**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тианептин натрия** |  | **ФС** |
| **Тианептин** |  |  |
| ***Tianeptinum natricum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 7-{[(11*RS*)-6-Метил-5,5-диоксо-3-хлор-6,11-дигидро-5*H*-5λ6-дибензо[*c,f*][1,2]тиазепин-11-ил]амино}гептаноат натрия | |
|  | |
| C21H24ClN2NaO4S | М.м. 458,9 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тианептина натрия C21H24ClN2NaO4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или желтоватый порошок.

\*Очень гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, метаноле и метиленхлориде.

**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 тианептина натрия.

*2. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Родственные примеси**

***1. Примесь А.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор внутреннего стандарта. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл этил(5-бромвалерата) и доводят объём раствора этанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 0,100 г субстанции, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси А, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: этил(7-бромгептаноат), CAS 29823-18-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 25 м × 0,25 мм покрытая слоем поли(цианопропил)силоксана, 0,2 мкм; | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | | |
| Деление потока | 1:100; | | |
| Скорость потока | 26 см/с; | | |
| Объём пробы | 1 мкм; | | |
| Температура | колонка |  | 150 °С |
|  | инжектор |  | 210 °С |
|  | детектор |  | 210 °С |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания этил(5-бромвалерата). | | |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А и испытуемый раствор.

*Порядок выхода пиков*: этанол, этил(5-бромвалерат), примесь А.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками этил(5-бромвалерата) и примеси А должно быть не менее 10;

- *отношение* *сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должен быть не менее 20.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси A не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,1 %).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,0 г натрия лаурилсульфата в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФА)*. Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 210:315:475.

*Подвижная фаза (ПФБ)*. Метанол—буферный раствор—ацетонитрил 200:200:600.

*Растворитель.* Вода—метанол 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, 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 20 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 200 мл помещают 20 мг стандартного образца тианептина натрия для проверки пригодности хроматографической системы, содержащий примесь Е, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь B: этил(7-{[(11*RS*)-6-метил-5,5-диоксо-3-хлор-6,11-дигидро-5*H*-5λ6-дибензо[*c,f*][1,2]тиазепин-11-ил]амино}гептаноат), CAS 66981-77-9.

Примесь C: 6-метил-3-хлор-5*H*-5λ6-дибензо[*c,f*][1,2]тиазепин-5,5,11(6*H*)-трион, CAS 26638-53-9.

Примесь D: 7-{[(*E*)-6-метил-5,5-диоксо-3-хлор-5*H*-5λ6-дибензо[*c,f*][1,2]тиазепин-11(6*H*)-илиден]амино}гептановая кислота, CAS 131206-48-9.

Примесь Е: 7,7ʹ-{[(11*RS*)-6-метил-5,5-диоксо-3-хлор-6,11-дигидро-5*H*-5λ6-дибензо[*c,f*][1,2]тиазепин-11-ил]имино}дигептановая кислота, CAS 768351-55-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, cиликагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм, размер пор 0,01 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–35 | 100 | 0 |
| 35–45 | 100 → 40 | 0 → 60 |
| 45–60 | 40 | 60 |
| 60–70 | 40 → 100 | 60 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тианептин – 1 (около 30 мин); примесь С – около 0,4; примесь D – около 0,6 и 0,8 (энантиомеры); примесь Е – около 1,1; примесь В – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тианептина и примеси E должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

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

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 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 титриметрии.

Около 0,165 г (точная навеска) субстанции растворяют в уксусной кислоте безводной и 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 22,95 мг тианептина натрия C21H24ClN2NaO4S.

**Хранение.** В плотно закрытой упаковке.

\*Приводится для информации.