ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

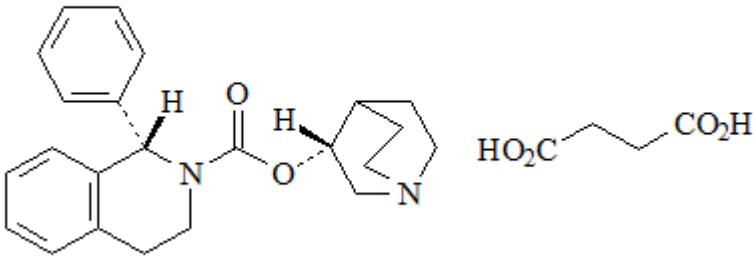
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

СОЛИФЕНАЦИНА СУКЦИНАТ

Solifenacini succinas

Solifenacin succinate



$C_{27}H_{32}N_2O_6$ M_r 480,6

[242478-38-2]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]октан-3-ил][(1S)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата] гидрогенбутандиоат.

Содержание: от 99,0 % до 101,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание**:* белый или светло-жёлтый порошок.

***Растворимость*:** очень легко или легко растворима в воде, растворима в этаноле (96 %), практически нерастворима в гептане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А**. ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *солифенацина сукцината.*

Б**. Изомерная чистота** (см. раздел *Испытания*).

ПРОЕКТ

ИСПЫТАНИЯ

Изомерная чистота. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора подвижной фазой до 20,0 мл.

Раствор сравнения(а). Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *солифенацина для пригодности системы* (содержащего примеси F, G и H) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объёма 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хирального разделения, производным амилозы, Р* с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 35 °С;

– *подвижная фаза: диэтиламин Р–этанол безводный Р–гептан Р* (0,1 : 200 : 800 *об/об/об*);

– *скорость потока*: 0,8 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 220 нм;

– *объём вводимой пробы*: 10 мкл;

– *время хроматографирования:* должно в 1,5 раза превышать время удерживания солифенацина.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *солифенацина для пригодности системы*, и хроматограмму раствора сравнения (а) для идентификации пиков примесей F, G и H.

Относительная удерживание по солифенацину (время удерживания – около 17 мин): примесь F – около 0,7; примесь H – около 0,76; примесь G – около 0,84.

ПРОЕКТ

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а)):

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками примесей F и H;

– *отношение пик/впадина:* не менее 10, где H_p – высота над базовой линией пика, обусловленного примесью G, и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика, обусловленного примесью H.

Расчёт содержания примесей в процентах:

– для каждой примеси используют концентрацию солифенацина сукцината в растворе сравнения (б).

Пределы содержания примесей:

– *примеси F, G, H*: для каждой примеси —не более 0,15 %.

Примесь E. Тонкослойная хроматография (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*)**.**

Испытуемый раствор. 0,500 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят тем же растворителем до объёма 5,0 мл.

Раствор сравнения. 5,0 мг *3-хинуклидинола Р (примесь Е)* растворяют в *метаноле Р* и доводят тем же растворителем до объёма 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р* (2-10 мкм);

– *подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный Р– этанол безводный Р– толуол Р* (6:31:63 об/об/об).

– *объём наносимой пробы:* 10 мкл.

– *пробег фронта подвижной фазы:* более 2/3 пластины.

– *высушивание*: при температуре от 100 до 105 °С в течение 1 ч.

– *детектирование:* обрабатывают парами йода в течение не менее 2 ч.

Относительное удерживание по солифенацину (фактор замедления – около 0,6): примесь Е – около 0,2.

ПРОЕКТ

Предел содержания примеси:

– *примесь Е:* зона адсорбции примеси Е не должна быть интенсивнее соответствующей зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %).

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Растворитель. 0,6 г *аммония фосфата Р* растворяют в 1 л *воды Р,* прибавляют 1,0 мл *диэтиламина Р* и доводят pH *аммиака раствором концентрированным Р* до значения 11.

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят объём раствора подвижной фазой А до 100,0 мл.

Раствор сравнения (а) 5 мг *1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина Р* (примесь А) растворяют в испытуемом растворе и доводят испытуемым раствором до объёма 25,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объёма 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка:* длиной 0,10 м и внутренним диаметром 2,1 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии (гибридным), октадецилсилильным, с встроенными полярными группами, с этиленовыми мостиками, эндкепированным, Р* с размером частиц 1,7 мкм;

– *температура колонки*: 40 °С;

– *подвижная фаза А: ацетонитрил Р1– растворитель* (45:55 *об/об*);

– *подвижная фаза Б: ацетонитрил Р1*;

ПРОЕКТ

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–0,5	90	10
0,5–10,5	90 → 68	10 → 32
10,5–12,5	68	32

– *скорость потока*: 0,4 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 215 нм;

– *объём вводимой пробы*: 2,5 мкл.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму раствора сравнения (а) для идентификации пика примеси А.

Относительная удерживание по солифенацину (время удерживания – около 2 мин): сукцинат – около 0,2; примесь А – около 0,7.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а)):

– *разрешение:* не менее 4,0 между пиками примеси А и солифенацином.

Расчёт содержания примесей в процентах:

– для каждой примеси используют концентрацию солифенацина сукцината в растворе сравнения (б).

Пределы содержания примесей:

– *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 %;

– *сумма примесей*: не более 0,3 %;

– *порог информирования:* 0,05 %; не учитывают пик, относящийся к сукцинату.

Потеря в массе при высушивании. (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»)*. Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

ПРОЕКТ

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *уксусной кислоты безводной Р* и титруют *0,1 М раствором хлорной кислотой Р*, определяя конечную точку титрования потенциометрически (*ОФС «Потенциометрическое титрование»*).

1 мл *0,1 М раствора хлорной кислоты Р* соответствует 48,06 мг $C_{27}H_{32}N_2O_6$.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: E, F, G, H.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *A, B, C, D, I.*

A. (1*S*)-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

B. пропан-2-ил[(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1*H*)-карбоксилат]

C. бис[(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]метанон

D. [(1*R*)-1фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил][(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1*H*)-ил]метанон

E. (3*R*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ол

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

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

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

I. [(3*R*)-3-{[(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонил]окси}-1-азабицикло[2.2.2]октан]1-оксид (солифенацин N-оксид).

ПРОЕКТ