МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Арипипразол, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Арипипразол, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Aripiprazoli tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат арипипразол, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества арипипразола C23H27Cl2N3O2.

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

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

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество арипипразола, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора уксусной кислотой до 4,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 200:400:400.

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,8 г натрия ацетата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора уксусной кислотой до 4,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации арипипразола около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца арипипразола.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца арипипразола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ацетонитрила и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения навески. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца арипипразола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца арипипразола:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику арипипразола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Количество арипипразола C23H27Cl2N3O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙1000·2}{S\_{0}∙L·100·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{S\_{0}∙L·5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика арипипразола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика арипипразола на хроматограмме раствора стандартного образца арипипразола; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца арипипразола, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание арипипразола в стандартном образце арипипразола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество арипипразола в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества арипипразола C23H27Cl2N3O2.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода 0,5:1000.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил 0,5:1000.

*Раствор натрия сульфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,84 г натрия сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—метанол—раствор натрия сульфата—уксусная кислота 33:11:56:1.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 25 мг арипипразола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и встряхивают в течение 10 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси F и 5 мг стандартного образца примеси E, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг стандартного образца арипипразола, прибавляют 1,0 мл полученного раствора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь E: 7-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]бутокси}хинолин-2(1*H*)-он, CAS 129722-25-4.

Примесь F: 4-(2,3-дихлорфенил)-1-{[4-(2-оксо-3,4-дигидрохинолин-6-ил)окси]бутил}пиперазин-1-ий-1-олат, CAS 573691-09-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 90→70 | 10→30 |
| 20–40 | 70→42 | 30→58 |
| 40–50 | 42→10 | 58→90 |
| 50–55  | 10 | 90 |
| 55–56  | 10→90 | 90→10 |
| 56–60  | 90 | 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Арипипразол – 1; примесь E – около 0,96; примесь F – около 1,03.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси E и арипипразола должно быть не менее 4,0;

- *разрешение (RS)* между пиками арипипразола и примеси F должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси E умножают на 1,3.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь F – не более 0,3 %;

- примесь E – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 8,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,48 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 8,20±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 20:80.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг арипипразола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и встряхивают в течение 15 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца арипипразола.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца арипипразола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения навески. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 252 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 1,4-кратное от времени удерживания пика арипипразола. |

Хроматографируют раствор стандартного образца арипипразола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца арипипразола:

- *фактор асимметрии пика (AS)* арипипразола должен быть не более 1,5;

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

Содержание арипипразола C23H27Cl2N3O2 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100}{S\_{0}∙a\_{1}·L·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}·L} ,$$

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

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