МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Травопрост** |  | **ФС** |
| **Травопрост** |  |  |
| **Travoprostum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

 Пропан-2-ил (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-{(1*E*,3*R*)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]бут-1-ен-1-ил}циклопентил]гепт-5-еноат



|  |  |
| --- | --- |
| C26H35F3O6 | М. м. 505,5 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % травопроста C26H35F3O6 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Прозрачное бесцветное вязкое масло.

**Растворимость**. Практически нерастворима в воде.

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика травопроста на хроматограмме раствора стандартного образца травопроста (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254, обработанная серебра нитрата раствором 20%.

*Подвижная фаза (ПФ).* Спирт 96 %—этилацетат 1:4.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 15 мл ацетона. Прибавляют 25 мл воды, выдерживают до достижения комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Используют стандартный образец с концентрацией 0,5 мг/мл.

*Реактив для детектирования.* Фосфорномолибденовой кислоты спиртовой раствор 20 %.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (2,5 мкг) и раствора сравнения (2,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат 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 и опрыскивают раствором для детектирования и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 80–100 °С.

На хроматограмме должна наблюдаться черная зона адсорбции.

**Удельное вращение.** От +52,0 до +58,0 в пересчёте на безводное вещество (2 % раствор субстанции в этаноле ОФС «Поляриметрия»).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 2,0 мл фосфорной кислоты и доводят значение рН полученного раствора натрия гидроксида раствором 10 % до 3,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 3:7.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 15 мл ацетонитрила. Прибавляют 25 мл воды, выдерживают до достижения комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца травопроста.* Используют стандартный образец с концентрацией 0,5 мг/мл.

Примечание.

Примесь 1: (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-{(1*E*,3*R*)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]бут-1-ен-1-ил}циклопентил]гепт-5-еновая кислота, CAS 54276-17-4.

Примесь 2: пропан-2-ил-(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-{(1,2,3*S*)-1,2-эпокси-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]бут-1-ил}циклопентил]гепт-5-еноат.

Примесь 3: пропан-2-ил-(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-{(1*E*,3*S*)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]бут-1-ен-1-ил}циклопентил]гепт-5-еноат, CAS 1420791-14-5.

Примесь 4: пропан-2-ил-(5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-{(1*E*,3*R*)-3-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]бут-1-ен-1-ил}циклопентил]гепт-5-еноат, CAS 1563176-59-9.

 Примесь 5: пропан-2-ил-(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-{(1*E*)-3-оксо-4-[3-(трифторметил)фенокси]бут-1-ен-1-ил}циклопентил]гепт-5-еноат, CAS 404830-45-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 3,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца травопроста и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания.* Травопрост –1, примесь 1 - 0,11; примесь 2 - 0,55; примесь 3 - 0,9; примесь 4 - 1,16; примесь 5 - 1,45.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца травопроста:

– *разрешение* (*RS*) между пиками травопроста и примесью 4 должно быть не менее 1,5.

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* травопроста должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика травопроста должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику травопроста, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета одержания площади пиков следующих примесей умножаются на: примесь 3 – 1,1; примесь 5 – 1,6.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь 1– не более 0,2 %;

– примесь 2 – не более 0,4 %;

– примесь 3 – не более 0,1 %;

– примесь 4 – не более 3,5 %;

– примесь 5 – не более 0,3 %;

– любая другая примесь не более 0,1 %;

– сумма всех примесей не более 4,0 %.

**Этилацетат.** Не более 0,5 %.Определение проводят методом газовой хроматографии.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор субстанции в диметилацетамиде с концентрацией 20 мг/мл.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор этилацетата в диметилацетамиде с концентрацией 0,05 мг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем полиэтиленгликоля, 1 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Скорость потока | 4 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Температура | колонка | Время, мин | Температура, С° |
|  |  | 0-6  | 55  |
|  |  | 6-14,5  | 55-240  |
|  |  | 14,5-34,5 | 240 |
|  |  |  |  |
|  | инжектор |  | 140  |
|  | детектор |  | 240 |

 |

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение* (*RS*) между пиками этилацетата и любым другим должно быть не менее 1,5.

– *относительное стандартное отклонение* площади пика этилацетата должно быть не более 15 % (6 определений).

Содержание этилацетатав субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙ F∙100}{S\_{0}∙C\_{1}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика этилацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика этилацетата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*1 | – | концентрация этилацетата в испытуемом растворе, мг/мл; |
|  | *C*0 | – | концентрация этилацетата в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *F* | – | фактор разведения. |

В**ода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 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.

Содержание травопроста C26H35F3O6 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙ F∙P∙100}{S\_{0}∙C\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика травопроста на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика травопроста на хроматограмме раствора стандартного образца травопроста; |
|  | *C*1 | – | концентрация субстанции, мг/мл; |
|  | *C*0 | – | концентрация стандартного образца травопроста, мг/мл; |
|  | *P* | – | содержание травопроста в стандартном образце травопроста, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *F* | – | фактор разведения. |

**Хранение.** В защищённом от света месте, под азотом. При температуре от –15  до – 25 °С.