**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Солифенацина сукцинат** |  | **ФС** |
| **Солифенацин** |  |  |
| ***Solifenacini succinas*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [(3*R*)-1-Азабицикло[2.2.2]октан-3-ил][(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата] бутандиоат (1:1) |
|  |
| C23H26N2O2·C4H6O4 | М.м. 480,6  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % солифенацина сукцината C23H26N2О2∙C4H6O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или светло-жёлтый порошок.

**Растворимость.** Очень легко или легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в гептане.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца солифенацина сукцината.

**Родственные примеси**

***Стереоизомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаз (ПФ).* Диэтиламин—этанол—гептан 0,1:200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ 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 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.* Содержимое флакона стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси F, G и Н) растворяют в 1,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь F: (3*S*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил[(1*R*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат], CAS 774517-20-3.

Примесь G: (3*R*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил[(1*R*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат], CAS  740780-79-4.

Примесь H: (3*S*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил[(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат], CAS 732228-02-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика солифенацина. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей F, G и Н используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Солифенацин – 1 (около 17 мин); примесь F – около 0,7; примесь Н – около 0,76; примесь G – около 0,84.

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

- *разрешение (RS)* между пиками примесей F и G должно быть не менее 1,5;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примесей G и Н должно быть не менее 10,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙20}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика солифенацина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь F, G и Н – не более 0,15 %.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—этанол—толуол 6:31:63.

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

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси Е ((3*R*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ол, CAS 25333-42-0), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца примеси Е. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 1 ч, помещают на 2 ч в камеру, насыщенную парами йода и просматривают в видимом свете.

*Допустимое содержание примесей.* Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора с Rf около 0,2 (примесь E) по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца примеси Е (не более 0,1 %).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 0,6 г аммония фосфата в 1000,0 мл воды, прибавляют 1 мл диэтиламина и доводят рН раствора аммиака раствором концентрированным 25 % до 11,0±0,1.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 450:550.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г 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 полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А ((1*S*)-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, CAS 118864-75-8), растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный для хроматографии, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 2,5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–0,5 | 90 | 10 |
| 0,5–10,5 | 90 → 68 | 10 → 32 |
| 10,5–12,5 | 68 | 32 |

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

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

*Относительное время удерживания соединений*. Солифенацин – 1 (около 2 мин); сукцинат – около 0,2; примесь A – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и солифенацина должно быть не менее 4,0.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика солифенацина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

Не учитывают пик сукцината и пики примесей, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °C в течение 3 ч.

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

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 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 48,06 мг солифенацина сукцината C23H26N2О2∙C4H6O4.

**Хранение.** Особые условия отсутствуют.

\* Способ проверки разделительной способности должен быть указан в нормативной документации производителя.