МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амисульприд, таблетки** |  | **ФС** |
| **Амисульприд, таблетки** |  |  |
| **Amisulpridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амисульприд, таблетки (таблетки, таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

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

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца амисульприда и иметь максимум при длине волны 280 нм и минимум при 255 нм (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество амисульприда, 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; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации амисульприда около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца амисульприда.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца амисульприда, растворяют в среде растворения 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 средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца амисульприда на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество амисульприда C17H27N3O4S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙5∙F∙P}{A\_{0}∙L∙500∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,2}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца амисульприда; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца амисульприда, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание амисульприда в стандартном образце амисульприда, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество амисульприда в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) от заявленного количества амисульприда C17H27N3O4S.

**Родственные примеси**

***1. Примесь А.*** Не более 0,1 %. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—вода—этанол—диизопропиловый эфир 5:5:25:65; используют верхний слой после встряхивания смеси.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,2 г амисульприда, растворяют в метаноле, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А ([(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метанамин, CAS 26116-12-1), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Растворяют 2,0 мл полученного раствора в 20 мл метанола.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, и доводят объём раствора раствором стандартного образца примеси А до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствор стандартного образца примеси А (0,2 мкг) и раствора для проверки хроматографической системы (20 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %. Затем пластинку сушат при температуре 100–105 °С в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться 2 чётко раздельных зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,1 %).

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

*Растворитель.* ПФВ—ПФБ—ПФА 12:16:72.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,7 г натрия октансульфоната в 930 мл воды, прибавляют 45 мл серной кислоты раствора 0,05 М и доводят значение рН раствора серной кислотой раствором 1 М до 2,30±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Подвижная фаза В (ПФВ).*Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 100 мг амисульприда, растворяют в 16,0 мл метанола, прибавляют 12 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца амисульприда для проверки пригодности хроматографической системы, содержащий примесь В, растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–18 | 72 | 16 | 12 |
| 18–35 | 72→50 | 16→38 | 12 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.*Для идентификации пика примеси В используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу амисульприда для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Амисульприд – 1 (около 17 мин); примесь В – около 1,1.

*\*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и амисульприда должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раза превышать 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 %).

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

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

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

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 50 мг амисульприда, растворяют в 15 мл метанола, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца амисульприда.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца амисульприда, растворяют в 15 мл метанола, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца амисульприда и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца амисульприда:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* амисульприда должен быть не более 1,2;

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙ 50∙20∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙50∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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

\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.