МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Трописетрона гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0502** |
| **Трописетрон** |  |  |
| **Tropisetroni hydrochloridum** |  | **Взамен ВФС 42-3477-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H21ClN2O2 | М.м.320,81 |
| [105826-92-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[( *1R* , *5S* ) -8-метил-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил] *1H-* индол-3-карбоксилат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % трописетрона гидрохлорид C17H21ClN2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим или растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 % и метаноле, очень мало растворим в метиленхлориде.

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 трописетрона гидрохлорида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 360 нм должен иметь максимумы при 228 нм и 282 нм. Отношение значений оптической плотности А228/А282 должно составлять от 1,3 до 1,4.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1 мл воды. К 0,5 мл полученного раствора прибавляют 10 мл спирта 96 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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 и выдерживать сравнение с эталоном В7. (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH раствора. От 4,5 до 7,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор—метанол—метиленхлорид 5:40:60.

*Растворитель.* Метанол—метиленхлорид 1:1.

*Испытуемый раствор.*В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А ((1*R*,3*r*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (тропин) [120-29-6], растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (400 мкг), раствора стандартного образца примеси А (2 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (по 2 мкг). 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 в потоке холодного воздуха до удаления следов растворителей. После охлаждения до комнатной температуры пластинку обрабатывают калия йодовисмута раствором (1) и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы чётко видны две зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие только одной дополнительной зоны адсорбции не превышающей по величине и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,5 %).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Триэтиламин—ацетонитрил—вода—метанол 0,3:35:400:565.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Триэтиламин—ацетонитрил—вода—метанол 0,3:100:100:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 100 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси В (1H-индол-3-карбоновая кислота [771-50-6] и 5 мг фармакопейного стандартного образца этилиндол-3-карбоксилата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 100 | 0 |
| 14–32 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 32–36 | 0 | 100 |
| 36–37 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 37–52 | 100 | 0 |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Трописетрон – 1 (около 22 мин); примесь B – около 0,05; этилиндол-3-карбоксилат – около 0,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками примеси B и этилиндол-3-карбоксилата должно быть не менее 4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика трописетрона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика трописетрона на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***N,N*-Диметиланилин.** Не более0,002 % (ОФС «*N,N*-Диметиланилин»).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,3 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 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.

\***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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в уксусной кислоте безводной, прибавляют 70 мл уксусного ангидрида 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 32,08 мг трописетрона гидрохлорида C17H21ClN2O2.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

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