МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фентанил, пластырь трансдермальный** |  | **ФС** |
| **Фентанил, пластырь трансдермальный**  |  |  |
| **Fentanyli emplastrum transcutaneum**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фентанил, пластырь трансдермальный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Системы терапевтические», ОФС «Пластыри трансдермальные» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фентанила C22H28N2O.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Пластыри трансдермальные».

**Подлинность***. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фентанила на хроматограмме раствора стандартного образца фентанила (раздел «Однородность дозирования»).

**Растворение.** В соответствии с ОФС «Растворение для трансдермальных пластырей».

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,37 г натрия перхлората в 900 мл воды и доводят рН хлорной кислотой до 2,5±0,1. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 270:730.

*Растворитель.* Ацетонитрил—фосфорная кислота разведенная 0,1 % 250:750.

*Испытуемый раствор.* Для анализа используют один пластырь.Методика подготовки испытуемого образца должна быть приведена в нормативной документации производителя. Готовят раствор в растворителе с ожидаемой концентрацией фентанила около 0,084 мг/мл.

Срок хранения –1 сутки, в защищенном от света месте.

*Раствор стандартного образца фентанила.* Около 42 мг (точная навеска) стандартного образца фентанила помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 12,5 мл ацетонитрила, прибавляют 30 мл фосфорной кислоты разведённой 0,1 % и оставляют на 20 мин при комнатной температуре, доводят объем раствора фосфорной кислотой разведённой 0,1 % до метки. Полученный раствор разводят растворителем до ожидаемой концентрации фентанила в испытуемом растворе.

*Раствор для идентификации пика примеси.* В коническую колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца фентанила и прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %. Колбу нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученный раствор нейтрализуют 10 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и выпаривают досуха на водяной бане. Полученный остаток охлаждают и растворяют в 10 мл этанола. Раствор содержит примесь D.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора для идентификации пика примеси, 2,0 мл раствора стандартного образца фентанила и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца фентанила 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 используют свежеприготовленным.

Примечание

Примесь D: *N*-фенил-1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-амин, CAS 21409-26-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150× 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика фентанила. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца фентанила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и фентанила должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца фентанила:

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* фентанила должен быть не более 2,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фентанила, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика фентанила должно быть не менее 10.

Содержание любой примеси в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Любой примеси должно быть не более 0,5 %, суммы примесей – не более 2,0 %.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пики менее 0,05 % не учитывают.**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.Хроматографируют раствор стандартного образца фентанила и испытуемый раствор.Содержание фентанила в одном пластыре в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·F·P·50}{S\_{0}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика фентанила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фентанила на хроматограмме раствора стандартного образца фентанила; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца фентанила, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание фентанила в стандартном образце фентанила, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фентанила в препарате, мг. |

 |
|  |  |

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

**Количественное определение.** За результат принимают среднее значений 10 измерений в испытании «Однородность дозирования».

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».