**Рисперидон, таблетки ФС**

**Рисперидон, таблетки**

**Risperidonum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рисперидон, таблетки (таблетки диспергируемые в полости рта, таблетки для рассасывания, таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рисперидона С23H27FN4O2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца рисперидона (раздел «Количественное определение»).

**\*Распадаемость.** В соответствии с ОФС «Таблетки».

**\*\*Растворение.** В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Раствор натрия гидроксида.* К 1 л воды по каплям прибавляют 0,1 М раствор натрия гидроксида до значения рН 8,5.

*Раствор пероксида водорода.* 1,0 мл пероксида водорода помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота *–* ацетонитрил ‒ вода 0,1:19,5:80. Доводят значение рН до 3,0 с помощью раствора аммиака.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота *–* метанол ‒ вода 0,1:39:61. Доводят значение рН до 3,0 с помощью раствора аммиака.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 10 мг рисперидона, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 30 мин, прибавляют 60 мл метанола, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Около 10 мг стандартного образца рисперидона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл раствора натрия гидроксида, выдерживают при температуре 90 °С в течение 24 ч, охлаждают, прибавляют 10 мл раствора пероксида водорода, выдерживают при температуре 90 °С в течение 2 часов, охлаждают и доводят объем раствора метанолом до метки.

Примечание.

Бициклорисперидон: 3-(2-Гидрокси-4-фторфенил)-1-[2-(2-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил)этил]-1λ5,2-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-илий иодид;

Рисперидон транс-N-оксид: (1*r*,4*r*)-1-[2-(2-Метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил)этил]-4-(6-фторбенз-1,2-оксазол-3-ил)-1λ5-пиперидин-1-илий-1-олат;

Рисперидон цис-N-оксид: (1*s*,4*s*)-1-[2-(2-Метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил)этил]-4-(6-фторбенз-1,2-оксазол-3-ил)-1λ5-пиперидин-1-илий-1-олат.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–8 | 100 | 0 | Изократический |
| 8–16 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 16–20 | 0 | 100 | Изократический |
| 20–21 | 0→100 | 100→0 | Линейный градиент |
| 21–30 | 100 | 0 | Изократический |

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками рисперидон транс-N-оксида и рисперидон цис-N-оксида должно быть не менее 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительные времена удерживания.

*Относительные времена удерживания соединений.* Бициклорисперидон – 0,68; Рисперидон – 1; Рисперидон транс-N-оксид – около 1,65; Рисперидон цис-N-оксид – около 1,81.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: бициклорисперидон – 1,23.

*Допустимое содержание примесей*. Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:



|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| где | | *Si* | **–** | площадь пика каждой примеси; |
|  |  | | **–** | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

Бициклорисперидона должно быть не более 0,5 %, рисперидон цис-N-оксида ‒ не более 0,5 %, любой другой примеси – не более 0,3 %, суммы примесей – не более 1,0 %.

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

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

*Раствор стандартного образца рисперидона*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рисперидона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси вода ‒ метанол 2:8 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца рисперидона.

*Пригодность хроматографической системы* определяют (с использованием раствора стандартного образца рисперидона) в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим дополнением:

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика рисперидона должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ *фактор асимметрии* пика (*AS*) рисперидона должен быть не более 2,5.

Содержание рисперидона С23H27FN4O2 в таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика рисперидона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика рисперидона на хроматограмме раствора стандартного образца рисперидона; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца рисперидона, мг; |
|  | *P* | – | содержание рисперидона в стандартном образце рисперидона, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество рисперидона в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В сухом защищенном от света месте.

\*Контроль по показателю качества «Распадаемость» является обязательным для лекарственных препаратов рисперидон, таблетки для рассасывания и рисперидон, таблетки, диспергируемые в полости рта.

\*\*Контроль по показателю качества «Растворение» проводится для лекарственного препарата рисперидон, таблетки, покрытые оболочкой и рисперидон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.