МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Трамадола гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0489** |
| **Трамадол** |  |  |
| **Tramadoli hydrochloridum** |  | **Взамен ВФС 42-3527-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H25NO2·HCl | М.м. 299,84 |
| [36282-47-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*rac-*(1*R*,2*R*)-2-[(Диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1-ола гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % трамадола гидрохлорида C16H25NO2·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умеренно растворим в изопропаноле, очень мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца трамадола гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».Спектр поглощения 0,008 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 230 до 320 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 272 нм и плечо от 276 до 279 нм.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения 50 мг субстанции растворяют в 10 мл воды.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 180 до 184 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От –0,1° до +0,1° (5 % раствор субстанции в воде при длине кюветы 1 дм, ОФС «Оптическое вращение»).

\***Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды 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).

Кислотность. К 10,0 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,2 мл метилового красного спиртового раствора 0,1 % и 0,2 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты. Окраска раствора должна измениться с красной на жёлтую при прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

**Родственные примеси**

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254, предварительно промытая метанолом.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 32 %—2-пропанол—толуол 1:19:80.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,1 г субстанции в 2 мл метанола.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью5мл помещают

25 мг фармакопейногостандартного образца трамадола гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В 1,0 мл полученного раствора растворяют 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А трамадола.

*Раствор сравнения Б.* Растворяют 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е трамадола ((2*RS*)-2-[(диметиламино)метил]циклогексан-1-он [15409-60-6]) в 5 мл метанола. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки*.*

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг трамадола гидрохлорида), раствора сравнения А (по 50 мкг трамадола гидрохлорида и примеси А) и раствора сравнения Б (1 мкг примеси Е). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин и помещают в один желобок двужелобковой камеры таким образом, чтобы слой силикагеля был ориентирован на середину камеры. Другой желобок камеры заполняют аммиака раствором концентрированным 32 %. Через 20 минут в первый желобок помещают 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 помещают на 1 час в камеру, насыщенную парами йода, после чего просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения А должны обнаруживаться две чётко разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси Е, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %).

Примечание – При отсутствии двужелобковой камеры пластинку помещают в обычную камеру с находящимся в ней бюксом с аммиака раствором концентрированным 32 % (около 20 мл) для насыщения. Через 20 мин в камеру осторожно приливают ПФ, отстранив предварительно пластинку, и хроматографируют восходящими способом. Далее поступают, как указано выше.

***2. Примесь А и другие.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор трифторуксусной кислоты.* Смешивают 0,2 мл трифторуксусной кислоты и 100 мл воды.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – раствор трифторуксусной кислоты 295:703.

*Испытуемый раствор.* Помещают 150 мг (точная навеска) субстанции в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А трамадола (*rac-*(1*R*,2*S*)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1-ол [2914-77-2], растворяют в 4,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 ×4,0 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 оС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания трамадола. |

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

*Относительное время удерживания компонентов.* Трамадол – 1 (около 5 мин); примесь А – около 0,85.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение (*R*) между пиками примеси А и трамадола должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать в 2 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,02 %).

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

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,9 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,18 г (точная навеска) субстанции в 25 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1Мрастворомхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,98 мг трамадола гидрохлорида C16H25NO2·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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