**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кавутилида гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0428** |
| **Кавутилид** |  |  |
| **Cavutilidum hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H26FN3O3·HCl | М.м. 435,92 |
| [1276021-10-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*rac*-4-Нитро-*N*-[(1*R*)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил]бензамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % кавутилида гидрохлорида C22H26FN3O3·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или белый с зеленовато-желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

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 кавутилида гидрохлорида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 30 мл воды и 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, встряхивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимум при 270 нм, минимум при 228 нм и плечо в интервале от 264 до 267 нм. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

*3.* *Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 10 мг субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B8 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 5,5 до 7,2(0,1 % раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Аммиака раствор концентрированный 25 %—спирт 96 %—бензол 1:20:40.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор 4-нитробензойной кислоты*. Растворяют 50 мг (точная навеска) 4-нитробензойной кислоты в 5 мл метанола. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца кавутилида гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца кавутилида гидрохлорида, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мл раствора стандартного образца кавутилида гидрохлорида и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,67 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения А (1,5 мкг), раствора сравнения Б (1 мкг), раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,5 мкг) и в одну точку – 5 мкл раствора 4-нитробензойной кислоты и 5 мкл раствора стандартного образца кавутилида гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную 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 токе тёплого воздуха или выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме, полученной при нанесении в одну точку раствора стандартного образца кавутилида гидрохлорида и раствора 4-нитробензойной кислоты:

- должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции, одна из которых находится на уровне зоны адсорбции кавутилида гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения А, а другая – на уровне зоны адсорбции раствора 4-нитробензойной кислоты на хроматограмме раствора 4-нитробензойной кислоты;

*- коэффициент селективности (К)* должен быть от 3,8 до 5,2.

Величину К вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *a*1 | − | расстояние от линии старта до центра зоны адсорбции кавутилида гидрохлорида, мм; |
|  | *а*2 | − | расстояние от линии старта до центра зоны адсорбции 4-нитробензойной кислоты, мм. |

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции 4-нитробензойной кислоты, по совокупности величины и степени подавления флуоресценциине должна превышать зону адсорбции 4-нитробензойной кислоты на хроматограмме, полученной при нанесении в одну точку раствора стандартного образца кавутилида гидрохлорида и раствора 4-нитробензойной кислоты (не более 0,5 %);

- зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и степени подавления флуоресценции не должна превышать зону адсорбции кавутилида гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

Сумма примесей – не более 1,5 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 166 ЕЭ на 1 мг кавутилида гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в воде с концентрацией кавутилида гидрохлорида 1 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 10 раз водой для БЭТ.

**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 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 10 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски из фиолетовой в зелёную (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,59 мг кавутилида гидрохлорида.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.