**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тамоксифена цитрат** |  | **ФС.2.1.0581** |
| **Тамоксифен** |  |  |
| **Tamoxifeni citras** |  | **Взамен ВФС 42-2421-94** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C26H29NO·C6H8O7 | М.м. 563,64 |
| [54965-24-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-{4-[(1*Z*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амина 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тамоксифена цитратаC26H29NO·C6H8O7 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в метаноле, малорастворим в воде и ацетоне.

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 тамоксифена цитрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.*

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 237 нм и 275 нм. Отношение значений оптической плотности А237/А275 должно составлять от 1,45 до 1,65.

*3. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—толуол 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тамоксифена цитрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тамоксифена цитрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца кломифена цитрата и 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тамоксифена цитрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора стандартного образца тамоксифена цитрата (5 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (по 5 мкг кломифена цитрата и тамоксифена цитрата). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, 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, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции тамоксифена цитрата на хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена цитрата.

ИСПЫТАНИЯ

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,9 г натрия дигидрофосфата и 4,8 г *N, N-*диметилоктиламина в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 3 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тамоксифена цитрата для проверки пригодности системы, содержащего примеси А и F, в 2,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь А (*E*-Изомер): 2-{4-[(1*E*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин [13002-65-8].

Примесь F : 2-{4-[(1*Z*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*-метилэтан-1-амин [31750-48-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика тамоксифена. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Тамоксифен – 1 (около 20 мин); примесь A – около 0,8; примесь F – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу тамоксифена цитрата для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*Rs*) между пиками примесей A и F должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика тамоксифена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси F не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика тамоксифена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика тамоксифена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %). Не учитывают пики, относящиеся к цитрату (время удерживания около 2,5 мин).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакуум-эксикаторе над фосфора(V) оксидом при температуре около 65 °С и давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа до постоянной массы.

**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 или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,4 г (точная навеска) субстанции в 75 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 56,36 мг тамоксифена цитрата C26H29NO·C6H8O7.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.