МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Трописетрона гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Трописетрон** |  |  |
| **Tropisetronihydrochloridum** |  | **Взамен ВФС 42-3477-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [( *1R* , *5S* ) -8-метил-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил] *1H-* индол-3-карбоксилат | |
|  | |
| C17H21ClN2O2 | М.м.320,8 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % трописетрона гидрохлорида C17H21ClN2O2в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**.Легко растворимвводе, умеренно растворимв спирте 96 % и метаноле, очень мало растворим в метиленхлориде 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-1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца трописетрона гидрохлорида.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 360 нм должен иметь максимумы при 228 нм и 282 нм. Отношение оптических плотностей А228/А282 должно составлять от 1,3 до 1,4.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле идоводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*3. Качественная реакция.*Растворяют 20 мг субстанции в 2 мл воды. К 0,5 мл полученного раствора прибавляют 10 мл спирта 96 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.**От 4,5 до 7,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.**

***Примесь А.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиак—метанол—метиленхлорид5:40:60.

*Растворитель.* Метанол—метиленхлорид 1:1.

*Испытуемый раствор.*В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,2 гсубстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А(8-метил-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ол, CAS120-29-6), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (400 мкг), раствора стандартного образца примеси А(2 мкг), и раствора для проверки пригодности хроматографической системы(2 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают в потоке холодного воздуха, 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, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 2-3 мин.После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают калия йодовисмутата раствором (1) и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы(2 мкг) чётко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции не превышающей по величине и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (2 мкг) (не более 0,5 %).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).*Триэтиламин—ацетонитрил—вода—метанол 0,3:35:400:565.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).*Триэтиламин—ацетонитрил—вода—метанол 0,3:100:100:800.

*Испытуемый раствор.*Около 100 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью20 мл, растворяют вПФА 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 ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор.*Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В (1H-индол-3-карбоновая кислота, CAS –771-50-6) и 5 мгстандартного образца этилиндол-3-карбоксилатапомещают в мерную колбу вместимостью 20 мл,растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильныйдля хроматографии** (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 100 | 0 |
| 14–32 | 100→0 | 0→100 |
| 32–36 | 0 | 100 |
| 36–37 | 0→100 | 100→0 |
| 37–52 | 100 | 0 |

Хроматографируютстандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.*Трописетрон – 1 (около 22 минут); примесь B – около 0,05;этилиндол-3-карбоксилат– около 0,2.

*Пригодность хроматографической системы.*На хроматограмместандартного раствора *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и этилиндол-3-карбоксилатом должно быть не менее 4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмместандартного раствора (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмместандартногораствора (менее 0,05%).

***N,N*-Диметиланилин.** Не более0,002 % (ОФС «Определение *N,N*-Диметиланилина»).

**Потеря в массе при высушивании.**Не более 0,3 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод  2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 70,0 ЕЭ на 1 мг трописетрона гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,250 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 70 мл уксусного ангидрида. Титруют0,1 М раствором перхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»)

1 мл 0,1 М раствора перхлорной кислоты соответствует 32,08 мг трописетронаC17H21ClN2O2.

**Хранение.**В защищенном от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.