**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гранисетрона гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0657** |
| **Гранисетрон** |  |  |
| **Granisetroni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C18H24N4O·HCl | М.м. 348,87 |
| [107007-99-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Метил-*N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-1*H*-индазол-3-карбоксамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % гранисетрона гидрохлорида C18H24N4O·HClв пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умерено растворим в метиленхлориде, мало растворим в метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор0,2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 4,0 до 6,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***Примесь Е.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—2-пропанол—этилацетат 6,5:30:50.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е ((1*R*,3*r*,5*S*)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-амин [76272-41-8], растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и раствора стандартного образца примеси Е (0,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе до удаления следов растворителей, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей. Пластинку помещают в камеру, насыщенную парами йода и выдерживают в течение 30 мин, вынимают из камеры и просматривают при дневном свете.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси E, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси Е (не более 0,5 %).

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

Все растворы защищают от воздействия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Прибавляют 1,6 мл фосфорной кислоты концентрированной к 800 мл воды для хроматографии, прибавляют 200 мл ацетонитрила и перемешивают. К полученному раствору прибавляют 1 мл гексиламина, перемешивают и доводят значение рН свежеперегнанным триэтиламином (около 4 мл) до 7,5.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца примеси А.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца гранисетрона примеси А [127472-42-8] в 1,0 мл ПФ.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца гранисетрона примеси B [107007-95-4] в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В прозрачную пробирку помещают 2,0 мл испытуемого раствора, выдерживают в течение 4 ч при прямом солнечном свете или 16 ч при УФ-свете. Раствор содержит примесь С [160177-67-3], полученную путём частичной деградации гранисетрона.

В процессе деградации должно образоваться не менее 0,3 % примеси С. Степень деградации гранисетрона контролируется по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы по величине соответствующего пика. Если в полученном растворе содержание примеси С менее 0,3 %, то раствор повторно выдерживают при солнечном свете или под УФ-лампой до достижения необходимого значения.

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 [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 [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 [160177-67-3].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 305 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика гранисетрона. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Гранисетрон –1 (около 7 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 пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гранисетрона и примеси С должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* (*AS*) пика гранисетрона должен быть не более 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножают на 1,7.

*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 площади 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 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади 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, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 105 °С в течение 4 ч.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**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.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание гранисетрона гидрохлорида C18H24N4O·HClв субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | площадь пика гранисетрона на хроматограмме испытуемого раствора ; |
|  |  | − | площадь пика гранисетрона на хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида; |
|  |  | − | навеска субстанции, мг; |
|  |  | − | навеска фармакопейного стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, мг; |
|  |  | – | содержание гранисетрона гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце гранисетрона гидрохлорида, %; |
|  |  | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.