**Миртазапин ФС**

**Миртазапин**

**Mirtazapinum Вводится впервые**

(14b*RS*)-2-Метил-1,2,3,4,10,14b-гексагидропиразино[2,1-*a*]пиридо[2,3‑*c*][2]бензазепин



|  |  |
| --- | --- |
| C17H19N3 | М.м. 265,35 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % миртазапина C17H19N3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый порошок. \*Проявляет полиморфизм. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле и этаноле, умеренно растворим в гексане, практически нерастворим воде.

**Подлинность**. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца миртазапина.

Если спектры различаются, субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

**Удельное вращение.** От –2 до +2 в пересчете на безводное вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофурна—метанол—ацетонитрил—буферный раствор 7,5:12:15:65.

*Буферный раствор.* Растворяют 18,0 г тетраметиламмония гидроксида в 950 воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 7,4±0,05. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 30,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 3,0 мг стандартного образца митразапина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D, Е и F) в 2,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь А: (14b*RS*)-2-Метил-1,2,3,4,10,14b-гексагидропиразино[2,1-*a*]пиридо[2,3‑*c*][2]бензазепин 2-оксид,CAS 155172-12-6;

примесь В: {2-[(2*RS*)-4-Метил-2-фенил]пиридин-3-ил}метанол, CAS 61337-89-1;

примесь С: (14b*RS*)-2-Метил-3,4,10,14b-тетрагидропиразино[2,1-*a*]пиридо[2,3‑*c*][2]бензазепин-1(2*H*)-он, CAS 191546-96-0;

примесь D: (14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-Гексагидропиразино[2,1-*a*]пиридо[2,3‑*c*][2]бензазепин , CAS 61337-68-6;

примесь Е: (2*RS*)-4-Метил-1-(3-метилпиридин-2-ил)-2-фенилпиперазин, CAS 191546-94-8;

примесь F: (14b*RS*)-2-Метил-1,3,4,14b-тетрагидропиразино[2,1-*a*]пиридо[2,3‑*c*][2]бензазепин-10(2*H*)-он, CAS 191546-97-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика миртазапина. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D, Е и F используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу митразапина для проверки пригодности хроматограифческой системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Митразапин – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,3; примесь С – около 0,35; примесь D – около 0,4; примесь Е – около 1,3; примесь F – около 1,35.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и примеси F должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) миртазапина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,3; примесь В – 1,3; примесь F – 0,2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A, B, С, D, Е и F не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 3,5 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель, увлажнённый серной кислотой концентрированнойпомещают 1,0 г субстанции, нагревают на песчаной бане. К полученной массе прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной, 5 капель серной кислоты концентрированной, нагревают до прекращения выделения белый паров, помещают в муфельную печь при температуре от 500 до 600 ºС до полного сжигания углерода, охлаждают, прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, выдерживают на водяной бане в течение 15 мин и медленно упаривают досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 1 каплю хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл горячей воды и выдерживают в течение 2 мин. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают полученный раствор, прибавляют аммиака раствор 6 М до щелочной реакции, доводят значение pH уксусной кислоты раствором 1 М до 3,0-4,0 и доводят объём раствора водой до метки. В цилиндр Несслера объёмом 50 мл помещают полученный раствор и доводят объём раствора водой до 40 мл.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г субстанции (точная навеска) растворяют в 35 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 13,27 мг миртазапина C17H19N3.

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

\*Приводится для информации