МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Миртазапин, таблетки для рассасывания**  |  | **ФС** |
| **Миртазапин, таблетки для рассасывания** |  |  |
| **Mirtazapini dulcitabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат миртазапин, таблетки для рассасывания. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества миртазапина C17H19N3.

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

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата в 800 воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 25 % до 3,50±0,05. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 80:920.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—буферный раствор 340:660.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг миртазапина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 17 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 20 мл буферного раствора, перемешивают в течение 15 мин, доводят объём раствора буферным раствора до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца миртазапина (А).* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца миртазапина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 17 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

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

Раствор защищают от воздействия света.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помешают 2,5 мг стандартного образца примеси А, прибавляют 1,7 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помешают 2,5 мг стандартного образца примеси В, прибавляют 1,7 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца миртазапиновой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помешают 2,5 мг стандартного образца миртазапиновой кислоты, прибавляют 1,7 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 мл раствора стандартного образца примеси В и 0,2 мл раствора стандартного образца миртазапиновой кислоты и доводят объём раствора ПФБ до метки.

Примечание

Примесь А: (14b*RS*)-2-метил-1,2,3,4,10,14b-гексагидропиразино[2,1-*a*]пиридо[2,3‑*c*][2]бензазепин 2-оксид,CAS 155172-12-6.

Примесь В: {2-[(2*RS*)-4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил]пиридин-3-ил}метанол, CAS 61337-89-1.

Миртазапиновая кислота: 2-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоновая кислота, CAS 61338-13-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированныйдля хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-4 | 100→0 | 0→100 |
| 4-26 | 0 | 100 |
| 26-28 | 0→100 | 100→0 |
| 28-30 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Миртазапин – 1 (около 17 мин); миртазапиновая кислота – около 0,37; примесь В – около 0,40; примесь А – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками миртазапиновой кислоты и примеси В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца миртазапина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика миртазапина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 0,5 %;

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

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси с содержанием 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.

Хроматографируют раствора стандартного образца миртазапина (А) и испытуемый раствор.

Содержание миртазапина C17H19N3в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

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