1, метод(а)	
4.	Подлинность ² : А. Цветная реакция с натрия нитропруссидом В. ИК-спектроскопия С. Характерная реакция на хлориды	Фиолетовое окрашивание раствора ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400 см ⁻¹ , по положению полос поглощения должен иметь полное совпадение с ИК-спектром стандартного образца римантадина гидрохлорида. Образование белого творожистого осадка, растворимого в аммиаке.	Методика фирмы Методика фирмы Методика фирмы	
5.	рН	От 4,5 до 6,5 (1 % раствор субстанции в воде) ² .	ГФ РБ II, 2.2.3 ¹ ГФ XII, потенциометрически ²	
6.	Прозрачность (раствора) ²	Испытуемый раствор по степени мутности не должен превышать эталон I. ¹ Раствор субстанции должен выдерживать сравнение с эталоном I. ²	ГФ РБ II, 2.2.1 ¹ ГФ XII ²	

Разработал Токарская М.А. Каштальян Я.А.	Согласовал Дудорева И.В. Хватик Я.В.	Утвердил Новикова Н.Н. «14» декабря 2024 г.
--	--	---

* - ошибочная запись 11.12.2024 г. И.В. Новикова

УП «Минскинтеркапс»		
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СУБСТАНЦИЮ		СПФ-С-198
Распределение: РО (1), ОМТС (1), ХМЛ (2+1 в электронном виде), ТБ (1), ОКК (1) <i>(эл. в. с. 198)</i>		с. 3 из 3
Название субстанции МНН	Римантадина гидрохлорид Rimantadine hydrochloride	
		Редакция № 2

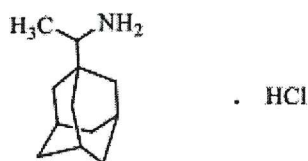
№ п/п	Показатель	Требования	Метод	Примечание
18.	Микробиологическая чистота: общее количество аэробов, КОЕ/г ¹ общее количество грибов, КОЕ/г ¹ Escherichia coli, в 1 г ¹	Не более 10 ³ . ¹ Не более 10 ² . ¹ Не допускается. ¹ Категория 2.2. ²	ГФ РБ II, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 ¹ ГФ XII ²	
19.	Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.		
20.	Срок годности	Из сертификата производителя		

¹ - Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Китай в соответствии со спецификацией производителя.

² - Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Китай в соответствии с ФС 000295-261211 (используется для производства лекарственного средства Ангрикапс максима, РФ).

Римантадина гидрохлорид

Rimantadine hydrochloride



М.м. 215,77 г/моль

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Римантадина гидрохлорид представляет собой α -метил-1-адамантанаметиламина гидрохлорид. Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый кристаллический порошок.

(Легко растворим в *метаноле Р*, растворим в 96 % *спирте Р* и *воде Р*).¹

РАСТВОРИМОСТЬ²

Испытание проводят в соответствии с ГФ XII.

Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в спирте этиловом 95 % и воде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)¹

А. Качественная реакция.

Раствор натрия нитропрусида. 1 г *натрия нитропрусида Р* растворяют в 20 мл *воды Р*.

Растворяют 20 мг испытуемого образца в 2 мл *воды Р*, добавляют 1 мл *ацетона Р*, 1 мл раствора натрия нитропрусида и 0,1 мл 10 % раствора *натрия карбоната Р*. Раствор должен стать фиолетовым.

В. ИК-спектр.

Испытания проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области в соответствии с *ГФ РБ II, 2.2.24*.

ИК-спектр испытуемого образца должен соответствовать ИК-спектру СО римантадина гидрохлорида.

Оборудование:

- спектрометр ИК-Фурье.

Стандартные образцы:

- СО римантадина гидрохлорида:

- *ФСО римантадина гидрохлорида* (Амер. Фарм., кат. № 1604508, или аналогичный).

- *ВФСО римантадина гидрохлорида* (Sigma Aldrich, кат. № PHR3267, или аналогичный).

Образец сравнения. От 2 мг до 4 мг СО римантадина гидрохлорида растирают с 300 – 400 мг тщательно измельченного *калия бромида Р*. Смесь тщательно растирают, помещают равномерно в пуансон и прессуют при давлении около 800 Мпа ($8 \text{ т} \cdot \text{см}^{-2}$).

Испытуемый образец. От 2 мг до 4 мг испытуемого образца растирают с 300 – 400 мг тщательно измельченного *калия бромида Р*. Смесь тщательно растирают, помещают равномерно в пуансон и прессуют при давлении около 800 Мпа ($8 \text{ т} \cdot \text{см}^{-2}$).

Испытуемый образец и образец сравнения готовят по одной и той же методике и записывают спектр в области от 4000 см^{-1} до 450 см^{-1} в одних и тех же условиях.

Типичные ИК-спектры пропускания образца сравнения и испытуемого образца представлен на рисунке 1–2.

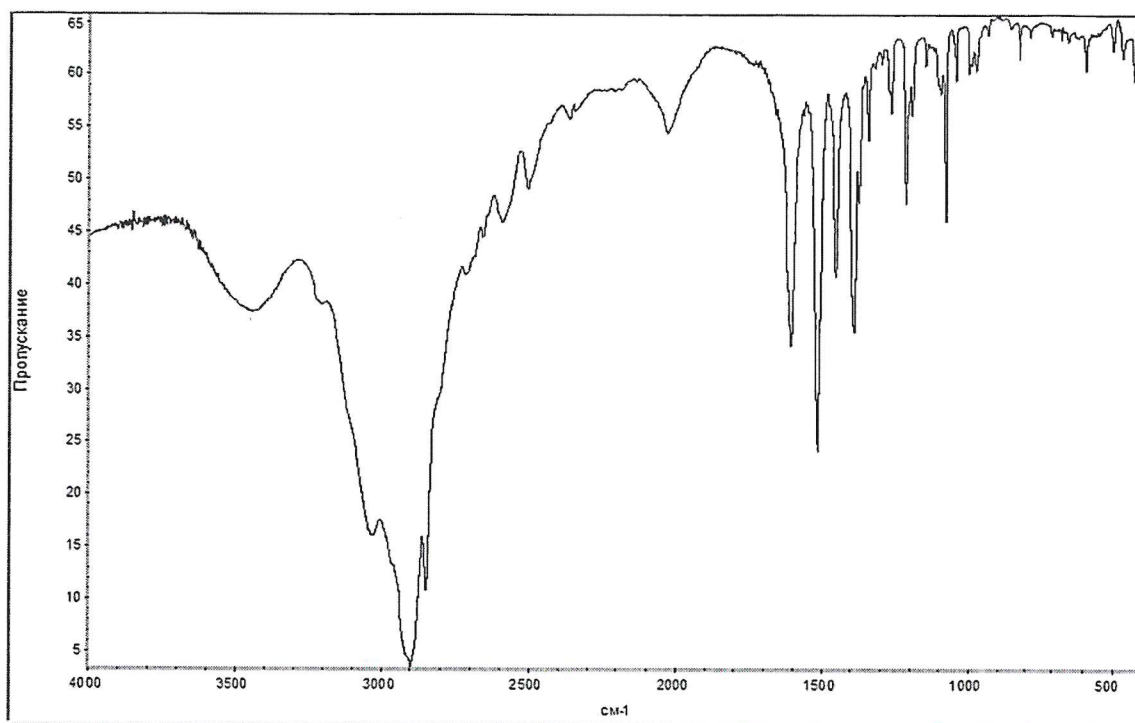


Рисунок 1. Типичный ИК-спектр образца сравнения. Показатель «Подлинность (идентификация) В».

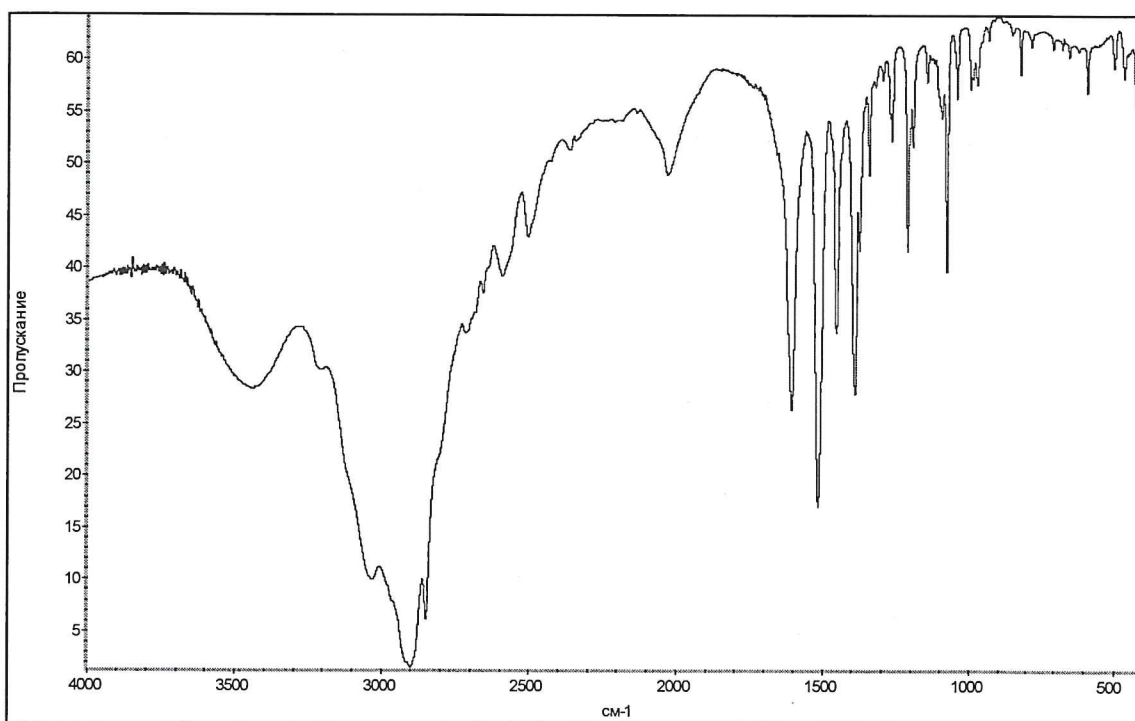


Рисунок 2. Типичный ИК-спектр испытуемого образца. Показатель «Подлинность (идентификация) В».

С. Качественная реакция на хлориды. Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II, 2.3.1, метод (а)*.

Качественная реакция на хлориды должна быть положительной.

ПОДЛИННОСТЬ²

А. Цветная реакция с натрия нитропруссидом.

20 мг субстанции растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл ацетона и 1 мл раствора натрия нитропруссиды, 0,1 мл 10 % раствора натрия карбоната, раствор становится фиолетового цвета.

Раствор натрия нитропруссиды

1 г натрия нитропруссиды (нитроферрицианида) растворяют в 20 мл воды. Раствор используют свежеприготовленным.

10 % раствора натрия карбоната

10 г натрия карбоната помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В. ИК-спектроскопия.

Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом (2 мг субстанции в 400 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен иметь полное совпадение с инфракрасным спектром стандартного образца римантадина гидрохлорида (USP RS), приготовленного аналогичным образом.

С. Характерная реакция на хлориды.

0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, подкисляют 1 каплей азотной кислоты концентрированной и прибавляют 2 мл 0,1 М раствора серебра нитрата.

Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Осадок вновь образуется при прибавлении кислоты азотной концентрированной.

0,1 раствор серебра нитрата

17,5 г серебра нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Хранить в защищенном от света месте.

Раствор аммиака

400 мл аммиака раствора концентрированного 25 % помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

рН.

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II, 2.2.3¹* (ГФ XII, ч.1, с. 89, потенциометрически)².

От 4,5 до 6,5 (1 % раствор субстанции в воде)².

0,2 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *воды Р*.¹

0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды*.²

Прозрачность (раствора)².

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II, 2.2.1¹*, (ГФ XII, ч.1, с. 98)².

Испытуемый раствор по степени мутности не должен превышать эталон I.¹

Раствор субстанции должен выдерживать сравнение с эталоном I.²

0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды Р*.

Цветность раствора.

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II, 2.2.2, метод II¹*, (ГФ XII, ч.1, с. 93)².

Окраска раствора, полученного в тесте «Прозрачность», должна быть не интенсивнее эталона $Y(J)_7$.¹

Раствор субстанции должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7 .²

Сульфаты.

Не более 0,05 %.

Испытуемый раствор. 0,6 г испытуемого образца помещают в мерный цилиндр, объемом 100 мл, прибавляют 20 мл *воды Р*, растворяют. К полученному раствору прибавляют 2 мл *хлористоводородной кислоты разведенной Р*, хорошо перемешивают.

Эталонный раствор. 3 мл 1 % раствора *калия сульфата Р* помещают в мерный цилиндр, объемом 100 мл, доводят объем раствора до 40 мл *водой Р*,

перемешивают, прибавляют к полученному раствору 2 мл *хлористоводородной кислоты разведенной Р*, хорошо перемешивают.

К испытуемому раствору и эталонному раствору прибавляют 5 мл 25 % раствора *бария хлорида Р*, доводят объем раствора до 50 мл *водой Р*, перемешивают, дают отстояться в течение 10 минут.

Сравнивают цвет испытуемого раствора и эталонного раствора на черном фоне.

Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее эталонного раствора.

Остаточные количества органических растворителей.¹

Испытание проводят методом газовой хроматографии в соответствии с *ГФ РБ II, 2.2.28*.

Метанол: не более 3000 ppm;

Толуол: не более 890 ppm.

Оборудование:

- газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором;
- хроматографическая колонка: кварцевая капиллярная, длина – 30 м, внутренний диаметр – 0,32 мм, заполненная *поли [(цианопропил)(фенил)][диметил] силоксаном Р* с толщиной пленки 1,8 мкм (DB-624, или аналогичная).

Растворитель. *Хлороформ Р*.

Холостой раствор. Растворитель.

Исходный раствор метанола. 370,0 мг *метанола Р2* помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, содержащей 15 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и тщательно перемешивают.

Исходный раствор толуола. 110,0 мг *толуола Р* помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, содержащей 15 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и тщательно перемешивают.

Раствор сравнения. По 1,0 мл исходного раствора метанола и исходного раствора толуола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл,

содержащей 50 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. 1250,0 мг испытуемого образца помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, содержащей 15 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и тщательно перемешивают. Готовят не менее двух испытуемых растворов.

Условия хроматографирования:

- газ-носитель: *азот для хроматографии Р*;
- скорость газа-носителя: 33,685 см/с;
- деление потока: 10:1;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 8	40
	8 - 19	40 → 150
	19 - 24	150
Блок ввода проб		250
Детектор		250

- объем вводимой пробы: 1 мкл.

Идентификация пиков (информация приводится для справки):

Остаточный органический растворитель	Время удерживания пика, мин
Метанол	2,4
Толуол	13,4

Порядок хроматографирования:

Наименование раствора	Количество инъекций
Холостой раствор	1
Раствор сравнения	6
Испытуемый раствор 1	1
Испытуемый раствор 2	1
Холостой раствор	1

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная для каждого пика контролируемого растворителя на хроматограммах раствора сравнения, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок (ГФ РБ II, 2.2.46);

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика каждого контролируемого растворителя на хроматограммах раствора сравнения – не более 5,0 % (ГФ РБ II, 2.2.46);

- разрешение между остаточным растворителем и соседним пиком на хроматограмме раствора сравнения – не менее 1,5 (ГФ РБ II, 2.2.46).

Для обеспечения выполнения требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы» допускается модификация хроматографических условий в соответствии с ГФ РБ II, 2.2.46.

Рассчитывают содержание растворителей (X) в испытуемом образце, в ppm, по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot P \cdot 1\,000\,000}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1},$$

где:

S_1 – значение площади пика контролируемого растворителя, взятое из хроматограммы испытуемого раствора

S_0 – среднее значение площади пика контролируемого растворителя, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

P – количественное содержание контролируемого растворителя, взятого для приготовления исходного раствора, в процентах;

m_0 – масса навески контролируемого растворителя, взятой для приготовления исходного раствора, в миллиграммах;

m_1 – масса навески испытуемого образца, взятой для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах.

Типичные хроматограммы представлены на рисунках 3–5.

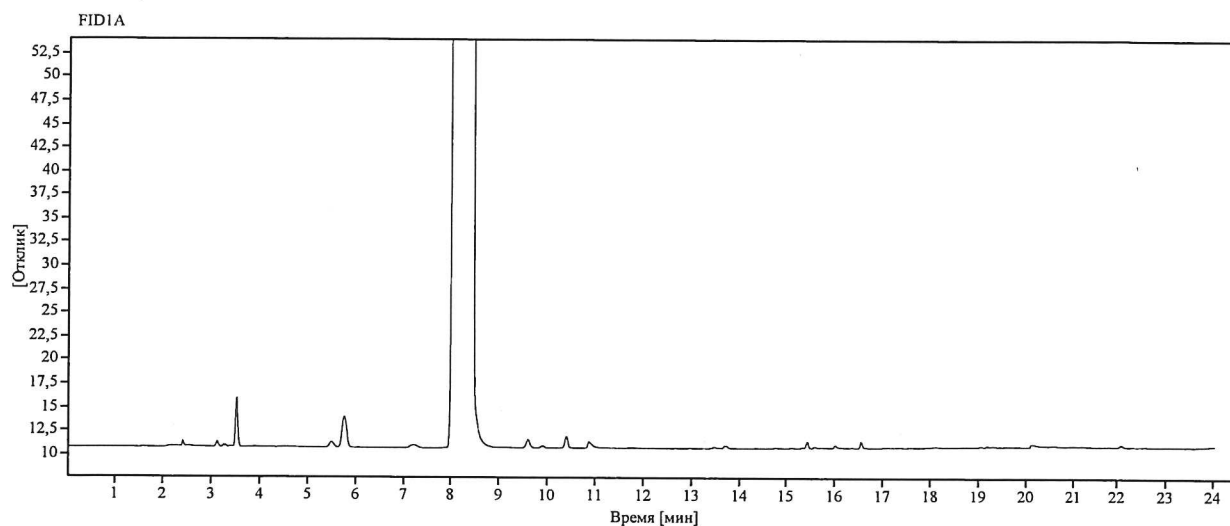


Рисунок 3. Типичная хроматограмма холостого раствора. Показатель «Остаточные органические растворители».

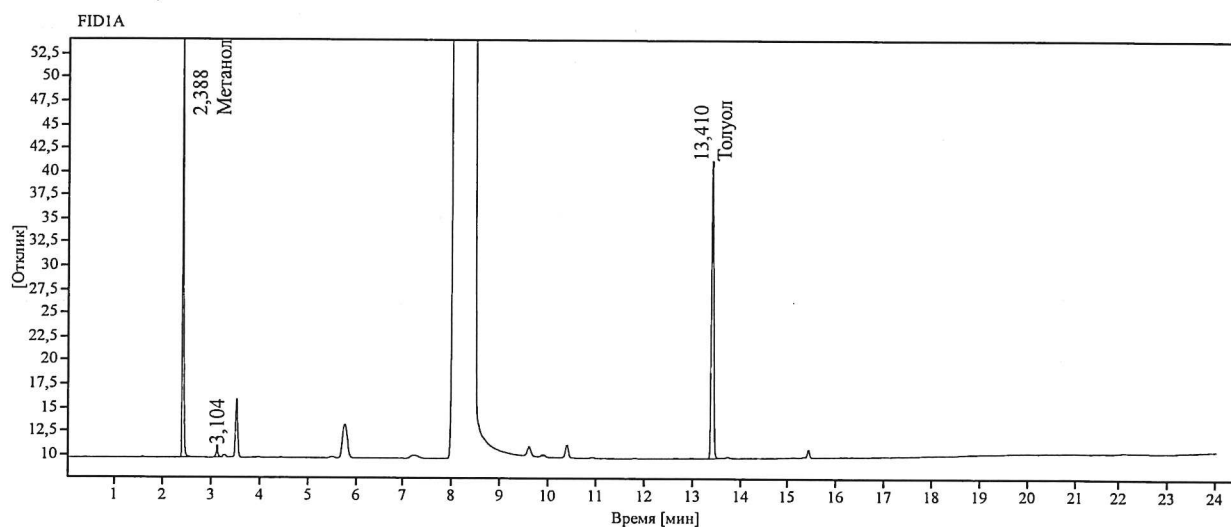


Рисунок 4. Типичная хроматограмма раствора сравнения. Показатель «Остаточные органические растворители».

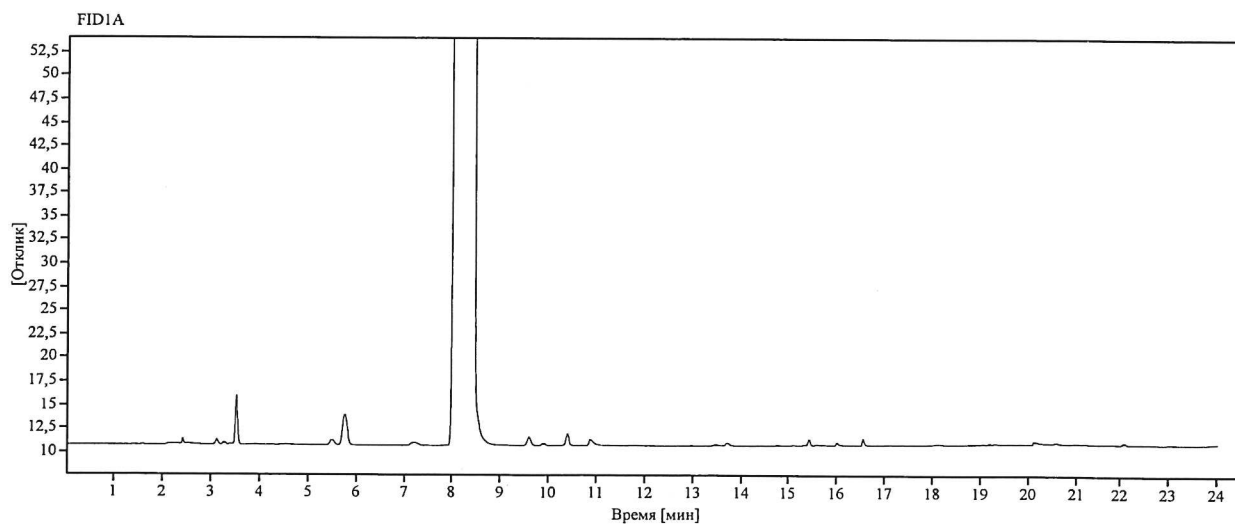


Рисунок 5. Типичная хроматограмма испытуемого раствора. Показатель «Остаточные органические растворители».

Остаточные органические растворители.²

Испытание проводят методом газовой хроматографии.

Метанол: не более 0,3 %;

Толуол: не более 0,089 %.

Приготовление растворов

Испытуемый раствор

Около 1,25 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлороформе, доводят объем раствора до метки тем же самым растворителем и тщательно перемешивают.

Исходный стандартный раствор метанола

Около 0,3750 г (точная навеска) метанола (квалификация «для ГХ») помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлороформом до метки и тщательно перемешивают.

Исходный стандартный раствор толуола

Около 0,1112 г (точная навеска) толуола (квалификация «для ГХ») помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлороформом до метки и тщательно перемешивают.

Стандартный раствор

1 мл исходного стандартного раствора метанола и 1 мл исходного стандартного раствора толуола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки хлороформом и тщательно перемешивают.

Холостой раствор

Хлороформ

Условия хроматографирования

Хроматограф	Газовый хроматограф
Детектор	Пламенно-ионизационный
Колонка	DB-624, 30 м×0,32 мм, 1,8 мкм, или

	аналогичная, при условии выполнении теста «Проверка пригодности хроматографической системы»
Газ-носитель	Азот
Скорость газа-носителя	2 мл/мин
Скорость подачи водорода	30 мл/мин
Скорость подачи воздуха	350 мл/мин
Сплит соотношение	10:1
Температура детектора	250 °С
Температура инжектора	250 °С
Температура термостата	40 °С – в течение 8 мин, затем подъем до 150 °С со скоростью 10 °С/мин, 150 °С – в течение 5 мин
Объем инъекции	1 мкл

Проверка пригодности хроматографической системы

Последовательно проводят 6 инъекций стандартного раствора. Записывают хроматограммы. Систему считают пригодной, если выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками толуола и метанола не менее 1,5;
- относительное стандартное отклонение площади пика каждого растворителя (метанола или толуола), рассчитанное по 6 последовательным хроматограммам, не более 5 %;
- число теоретических тарелок, рассчитанное для пика каждого растворителя (метанола или толуола), не менее 5000.

Процедура

Инжектируют по отдельности холостой раствор, стандартный раствор и испытуемый раствор. Записывают хроматограммы.

Содержание каждого растворителя (X) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100} ,$$

где:

S_1 – площадь пика растворителя на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика соответствующего растворителя на хроматограмме стандартного раствора;

P – чистота соответствующего растворителя, %;

a_0 – навеска соответствующего растворителя, взятая для приготовления стандартного раствора, мг;

a_1 – навеска субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг.

Потеря в массе при высушивании.

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II, 2.2.32¹* (*ГФ XI, вып.1, с. 176*)².

Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают при температуре 105 °С до постоянной массы в течение 3 ч.

Сульфатная зола.

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II, 2.4.14¹* (*ГФ XII, ч.1, с. 115*)².

Не более 0,1 %.

Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Аммония соль.¹

Не более 0,08%.

Раствор щелочно-ртутного калия йодида. Растворяют 10 г *калия йодида Р* в 10 мл *воды Р*, медленно прибавляют насыщенный раствор *ртути хлорида Р*, помешивая, до образующегося красного осадка. К полученному раствору прибавляют 30 г *калия гидроксида Р*, растворяют, прибавляют 1 мл насыщенного раствора *ртути хлорида Р*, доводят объем раствора до 200 мл *водой Р*.

Испытуемый раствор. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 9 мл *воды Р* в делительной воронке, добавляют 1 мл 4,3% раствора *натрия гидроксида Р*, перемешивают. Полученный раствор дважды экстрагируют

эфиром Р порциями по 10 мл, отбрасывая эфирные слои. Водный слой переносят в мерный цилиндр объемом 100 мл, раствор доводят до 40 мл *водой Р*. К полученному раствору прибавляют 2 мл раствора щелочно-ртутного калий йодида. Выдерживают в течение 15 минут.

Раствор сравнения. 31,5 мг *аммония хлорида Р* растворяют в 100 мл *воды Р*, доводят до объема 1000 мл *водой, свободной от аммиака Р*, перемешивают. 8,0 мл полученного раствора переносят в мерный цилиндр объемом 100 мл, прибавляют 48 мл *воды Р* и 2 мл раствора щелочно-ртутного калий йодида.

Цвет испытуемого раствора должен быть не интенсивнее раствора сравнения.

Соли аммония.²

Не более 0,08 %.

0,1 г субстанции растворяют в 9 мл воды, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида и перемешивают. Полученный раствор помещают в делительную воронку и экстрагируют эфиром (2 раза по 10 мл). Водные слои собирают в цилиндр Нesslerа вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до 40 мл, прибавляют 2 мл раствора реактива Нesslerа, хорошо перемешивают и оставляют стоять в течение 15 мин. Через 15 мин сравнивают окраску испытуемого раствора с окраской раствора сравнения, который готовят аналогичным способом из 8 мл стандартного раствора аммония хлорида. Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения.

Раствор натрия гидроксида

4,3 г натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Реактив Нesslerа (калия тетрайодомеркурата (II) щелочной раствор)

10 г калия йодида растворяют в 10 мл воды. Медленно при встряхивании прибавляют насыщенный водный раствор ртути (II) хлорида до тех пор, пока не образуется красный осадок. Прибавляют 30 г калия гидроксида и дают ему

раствориться, прибавляют 1 мл насыщенного водного раствора ртути (II) хлорида. Доводят объем раствора водой до 200 мл и оставляют отстояться. Используют верхний прозрачный слой.

Насыщенный водный раствор ртути (II) хлорида

К 100 мл воды прибавляют при встряхивании не менее 4 г ртути (II) хлорида до тех пор, пока он не перестанет растворяться в воде.

Стандартный раствор аммония хлорида

31,5 мг аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор содержит 10 мкг аммоний иона в 1 мл.

Тяжелые металлы.¹

Не более 10 ppm.

Раствор аммиака 9,5 %–10,5 %. 350 мл аммиака раствора концентрированного *P* доводят до объема 1000 мл водой *P*.

Испытуемый раствор. Берут остаток, полученный в испытании «Сульфатная зола», добавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной *P1*, выпаривают досуха, нагревают пробу до тех пор, пока не перестанут выделяться пары азотной кислоты. Охлаждают полученную смесь, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты *P*, выпаривают досуха на водяной бане, прибавляют 15 мл воды *P*, затем по каплям прибавляют раствор аммиака 9,5%–10,5% до тех пор, пока раствор не станет нейтральным по отношению к фенолфталеину раствору *P*, затем прибавляют 2 мл ацетатного буферного раствора *pH 3,5 P* и нагревают полученную смесь до растворения. Полученный раствор переносят в мерный цилиндр объемом 50 мл, разбавляют до 25 мл водой *P*.

Эталонный раствор. 0,5 мл азотной кислоты разведенной *P1*, выпаривают досуха, нагревают пробу до тех пор, пока не перестанут выделяться пары азотной кислоты. Охлаждают полученную смесь, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты *P*, выпаривают досуха на водяной бане, прибавляют 15 мл воды *P*, затем по каплям прибавляют раствор аммиака 9,5%–

10,5% до тех пор, пока раствор не станет нейтральным по отношению к *фенол-фенолфталеина раствору Р*, затем прибавляют 2 мл *ацетатного буферного раствора рН 3,5 Р*. Полученный раствор переносят в мерный цилиндр объемом 50 мл, прибавляют 15 мл *воды Р* и прибавляют 1 мл *свинца эталонного раствора (10 ppm Pb) Р*, разбавляют до 25 мл *водой Р*.

К испытываемому раствору и эталонному раствору прибавляют 2 мл *тиоацетамида раствора Р*, хорошо перемешивают, дают постоять 2 минуты, сравнивают полученный цвет, рассматривая на белом фоне.

Цвет испытываемого раствора не должен быть более интенсивным, чем цвет эталонного раствора.

Тяжелые металлы.²

Не более 0,001 %.

Определение проводят из сульфатной золы, полученной из 1,0 г субстанции, в соответствии с требованиями ГФ XII, ч.1, стр. 122.

Сопутствующие примеси.¹

Испытание проводят методом газовой хроматографии в соответствии с ГФ РБ II, 2.2.28.

Наименование примеси	Допустимые пределы
Любая единичная примесь	Не более 0,1 %.
Сумма всех примесей	Не более 1,0 %.

Предел неучитывания: 0,05 %.

Оборудование:

- газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором;
- хроматографическая колонка: кварцевая капиллярная, длина – 30 м, внутренний диаметр – 0,32 мм, заполненная *диметилполисилоксаном Р* с толщиной пленки 0,25 мкм (DB-1, или аналогичная).

Растворитель. *Гексан Р*.

Холостой раствор. Растворитель.

Испытуемый раствор. 40 мг испытываемого образца помещают в делительную воронку, добавляют 10 мл *1М раствора натрия гидроксида Р*, аккуратно встряхивают, добавляют 10 мл растворителя и проводят экстракцию,

отбирая верхний органический слой. Готовят не менее двух испытуемых растворов.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащей 50 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Условия хроматографирования:

- газ-носитель: *азот для хроматографии Р*;
- скорость газа-носителя: 23,303 см/с;
- скорость потока воздуха: 350 мл/мин;
- скорость потока водорода: 30 мл/мин;
- скорость потока азота: 20 мл/мин;
- деление потока: 5:1;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	35	150
Блок ввода проб		220
Детектор		250

- объем вводимой пробы: 2 мкл;
- время анализа: 35 мин.

Идентификация пиков (информация приводится для справки):

Остаточный органический растворитель	Время удерживания пика, мин
Римантадин гидрохлорид	7,5

Порядок хроматографирования:

Наименование раствора	Количество инъекций
Холостой раствор	1
Испытуемый раствор 1	1
Раствор сравнения	3
Испытуемый раствор 1	1
Испытуемый раствор 2	1
Холостой раствор	1

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Хроматографическая система считается пригодной, если:

– эффективность хроматографической колонки, рассчитанная для пика римантадин гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок (ГФ РБ II, 2.2.46).

Для обеспечения выполнения требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы» допускается модификация хроматографических условий в соответствии с ГФ РБ II, 2.2.46.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме пика римантадин гидрохлорида, не должна превышать 0,1 площади пика римантадина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %);

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме пиков римантадина гидрохлорида, не должна превышать площадь пика римантадина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения (1,0 %);

Не учитываются пики холостого раствора, а также пики, площади которых не превышают более 0,05 площади пика римантадина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения (0,05 %).

Типичные хроматограммы представлены на рисунках 6-8.

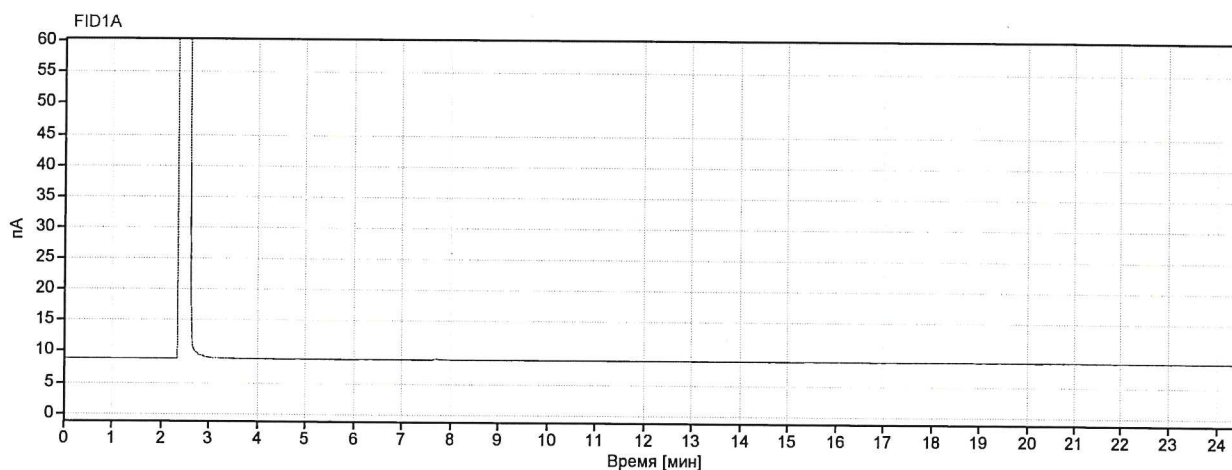


Рисунок 6. Типичная хроматограмма холостого раствора. Показатель «Сопутствующие примеси».

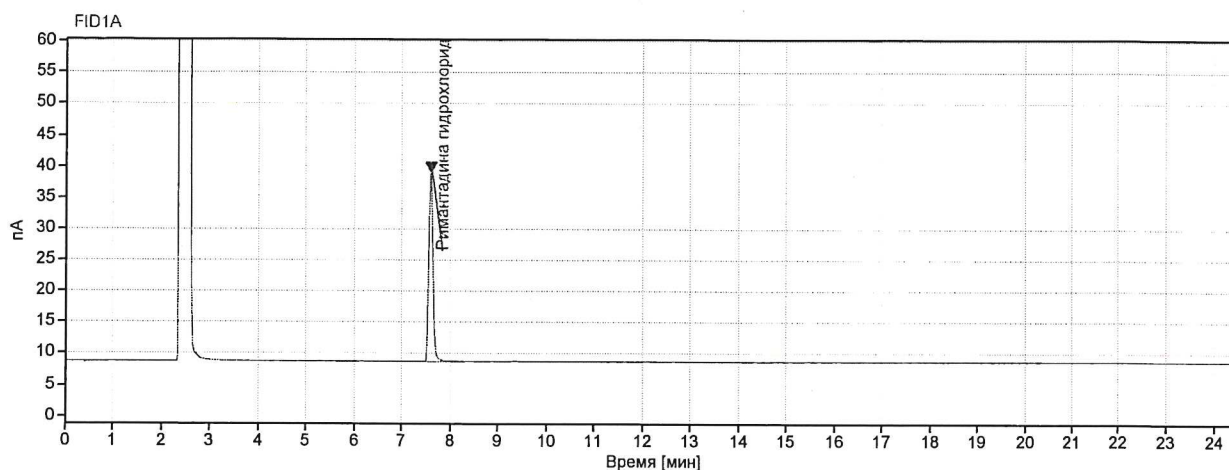


Рисунок 7. Типичная хроматограмма раствора сравнения. Показатель «Сопутствующие примеси».

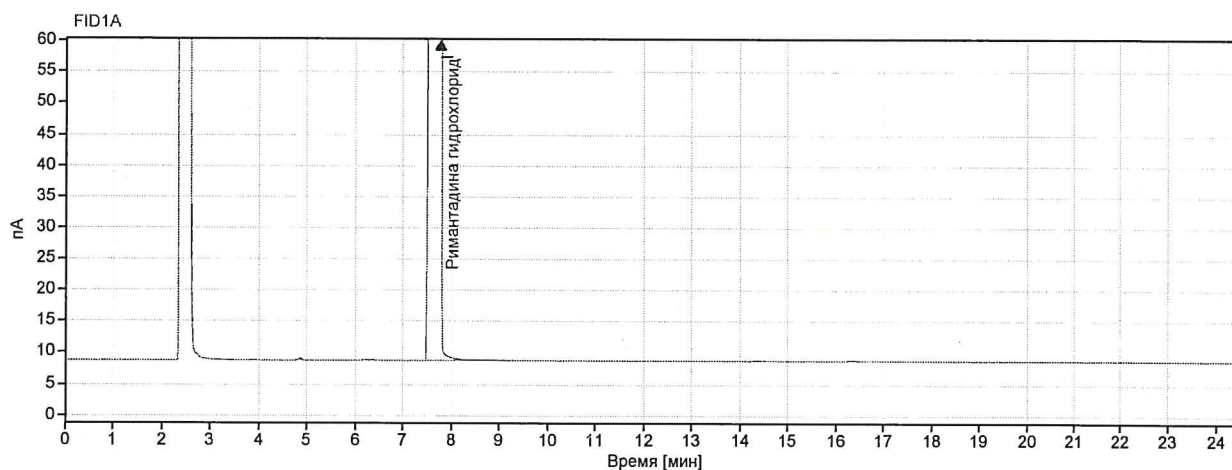


Рисунок 8. Типичная хроматограмма испытуемого раствора. Показатель «Сопутствующие примеси».

Посторонние примеси.²

Одна примесь – не более 1,0 %.

Определение проводят методом ТСХ.

Пластина

Хроматографическая пластина Kieselgel 60 F₂₅₄ 20x20 см или аналогичная, при условии выполнения теста проверка пригодности хроматографической системы.

Испытуемый раствор

Около 250 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу

вместимостью 5 мл, растворяют в небольшом количестве метанола, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают (50 мг/мл).

Стандартный раствор

Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца римантадина гидрохлорида (USP RS) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают (0,5 мг/мл).

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы

5 мл стандартного раствора разбавляют метанолом до 10 мл.

Проверка пригодности хроматографической системы

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы наблюдается отчетливое пятно.

Методика проведения анализа

В хроматографическую камеру помещают смесь хлороформ – метанол – аммиака раствор концентрированный 25 % (25 : 4 : 0,4) и оставляют на 30 мин. На линию старта наносят по 10 мкл испытуемого раствора, стандартного раствора и раствора для определения пригодности хроматографической системы. Оставляют пластинку в камере, пока фронт подвижной фазы не пройдет три четверти длины пластины. Сушат пластинку на воздухе до полного исчезновения запаха растворителей и помещают в камеру, насыщенную парами йода на 10 мин. Вынимают пластину и осматривают немедленно. На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие только одного дополнительного пятна, которое не должно превышать по размеру и интенсивности окраски основное пятно на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание римантадина гидрохлорида должно быть от 99,0 % до 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Испытуемый раствор. 150 мг испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20,0 мл *уксусной кислоты ледяной Р* и 2,0 мл *муравьиной кислоты безводной Р*, растворяют. К полученному раствору прибавляют 5 мл раствора ацетата ртути и 5 капель раствора нафтолбензеина. Титруют полученный раствор *0,1 М раствором хлорной кислоты Р* до зеленого окрашивания.

Контрольный раствор. В коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20,0 мл *уксусной кислоты ледяной Р* и 2,0 мл *муравьиной кислоты безводной Р*, перемешивают. К полученному раствору прибавляют 5 мл раствора ацетата ртути и 5 капель раствора нафтолбензеина. Титруют полученный раствор *0,1 М раствором хлорной кислоты Р* до зеленого окрашивания.

Раствор ацетата ртути. 5 г *ртути (II) ацетата Р* растворяют в 100 мл *уксусной кислоты ледяной Р*.

Раствор нафтолбензеина. 0,5 г *нафтолбензеина Р* растворяют в 100 мл *уксусной кислоты ледяной Р*.

1 мл *0,1 М раствора хлорной кислоты Р* соответствует 21,58 мг $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$.

Содержание римантадина гидрохлорида (X), в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V - V_{bl}) \cdot 21,58 \cdot K \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)} ;$$

где:

V – объем *0,1 М раствора хлорной кислоты Р*, израсходованный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

V_{bl} – объем *0,1 М раствора хлорной кислоты Р*, израсходованный на титрование контрольного раствора, в миллилитрах;

K – поправочный коэффициент к молярной концентрации *0,1 М раствора хлорной кислоты Р*;

m – масса навески, взятой для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах;

W – потеря в массе при высушивании в испытуемом образце, в процентах.

Микробиологическая чистота¹

Испытание проводят в соответствии с *ГФ РБ II*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4; *ЕР*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

Общее количество жизнеспособных аэробов (ГФ РБ II 2.6.12).

Подготовка образца.

Приготовить разведение образца в соотношении 1:10, для чего в стеклянную колбу вместимостью 250 мл со стерильным магнитом поместить 10г испытуемого образца и добавить 90 г забуференного раствора (ЗБР). Далее колбу поместить на магнитную мешалку с подогревом (40-42 °С) и перемешать до полного растворения фармацевтической субстанции, но не более 30 минут.

Испытание на общее число жизнеспособных аэробов (ГФ РБ II 2.6.12).

Для определения общего количества аэробов (ОКА) по 1 мл подготовленного образца высеять глубинным методом на две параллельные чашки Петри с триптон-соевым агаром.

Для определения общего количества грибов (ОКГ) по 1 мл подготовленного образца высеять глубинным методом на две параллельные чашки Петри с декстрозным агаром Сабуро.

*Испытание на наличие *E. coli* (ГФ РБ II (2.6.13)).*

10 мл подготовленного образца внести в 100 мл триптон-соевого бульона.

Инкубацию и дальнейшие испытания проводить согласно рекомендациям разделов 4-2 общей статьи 2.6.13 *ГФ РБ II*.

Микробиологическая чистота²

Категория 2.2.

Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с 160.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Примечание. Реактивы, эталонные и титрованные растворы, приведенные в настоящей спецификации, описаны в разделе 4 ГФ РБ II.

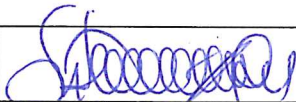
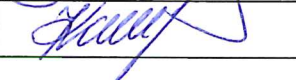
ИЗВЕЩЕНИЕ О ПЕРЕСМОТРЕ

СПФ-С-198, ред. № 1

СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СУБСТАНЦИЮ

Римантадина гидрохлорид

Rimantadine hydrochloride

Должность	Дата	Подпись	Ф.И.О.
Разработал:			
Специалист по регистрации РО	10.12.24		М.А.Токарская
Начальник РО	10.12.2024		Я.А.Каштальян

№ раздела, пункта	Содержание изменения
Наименование НД для субстанции	Добавлена ФС 000295-261211 производителя Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Китай.
П. 2-18	Добавлены требования к показателям в соответствии с ФС 000295-261211.
Примечание	Добавлено примечание: « ¹ - Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Китай в соответствии со <u>спецификацией производителя</u> . ² - Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Китай в соответствии с <u>ФС 000295-261211</u> (используется для производства лекарственного средства АнГрикапс максима, РФ)».
Приложение 1	Дополнено описанием методик в соответствии с <u>ФС 000295-261211</u> .