**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тропикамид** |  | **ФС.2.1.0501** |
| **Тропикамид** |  |  |
| **Tropicamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H20N2O2 | М.м. 284,35 |
| [1508-75-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-3-Гидрокси-*N*-(пиридин-4-илметил)-2-фенил-*N*-этилпропанамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тропикамида C17H20N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде, мало растворим в воде.

\*Растворяется в разбавленной хлористоводородной кислоте.

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 тропикамида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 254 нм, удельный показатель поглощения при этой длине волны должен составлять от 170 до 190.

*3. Качественная реакция.* В термостойкую колбу вместимостью 50 мл помещают 9 мл уксусного ангидрида, 1 мл уксусной кислоты ледяной и 0,1 г лимонной кислоты. Содержимое колбы выдерживают при 100 °С при периодическом перемешивании до полного растворения лимонной кислоты. Растворяют 5 мг субстанции в 3 мл полученной смеси и нагревают на водяной бане в течение 5–15 мин; должно появиться красновато-жёлтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 95 до 100 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Угол вращения.** От –0,1° до +0,1° (10 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % 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).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 0,135 г натрия лаурилсульфата и 3,4 мл фосфорной кислоты концентрированной в 950 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором концентрированным до 3,0. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 270:730.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 3,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг *N*-(пиридин-4-илметил)-этан-1-амина (примесь А), 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси C и 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,5 мл стандартного раствора А и доводят водой до метки.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образцатропикамида для идентификации пиков, содержащего примесь B, растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. К 1,0 мл стандартного раствора А прибавляют 1,0 мл стандартного раствора В.

Примечание

Примесь A: *N*-(Пиридин-4-илметил)-этан-1-амин [33403-97-3].

Примесь В: *N*-(Пиридин-4-илметил)-2-фенил-*N*-этилпроп-2-енамид [57322-50-6].

Примесь C: 3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота [552-63-6].

Примесь D: Фенилуксусная кислота [103-82-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм и 210 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика тропикамида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартные растворы А, Б и В, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тропикамид – 1 (около 11 мин); примесь C – около 0,4; примесь A – около 0,5; примесь D – около 0,8; примесь B – около 2,3.

Для идентификации пиков примесей A, C и D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора А. Для идентификации пика примеси B используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора В.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*Rs*) между пиками примесей С и A при 210 нм должно быть не менее 2,0;

- *разрешение* (*Rs*) между пиками примесей A и D при 210 нм должно быть не менее 2,0;

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 0,8; примесь B – 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A, измеренная при 254 нм, не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика тропикамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси B, измеренная при 254 нм, не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика тропикамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей C и D, измеренная при 210 нм, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси, измеренная при 254 нм, не должна превышать площадь пика тропикамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примесей C и D, измеренная при 254 нм, не должна превышать пятикратную площадь пика тропикамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых, измеренная при 254 нм, менее 0,5 площади пика тропикамида на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют при нагревании в 8 мл уксусной кислоты, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Сушат 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) 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 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии 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 0,2 г (точная навеска) субстанции в 20 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски из оранжевой в зелёную (индикатор – 0,4 мл нафтолбензеина раствора 0,2 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,44 мг тропикамида C17H20N2O2.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.