МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Прукалоприда сукцинат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Прукалоприд, таблетки** |  |  |
| **Prucalopridi succinatis tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат прукалоприда сукцинат, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит прукалоприда сукцинат C18H26ClN3O3·C4H6О4 в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества прукалоприда C18H26ClN3O3.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика прукалоприда на хроматограмме раствора стандартного образца прукалоприда сукцината (А)(раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество прукалоприда, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие прукалоприда сукцинат, хранят в защищенном от света месте.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 20 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 20 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации прукалоприда около 0,6 мкг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца прукалоприда сукцината (Б) и испытуемый раствор.

Количество прукалоприда C18H26ClN3O3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙1∙367,87}{S\_{0}∙L∙200∙200∙486,0}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,0225∙367,87}{S\_{0}∙L∙486,0},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика прукалоприда на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика прукалоприда на хроматограмме раствора стандартного образца прукалоприда сукцината (Б); |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца прукалоприда сукцината, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание прукалоприда сукцината в стандартном образце прукалоприда сукцината, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество прукалоприда в одной таблетке, мг; |
|  | *367,87* | – | молекулярная масса прукалоприда; |
|  | *486,0* | – | молекулярная масса прукалоприда сукцината. |

Через 20 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества прукалоприда C18H26ClN3O3.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,98 г аммония ацетата, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 100 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг прукалоприда, прибавляют 70 мл ПФА, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца прукалоприда сукцината (А).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 26 мг (точная навеска) стандартного образца прукалоприда сукцината, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца прукалоприда сукцината (Б).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца прукалоприда сукцината (А)и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Во флакон из темного стекла с завинчивающейся крышкой помещают 0,5 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида раствора разведённого, закрывают крышкой, выдерживают при температуре 80 °C в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до 5 мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 100 → 60 | 0 → 40 |
| 4–4,5 | 60 → 20 | 40 → 80 |
| 4,5–6,0 | 20 | 80 |
| 6,0–6,5 | 20 → 100 | 80 → 0 |
| 6,5–8,0 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца прукалоприда сукцината (Б) и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Прукалоприд – около 3 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиком с относительным временем удерживания около 0,92 и пиком прукалоприда должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствор стандартного образца прукалоприда сукцината (Б):

*- отношение сигнал/шум (S/N)* для пика прукалоприда должно быть не менее 30,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* прукалоприда должен быть не менее 0,9 и не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика прукалоприда должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику прукалоприда, должна составлять не менее 15 000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙ 100∙1∙367,87}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200∙200∙486,0}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙367,87}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙400∙486,0} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика прукалоприда на хроматограмме раствора стандартного образца прукалоприда сукцината (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток , мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца прукалоприда сукцината, мг; |
|  | *P* | − | содержание прукалоприда сукцината в стандартном образце прукалоприда сукцината, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество прукалоприда в одной таблетке, мг; |
|  | *367,87* | – | молекулярная масса прукалоприда; |
|  | *486,0* | – | молекулярная масса прукалоприда сукцината. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца прукалоприда сукцината (Б) (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца прукалоприда сукцината (А) и испытуемый раствор.

Содержание прукалоприда C18H26ClN3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙ 100∙367,87}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200∙486,0}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙367,87}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙486,0},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика прукалоприда на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика прукалоприда на хроматограмме раствора стандартного образца прукалоприда сукцината (А); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца прукалоприда сукцината, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание прукалоприда сукцината в стандартном образце прукалоприда сукцината, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество прукалоприда в одной таблетке, мг; |
|  | *367,87* | **–** | молекулярная масса прукалоприда; |
|  | *486,0* | **–** | молекулярная масса прукалоприда сукцината. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.