МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Гранисетрона гидрохлорид, таблетки ФС**

**Гранисетрон, таблетки**

**Granisetroni hydrochloridi tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гранисетрона гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит гранисетрона гидрохлорида в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гранисетрона C18H24N4O.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

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

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

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиак водный—вода—этанол— метиленхлорид 2:5:40:60.

*Испытуемый раствор.* Кнавеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 2,0 мг гранисетрона, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 3 мин, перемешивают в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 22,0 мг стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции гранисетрона на хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество гранисетрона, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации гранисетрона около 0,002 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.* Около 11,2 мг (точная навеска) стандартного образца гранисетрона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида относительное стандартное отклонение площади пика гранисетрона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Количество гранисетрона, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика гранисетрона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика гранисетрона на хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание гранисетрона гидрохлорида в стандартном образце гранисетрона гидрохлорида, %. |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гранисетрона в одной таблетке, мг; |
|  | *312,37* | **–** | молекулярная масса гранисетрона; |
|  | *348,87* | **–** | молекулярная масса гранисетрона гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) гранисетрона C18H24N4O.

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

Все растворы защищают от воздействия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,6 мл фосфорной кислоты концентрированной в 800 мл воды, прибавляют 200 мл ацетонитрила, перемешивают, прибавляют 1 мл гексиламина, перемешивают, доводят рН свежеприготовленным триэтиламином до 7,50±0,05.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг гранисетрона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси А в 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси B в 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, прибавляют 25 мл ПФ, перемешивают и доводят объём раствора ПФ до метки. В стеклянную прозрачную пробирку помещают 2,0 мл полученного раствора, выдерживают в течение 4 ч на прямом солнечном свете или 16 ч в УФ-свете (происходит частичная деградация гранисетрона до примеси С). В процессе деградации должно образоваться не менее 0,3 % примеси С, степень разложения контролируется по хроматограмме полученного раствора. Если в полученном растворе содержание примеси С меньше, то раствор повторно выдерживают на солнечном свету или под УФ-лампой.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 1,0 млраствора для проверки пригодности хроматографической системы прибавляют по 0,3 мл раствора стандартного образца примеси А и раствора стандартного образца примеси В.

Примечание

Примесь А: 2- метил-*N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-2*H*-индазол-3-карбоксамид, CAS 127472-42-8.

Примесь В: *N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-1*H*-индазол-3-карбоксамид, CAS 107007-95-4.

Примесь С: *N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-1-метил-1*H*-индазол-3-карбоксамид, CAS 160177-67-3.

Примесь D: 1-метил-1*H*-индазол-3-карбоновая кислота, CAS 50890-83-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 305 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В, раствор стандартного образца примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образа примеси А. Для идентификации пика примеси В используют хроматограмму раствора стандартного образа примеси В. Для идентификации пика примеси C используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Гранисетрон – 1 (около 10 мин); примесь D – около 0,4; примесь В – около 0,5; примесь А – около 0,7; примесь С – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси В и А должно быть не менее 1,5;

– *разрешение (RS)* между пиками примеси А и С должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси С и гранисетрона должно быть не менее 3,5.

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) гранисетрона должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гранисетрона, должна составлять не менее 850 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать 0,4 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– площадь пика примеси D не должна превышать 0,2 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики менее 0,08 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образцагранисетрона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида относительное стандартное отклонение площади пика гранисетрона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Хроматографируют раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание гранисетрона C18H24N4O в препарате в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика гранисетрона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гранисетрона на хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, мг; |
|  | *а1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гранисетрона гидрохлорида в стандартном образце гранисетрона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гранисетрона в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *312,37* | **–** | молекулярная масса гранисетрона; |
|  | *348,87* | **–** | молекулярная масса гранисетрона гидрохлорида. |

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