**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тапентадола гидрохлорид ФС**

**Тапентадол**

**Tapentadoli hydrochloridum Вводится впервые**

|  |  |
| --- | --- |
| 3-[(2*R*,3*R*)-1-(Диметиламино)-2-метилпентан-3-ил]фенола гидрохлорид | |
|  | |
| C14H23NO∙HCl | М.м. 257,80 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % тапентадола гидрохлорида C14H23NO∙HClв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в этаноле, мало растворим в гептане.

**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 тапентадола гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тапентадола на хроматограмме раствора стандартного образца тапентадола гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

*Растворитель*. Фосфорная кислота концентрированная—метанол—вода 0,1:20:80.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота концентрированная—метанол—вода 0,1:10:90.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота концентрированна—вода—метанол 0,1:10:90.

*Испытуемый раствор.* Около 30 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе 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 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 5 мл помещают 3 мг стандартного образца тапентадола примеси С, растворяют в растворители и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг субстанции, прибавляют 0,5 мл полученного раствора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь С: 3-[(2*Z*,4*R*)-5-(диметиламино)-4-метилпент-2-ен-3-ил]фенол, CAS 731764-76-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-2 | 100 | 0 |
| 2-44 | 100→61 | 0→39 |
| 44-44,5 | 61→0 | 39→100 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Тапентадол – 1 (около 15 мин), примесь С – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и тапентадола должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель*. Диэтиламин—2-пропанол—гептан 0,2:10:89,8.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—2-пропанол—гептан 0,1:2:98.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мг субстанции, прибавляют 0,04 мл диэтиламина и 2 мл 2-пропанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора гептаном 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 100 мл помещают 5 мг стандартного образца тапентадола примеси А и 5 мг субстанции, прибавляют 0,2 мл диэтиламина, 10 мл 2-пропанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора гептаном до метки.

Примечание

Примесь А: 3-[(2*S*,3*S*)-1-(диметиламино)-2-метилпентан-3-ил]фенол, CAS 953400-57-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика тапентадола. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Тапентадол – 1 (около 13 мин), примесь А – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тапентадола и примеси А должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– отношение площади пика примеси А к сумме площадей пиков тапентадола и примеси А не должно превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (тест «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тапентадола гидрохлорида.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца тапентадола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца тапентадола гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание тапентадола гидрохлорида C14H23NO∙HCl в субстанции в процентах () в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика тапентадола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тапентадола на хроматограмме раствора стандартного образца тапентадола гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тапентадола гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание тапентадола гидрохлорида в стандартном образце тапентадола гидрохлорида, %. |

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