**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульпирид, раствор для внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Сульпирид, раствор для внутримышечного введения** |  |  |
| ***Sulpiridi solutio pro injectione intramusculari*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат сульпирид, раствор для внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

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

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

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

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Оптическая плотность препарата, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 450 нм, не должна превышать 0,03 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 3,5 до 5,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Аммиака раствор концентрированный 25 %—диоксан—метанол—метиленхлорид 2:10:14:90.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий 0,50 г сульпирида, и доводят объём раствора метанолом 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 (A).* 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.

Реактив для детектирования. Растворяют 0,3 г нингидрина в 100 мл бутанола и прибавляют 3 мл уксусной кислоты ледяной.

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 (В) (0,2 мкг),раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,1 мкг).

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, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм (раздел «Подлинность»); затем пластинку опрыскивают реактивом для детектирования, выдерживают в течение 15 мин при температуре 100–105 °C и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической систем*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по совокупности величины и интенсивности окраски 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»)*.*

Все растворы должны быть свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата и 1,0 г натрия октансульфоната в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 3,30±0,05, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 100:100:800.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,1 г сульпирида, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца сульпирида (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца сульпирида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульпирида (Б)*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца сульпирида и 5 мг стандартного образца примеси B, 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 и доводят объём ПФ до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2,5-кратное от времени удерживания пика сульпирида. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Сульпирид – 1 (около 15 мин); примесь B – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси B и сульпирида должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца сульпирида (Б):

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика сульпирида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙25∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙125} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сульпирида на хроматограмме раствора стандартного образца сульпирида (Б); |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульпирида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульпирида в стандартном образце сульпирида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульпирида в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,6 %.

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

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг сульпирида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,1 г сульпирида, и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца сульпирида. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца сульпирида, растворяют в серной кислоты растворе 0,05 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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 воду.

Содержание сульпирида C15H23N3O4S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙5∙50}{A\_{0}∙V\_{1}∙L∙25∙5∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙4}{A\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца сульпирида; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульпирида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сульпирида в стандартном образце сульпирида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сульпирида в препарате, мг/мл. |

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