|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фентанил** |  | **ФС** |
| **Фентанил** |  |  |
| **Fentanylum** |  | **Взамен ФС 42-1959-94** |

|  |
| --- |
|  |

*N*-Фенил-*N*-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]пропанамид



|  |  |
| --- | --- |
| C22H28N2O | М.м. 336,47 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фентанила C22H28N2O в пересчете на сухое вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, метаноле, метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**. *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 фентанила.

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

**Температура плавления.** От 84 до 87 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**\*\*Прозрачность раствора.** Раствор 10 мг субстанции в 25 мл лимонной кислоты раствора 0,03 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

*Раствор лимонной кислоты 0,03 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг лимонной кислоты, растворяют в 80 мл воды и доводят объём тем же растворителем до метки.

**\*\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,8 г аммония ацетата, растворяют в воде, прибавляют 2 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 950 мл ацетонитрила, прибавляют 2 мл трифторуксусной кислоты, встряхивают до гомогенного состояния, в полученном растворе растворяют 0,8 г аммония ацетата и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Растворитель.* Метанол—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора водой 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 разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В 1,0 мл полученного раствора растворяют содержимое виалы стандартного образца фентанила смеси примесей (содержит примеси С и D), при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин.

Примечание.

Примесь С: *N*-Фенил-*N*-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]ацетамид, CAS 3258-84-2;

примесь D: *N*-Фенил-1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-амин, CAS 21409-26-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×2,1 мм, силикагель фенилсилильный с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный для хроматографии, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,35 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-1 | 98 | 2 |
| 1-5 | 98→90 | 2→10 |
| 5-17 | 90→70 | 10→30 |
| 17-30 | 70→5 | 30→95 |
| 30-31 | 5 | 95 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей С и D используют хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемую к стандартному образцу фентанила смеси примесей.

*Относительное время удерживания соединений.* Фентанил – 1 (около 19 мин); примесь D – около 0,8; примесь С – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками фентанила и примеси С должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей C и D не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 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 2). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 50 °С и остаточном давлении 1,5-2,5 кПа.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды).0,3 гсубстанции встряхивают с 15 мл воды в течение 2 мин. Для определения используют 10 млполученного раствора.

**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 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».

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 20 ЕЭ на 1 мг фентанила (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для приготовления исходного раствора с концентрацией фентанила 0,05 мг/мл в мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10,0 мг субстанции и прибавляют 100 мл лимонной кислоты раствора 0,0034 %, предварительно нагретой до 50 оС. Содержимое колбы нагревают до 70 оС и тщательно перемешивают до полного растворения субстанции, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора лимонной кислоты раствором 0,0034 % до метки.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл смеси уксусная кислота безводная—метилэтилкетон 1:7 и титруют 0,1 Мрастворомхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора хлорной кислоты соответствует 33,65 мг фентанила C22H28N2O.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.