МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тразодона гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Тразодон** |  |  |
| **Trazodoni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 2-{3-[4-(3-Хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она гидрохлорид |
|  |
| C19H22ClN5O∙HCl | М.м. 408,3 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % тразодона гидрохлорида C19H22ClN5O∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Умеренно растворим в хлороформе и воде.

**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 тразодона.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тразодона на хроматограмме раствора стандартного образца тразодона гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

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

***1. Примеси 9 и 10***

Испытание на примеси 9 и 10 проводится, если их возможное присутствие в субстанции обусловлено технологическим процессом.

 *Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 г аммония гидрокарбоната, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Муравьиная кислота—ацетонитрил—вода 1:100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 1,0 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 9, около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 10, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 9: 4-(3-хлорпропил)-1-(3-хлорфенил)пиперазин, CAS 52605-52-4.

Примесь 10: 2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этан-1-амин, CAS 821-48-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 75 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Скорость потока ионов | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | масс-спектрометрический (МС/МС); |
| Объём пробы | 5-50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 6,5 | 90 → 20 | 10 → 80 |
| 6,5 – 6,51 | 20 → 90 | 80 → 10 |

*Условия МС/МС*

|  |  |
| --- | --- |
| Тип ионизации  | электроспрей (ESI);  |
| Режим электрораспыления  | положительный (ESI+);  |
| Рабочий режим  | мониторинг реакций заданных ионов (MRM);  |
| Режим сканирования  | 50–300 m/z  |
| Температура источников ионов  | 110 °С;  |
| Температура испарения  | 220 °С;  |
| Напряжение: на конусе на капилляре  | 15 В; 3,00 кВ;  |
| Газ столкновения (CID)  | аргон;  |
| Давление газа столкновений (CID)  | 3,0∙10-3 мбар.  |

*Переходы сканирования масс.* Примесь 10: 142 → 63; примесь 9: 273 → 120.

Хроматографируютстандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 10 должно быть не менее 50;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 9 должно быть не менее 100;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 9 должно быть не более 15 % (6 введений);

*- относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 10 должно быть не более 15 % (6 введений).

Содержание примеси 9 или примеси 10 в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси 9 или примеси 10 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 9 или примеси 10 на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси 9 или примеси 10, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси 9 или примеси 10 в стандартном образце примеси 9 или примеси 10, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

 - примесь 9 – не более 0,00025 %;

- примесь 10 – не более 0,00025 %.

***2. Другие примеси***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Триэтиламин—вода 0,01:100.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Триэтиламин—ацетонитрил 0,01:100.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска)  субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тразодона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тразодона гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 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 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси 4 и 10 мг стандартного образца примеси 5, растворяют в растворе стандартного образца тразодона гидрохлорида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл помученного раствора и доводят объём раствора до метки.

Примечание

Примесь 1: [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он, CAS 6969-71-7,.

Примесь 2: 1-[3-(3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-2(3*H*)-ил)пропил]-4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-оксид, CAS 55290-68-1.

Примесь 3: 2-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он, CAS 62337-66-0.

Примесь 4: 2-{3-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он, CAS 1263278-77-8.

Примесь 5: 2-{3-[4-(3-бромфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он, CAS 1263278-80-3.

Примесь 6: 2-{3-[4-(3-хлор-4-этилфенил)пиперазин-1-ил]пропил}-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он, CAS 1346599-35-6.

Примесь 7: 4-[3-(2-метилпропокси)пропил]-1-(3-хлорфенил)пиперазин.

Примесь 8: 1,1ʹ-(пропан-1,3-диил)бис[4-(3-хлорфенил)пиперазин], CAS 6323-09-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 12 | 80 → 32 | 20 → 68 |
| 12 – 12,01 | 32 → 80 | 68 → 20 |
| 12,01 – 15 | 80 | 20 |

Хроматографируютраствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца тразодона гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тразодон – 1; примесь 1 – около 0,1; примесь 2 – около 0,4; примесь 3 – около 0,65; примесь 4 – около 0,96; примесь 5 – около 1,1; примесь 6 – около 1,4; примесь 7 – около 2,0; примесь 8 – около 2,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками тразодона и примеси 4 и должно быть не менее 1,5;

*- разрешение (RS)* между пиками примеси 5 и тразодона должно быть не менее 2,8.

На хроматограмме раствора стандартного образца тразодона гидрохлорида  *относительное стандартное отклонение* площади пика тразодона должно быть не более 5 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 2,1; примесь 3 – 1,4; примесь 8 – 0,8.

Содержание каждой из примесей в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тразодона на хроматограмме раствора стандартного образца тразодона гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тразодона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание тразодона гидрохлорида в стандартном образце тразодона гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

 - примеси 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 – не более 0,1 %, каждая;

 - любая другая примесь – не более 0,10 %;

 - сумма примесей – не более 1,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в течение 3 ч до постоянной массы при температуре 105 °С и остаточном давлении 50 мм рт. ст.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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 сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тразодона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимость 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тразодона гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца тразодона гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца тразодона гидрохлорида*относительное стандартное отклонение* площади пика тразодона должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание тразодона гидрохлорида C19H22ClN5O∙HCl в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тразодона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика тразодона на хроматограмме раствора стандартного образца тразодона гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца тразодона гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание тразодона гидрохлорида в стандартном образце тразодона гидрохлорида, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.