**Тамоксифена цитрат ФС**

**Тамоксифена цитрат**

**Tamoxifeni citras Взамен ВФС 42-2421-94**

2-{4-[(1*Z*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амина 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C26H29NO·C6H8O7 | М. м. 563,6 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тамоксифена цитрата C26H29NO·C6H8O7 в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в метаноле, мало растворим в воде и ацетоне.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тамоксифена цитрата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения 0,4 % раствора субстанции тамоксифена цитрата в области длин волн от 220 до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного стандартного раствора и иметь максимумы при 237 нм и 275 нм. Отношение оптических плотностей А237/А275 должно составлять от 1,45 до1,65.

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—толуол 10:90.

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

*Раствор стандартного образца тамоксифена цитрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца тамоксифена цитрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца кломифена цитрата и 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца тамоксифена цитрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора стандартного образца (5 мкг), раствора для проверки пригодности хроматографической системы (5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в насыщенную 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. Просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны 2 зоны адсорбции действующего вещеста.

Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена.

**Температура плавления.** Около 142°С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимость 1 л помещают 0,9 г дигидрофосфата натрия и 4,8 г *N, N-*диметилоктиламина, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,0.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической систтемы.* Растворяют 15 мг стандартного образца для пригодности хроматографической системы тамоксифена цитрата в 10 мл ПФ.

Примечание.

Примесь А: 2-{4-[(1*E*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин, CAS 13002-65-8;

Примесь В : 1-{4-[2-(Диметиламино)этокси]фенил}-1,2-дифенилбутан-1-ол, CAS 748-97-0;

Примесь С : 2-{4-[(*ZE*)-1,2-Дифенилэтенил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин, CAS 19957-51-8;

Примесь D: 2-{4-[(1*ZE*)-1,2-Дифенилпроп-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин, CAS 31750-45-5(*E*), CAS 15917-50-7(*Z*);

Примесь F : 2-{4-[(1*Z*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*-метилэтан-1-амин, CAS 31750-48-8;Примесь G: 1-{4-[2-(Диметиламино)этокси]фенил}-2-фенилбутан-1-он, CAS 68047-07-4;

Примесь Н : 2-{4-[(1*Z*)-1- ({4-[2-(Диметиламино)этокси]фенил}(фенил)метил)-2-фенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин, CAS 809285-09-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика тамоксифена цитрата. |

Последовательно хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и F используются хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу для пригодности хроматографической системы тамоксифена цитрата

*Относительные времена удерживания соединений.* Тамоксифена цитрата – 1 (около 20 мин); примесь A – около 0,8; примесь F – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примесей A и F тамоксифена цитрата должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика для каждой примеси A, B, C, D, E, F, G, H не должна превышать в 0,3 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей (кроме площади примеси А) не должна более чем в 0,5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, 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.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 75 мл уксусной кислоты безводной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»)

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 56,36 мг тамоксифена цитрата C26H29NO·C6H8O7.

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.