МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Толтеродина тартрат** |  | **ФС** |
| **Толтеродин** |  |  |
| ***Tolterodini tartras*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 2-{(1*R*)-3-[Бис(пропан-2-ил)амино]-1-фенилпропил}-4-метилфенола (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:1) |
|  |
| C22H31NO·C4H6O6 | М.м. 475,6  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % толтеродина тартрата C22H31NO∙C4H6O6 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим 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 толтеродина тартрата.

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

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

*Раствор фосфорной кислоты.* Вода—фосфорная кислота концентрированная 1:1.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,88 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН раствором фосфорной кислоты до 5,90±0,05. Количественно переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Триэтиламин—буферный раствор—метанол 5:450:550.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, прибавляют 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения 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 метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси Е, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают25 мг субстанции, прибавляют 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения. К полученному раствору прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца примеси Е и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь Е: 4-метил-2-{(1*RS*)-3-[(пропан-2-ил)амино]-1-фенилпропил}фенол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 100  | 0 |
| 25–45 | 100 → 80 | 0 → 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Толтеродин – 1 (около 7 мин); винная кислота – около 0,2; примесь Е – около 0,9.

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

*Допустимое содержание примесей.* 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 более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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

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

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,29 г натрия дигидрофосфат моногидрата и 0,47 г динатрия гидрофосфат дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем. В полученном растворе растворяют 1,04 г тетрабутиламмония бромида.

*Подвижная фаза  (ПФ).* 2-Метилпропанол—раствор А 70:930.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 4 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг стандартного образца толтеродина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащий примесь F), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь F: 2-{(1*S*)-3-[бис(пропан-2-ил)амино]-1-фенилпропил}-4-метилфенола.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,0 мм, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания толтеродина. |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Толтеродин – 1 (около 23 мин); примесь F – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси F и толтеродина должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F не должна превышать в 1,2 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в течение 3 ч при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 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 0,4 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30,0 мл уксусной кислоты безводной и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 47,56 мг толтеродина тартрата C22H31NO∙C4H6O6.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.