МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амисульприд, раствор для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Амисульприд, раствор для приёма внутрь** |  |  |
| **Amisulpridi solutio ad usum peroralem** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амисульприд, раствор для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества амисульприда C17H27N3O4S.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика амисульприда на хроматограмме раствора стандартного раствора (Б) (раздел «Родственные примеси»).

**pH.** От 4,5 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 2,70±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 180:820.

*Растворитель.* Метанол—вода 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,2 г амисульприда и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца амисульприда.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца амисульприда, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 5 мг примеси В, примеси Е, примеси F, растворяют в растворителе 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 растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца амисульприда, прибавляют 2 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4,0 мл раствора стандартного образца амисульприда, прибавляют 2,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь В : 4-амино-2-гидрокси-5-(этансульфонил)-*N*-{[(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метил}бензамид, CAS 148516-54-5

Примесь Е : 4-амино-2-метокси-5-(этансульфонил)бензойная кислота, CAS 71675-87-1.

Примесь F: 4-амино-2-метокси-5-(этансульфонил)-*N*-{[(2*RS*)-1-этил-1-оксидопирролидин-2-ил]метил}бензамид, CAS 71676-01-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель кремнийорганический полимер, аморфный, октилсилильный с полярными мостиками, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 224 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика амисульприда. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Амисульприд – 1 (около 8 мин); примесь B – около 1,2; примесь F– около 1,5; примесь E – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора Б:

- *разрешение (RS)* между пиками амисульприда и примеси В должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* амисульприда должен быть не менее 0,5 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика амисульприда должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амисульприда, должна составлять не менее 3700 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение* *сигнал* */шум (S/N)* для пиков амисульприда и каждой из примесей должно быть не менее 10.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь Е- 1,3.

Содержание каждой из примесей В, Е, F в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙5∙10∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙50∙50∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ 0,08}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора Б  ; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каждой соответствующей примеси, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце соответствующей примеси, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество амисульприда в препарате, мг/мл. |

Содержание любой другой примеси в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙4 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амисульприда на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца амисульприда, мг; |
|  | *P* | − | содержание амисульприда в стандартном образце амисульприда, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество амисульприда в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 0,2 %;

- примесь Е – не более 0,2 %;

- примесь F – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,1  %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

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

*Раствор стандартного образца амисульприда (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг стандартного образца амисульприда, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца амисульприда (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца амисульприда, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца амисульприда (В).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 30мг стандартного образца амисульприда, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца амисульприда (A), стандартного образца амисульприда (Б), стандартного образца амисульприда (В) и испытуемый раствор.

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si амисульприда от концентрации амисульприда (мг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,990. Относительное стандартное отклонение площади пика при концентрации 0,002 мг/мл должно быть не более 1%.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию амисульприда в испытуемом растворе.

Содержание амисульприда C17H27N3O4S в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{С∙200∙ 100}{V\_{1}∙L }= \frac{С∙20000}{V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация амисульприда в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мг/мл ; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество амисульприда в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствиис ОФС «Хранение лекарственных средств».