**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиаприда гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0593** |
| **Тиаприд** |  |  |
| **Tiapridi hydrochloridum** |  | **Взамен ФС 42-3851-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H24N2O4S·HCl | М.м. 364,89 |
| [51012-33-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-[2-(Диэтиламино)этил]-2-метокси-5-(метансульфонил)бензамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % тиаприда гидрохлорида C15H24N2O4S·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко или легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца тиаприда гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,01 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 хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 260 до 340 нм должен иметь максимум при 288 нм и минимум при 267 нм.

В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или выдержать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 6,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***Примесь С.*** 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,4 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для детектирования.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,2 г нингидрина, растворяют в бутаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь С: *N*,*N*-диэтилэтан-1,2-диамин [100-36-7].

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (400 мкг) и раствора стандартного образца примеси С (0,4 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, опрыскивают раствором для детектирования, выдерживают при температуре 100 °С в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

*Фактор удерживания (Rf).* Тиаприд – около 0,6; примесь С – около 0,1.

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерный стакан помещают 5,44 г калия дигидрофосфата и 80 мг натрия октансульфоната, растворяют в 780 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,7 и доводят объём раствора до 800 мл водой, прибавляют 150 мл метанола и 50 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тиаприда гидрохлорида и 5,0 мг фармакопейного стандартного образца тиаприда N-оксида (примесь D) растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь D: 2-{[2-метокси-5-(метансульфонил)]бензамидо}-*N*,*N*-диэтилэтанамин *N*-оксид [63484-11-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания тиаприда. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений*. Тиаприда гидрохлорид – 1 (около 7 мин); примесь D – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тиаприда и примеси D должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,78 ЕЭ на 1 мг тиаприда гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией 5 мг/мл.

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 20 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 36,49 мг тиаприда гидрохлорида C15H24N2O4S·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытания проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.