МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тикагрелор** |  | **ФС.2.1.0594** |
| **Тикагрелор** |  |  |
| **Ticagrelorum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C23H28F2N6O4S | М.м. 522,57 |
| [274693-27-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(2-Гидроксиэтокси)-5-(7-{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифторфенил) циклопропил]амино}-5-(пропилсульфанил)-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5 *d*]пиримидин-3-ил) циклопентан-1,2-диол.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % тикагрелора C23H28F2N6O4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВО

**Описание.** Белый или от белого до светло-розового цвета порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 см–1 или методом нарушенного полного внутреннего отражения в области от 4000 до 650 см–1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца тикагрелора.

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

*Примесь 1.* Не более 0,0008 %.

*Буферный раствор.* В химический стакан~~е~~ вместимостью 250 мл помещают 39 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в 200 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной 85 % до 3,0, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 250 мл и объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 10:100:890.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—вода—ацетонитрил 10:290:700.

*Растворитель А.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Растворитель Б.* Ацетонитрил—вода 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,15 г субстанции, прибавляют 10 мл растворителя А, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 12 мг фармакопейного стандартного образца примеси 1, растворяют в растворителе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, растворяют в растворителе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1:((1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропан-1-амин [220352-38-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 1,8 мкм; |
| Температура колонки | 55 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 94 | 6 |
| 8–9 | 94 → 0 | 6 → 100 |
| 9–20 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тикагрелор– 1 (около 12 мин); примесь 1– около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 1 должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примеси.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Другие примеси*

Определение проводят в условиях определения *Примеси 1* со следующими изменениями.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 35:65.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тикагрелора.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тикагрелора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца тикагрелора 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.

Примечание

Примесь 2: 2-[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-дигидрокси-4-(7-{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилсульфанил)-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)цикло­пентил]окси}этан-1-ол [274693-26-4].

Примесь 3: (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(2-гидроксиэтокси)-5-(7-{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилсульфанил)-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)циклопентан-1,2-диол [1788033-05-5].

Примесь 4: (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-5-[7-амино-5-(пропилсульфанил)-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-3-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол [1251765-07-7].

Примесь 5: ({2-[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Дигидрокси-4-(7-{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилсульфанил)-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил)циклопентил]окси}этил)ацетат [1616703-93-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 0,65 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 242 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 80 → 25 | 20 → 75 |
| 40–45 | 25 | 75 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца тикагрелора и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тикагрелор – 1 (около 23 мин); примесь 4 – около 0,15; примесь 3 – около 1,06; примесь 5 – около 1,23; примесь 2 – около 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца тикагрелора *фактор асимметрии пика (AS)* тикагрелора должен быть не более 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 4 умножают на 0,5.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь 2 – не более 0,30 %;

- примесь 3 – не более 0,25 %;

- примесь 4 – не более 0,2 %;

- примесь 5 – не более 0,1 %;

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

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от суммы площадей всех пиков.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,6 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Металлы.** Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрия (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор А.* В коническую колбу помещают 0,8 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 2,0 мл серной кислоты концентрированной, нагревают и немедленно прибавляют по каплям водорода пероксид до растворения субстанции (*осторожно, вспенивание!*). Раствор упаривают, прибавляя дополнительное количество водорода пероксида при потемнении раствора, до объёма около 0,5 мл. Остаток охлаждают, прибавляют 1,0 мл азотной кислоты концентрированной. Полученный раствор количественно переносят водой в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А, прибавляют 0,1 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор платины 20 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью100 мл помещают2,0 мл раствора стандартного образца платины 1000 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор платины 20 мкг/л*. В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,1 мл стандартного раствора платины 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор платины 40 мкг/л*. В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,2 мл стандартного раствора платины 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор платины 60 мкг/л*. В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,3 мл стандартного раствора платины 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор ванадия 20 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают2,0 мл раствора стандартного образца ванадия 1000 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор ванадия 20 мкг/л.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца ванадия 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор ванадия 100 мкг/л.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,5 мл раствора стандартного образца ванадия 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор ванадия 140 мкг/л.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,7 мл раствора стандартного образца ванадия 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор молибдена 20 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают2,0 мл раствора стандартного образца молибдена 1000 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор молибдена 4 мкг/л.* В мерную колбу вместимостью500 мл помещают0,1 мл стандартного раствора молибдена 20 мкг/мл, прибавляют 2,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор молибдена 20 мкг/л.* В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,1 мл стандартного раствора молибдена 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор молибдена 40 мкг/л*. В мерную колбу вместимостью100 мл помещают0,2 мл стандартного раствора молибдена 20 мкг/мл, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Тип газа | Аргон; |
| Длина волны | 265,9 нм – для платины;  318,4 нм – для ванадия;  313,3 нм – для молибдена. |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Последовательно определяют абсорбцию каждого раствора относительно азотной кислоты концентрированной при определённой длине волны.

Строят калибровочные графики зависимости атомной абсорбции от концентраций стандартных растворов (мкг/л). Определяют параметры линейной регрессии (ОФС «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний»).

*Пригодность системы.* Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99.

С помощью уравнений линейной регрессии находят концентрацию платины или ванадия в испытуемом растворе А и молибдена – в испытуемом растворе Б.

Содержание платины и ванадия в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация платины или ванадия в испытуемом растворе А, найденная по калибровочному графику, мкг/л; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, г; |
|  | 1 000 000 | – | коэффициент пересчёта г в мкг; |
|  | 1000 | – | коэффициент пересчёта л в мл. |

Содержание молибдена в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация платины или ванадия в испытуемом растворе, найденная по калибровочному графику, мкг/л; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, г; |
|  | 1 000 000 | – | коэффициент пересчёта г в мкг; |
|  | 1000 | – | коэффициент пересчёта л в мл. |

*Допустимое содержание металлов:*

- платина – не более 0,0010 %;

- ванадий – не более 0,0025 %;

- молибден – не более 0,0025 %.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 10:430:560.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 9 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тикагрелора и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тикагрелора *фактор асимметрии пика (AS)* тикагрелора должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

Содержание тикагрелора C23H28F2N6O4S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тикагрелора на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика тикагрелора на хроматограмме раствора стандартного образца тикагрелора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца тикагрелора, мг; |
|  | *P* | – | содержание тикагрелора в фармакопейном стандартном образце тикагрелора, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.