МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Сульпирид, капсулы ФС**

**Сульпирид, капсулы**

**Sulpiridi capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат сульпирид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества сульпирида C15H23N3O4S.

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

**Подлинность**

*1. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца сульпирида (раздел «Родственные примеси. Примесь А»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца в области от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество сульпирида, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации сульпирида около 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца сульпирида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца сульпирида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 292 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество сульпирида, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность стандартного раствора сульпирида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца сульпирида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульпирида в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульпирида в стандартном образце сульпирида, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) сульпирида C15H23N3O4S.

**Родственные примеси**

***1. Примесь А***. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля HF254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Аммиак водный—диоксан—метанол—дихлорметан 2:10:14:90.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую около 200 мг сульпирида, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца сульпирида*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца сульпирида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси А, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (В).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси А (Б) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г стандартного образца сульпирида, растворяют в метаноле, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси А (Б) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Примечание*.

Примесь А: [(2*RS*)-1-Этилпирролидин-2-ил]этан-1-амин, CAS 26116-12-1.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора А (200 мкг), испытуемого раствора Б (20 мкг), раствора стандартного образца сульпирида (20 мкг), раствора стандартного образца примеси А (А) (2 мкг),раствора стандартного образца примеси А (В) (0,2 мкг),раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе до исчезновения следов растворителя, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают нингидрина раствором 0,2 % и выдерживают в течение 15 мин при температуре 100-105 °С. После охлаждения до комнатной температуры пластинку просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

– на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы обнаруживаются две чётко разделенные зоны адсорбции;

– на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы обнаруживается чёткая зона адсорбции.

Зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А, соответствующая примеси А, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствор стандартного образца примеси А (В) (не более 0,1 %).

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,8 г калия дигидрофосфата и 1,0 г натрия октансульфоната, растворяют в 900 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 10:10:80.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул**,** соответствующую около 0,1 г сульпирида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульпирида (А).* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца сульпирида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульпирида (Б)*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульпирида (А)и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колб вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца сульпирида и 10 мг стандартного образца примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульпирида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь В: метил(2-метокси-5-сульфамоилбензоат), CAS 33045-52-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания пика сульпирида. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца сульпирида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Сульпирид – 1 (около 8,4 мин); примесь В – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси В и сульпирида должно быть не менее 2,5;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси В и пика сульпирида должен быть не более 2,0;

- эффективность хроматографической колонки (*N*), рассчитанная по пику сульпирида и примеси В, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика сульпирида должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца сульпирида (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика сульпирида должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика сульпирида на хроматограмме раствора стандартного образца сульпирида (Б); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца сульпирида, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульпирида в стандартном образце сульпирида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульпирида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 100 мг сульпирида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком и встряхивают в течение 15 мин. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца сульпирида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца сульпирида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульпирида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Содержание сульпирида C15H23N3O4Sв одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  |  | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульпирида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульпирида в стандартном образце сульпирида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульпирида в одной капсуле, мг. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.