МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Прукалоприда сукцинат** |  | **ФС.2.1.0553** |
| **Прукалоприд** |  |  |
| **Prucalopridi succinas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H26ClN3O3∙C4H6O4 | М.м. 485,95 |
| [179474-85-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-*N*-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]-5-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбоксамида бутандиоат (1:1).

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % прукалоприда сукцината C18H26ClN3O3·C4H6О4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и 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 прукалоприда сукцината.

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

3.*Качественная реакция.* В сухую пробирку помещают 5 мг субстанции и 10 мг резорцина, прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают над пламенем горелки до окрашивания смеси в тёмно-коричневый цвет. Смесь охлаждают, прибавляют 0,5 мл воды, натрия гидроксида раствора 10 % до щелочной реакции и доводят объём раствора водой до 20 мл; должно появиться оранжевое окрашивание с зелёной флуоресценцией.

ИСПЫТАНИЯ

**рН раствора.** От 4,0 до 6,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

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

*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 200 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца прукалоприда сукцината и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Во флакон из тёмного 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 сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания* прукалоприда – 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.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙2∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙100∙100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика прукалоприда на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца прукалоприда сукцината, мг; |
|  | *P* | − | содержание прукалоприда сукцината в фармакопейном стандартном образце прукалоприда сукцината, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**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».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца прукалоприда сукцината.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца прукалоприда сукцината, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца прукалоприда сукцината и испытуемый раствор.

Содержание прукалоприда сукцината C18H26ClN3O3·C4H6О4 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика прукалоприда на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика прукалоприда на хроматограмме раствора стандартного образца прукалоприда сукцината; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца прукалоприда сукцината, мг; |
|  | *P* | − | содержание прукалоприда сукцината в фармакопейном стандартном образце прукалоприда сукцината, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.