ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

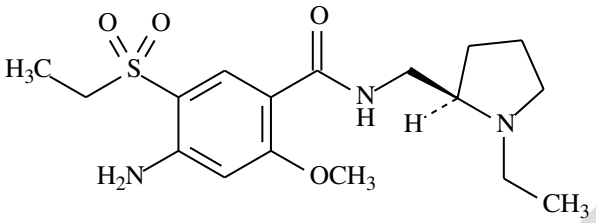
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

АМИСУЛЬПРИД

Amisulpridum

Amisulpride



и энантиомер

$C_{17}H_{27}N_3O_4S$ M_r 369,5
[71675-85-9]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-*N*-[[(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метил-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид.

Содержание: от 99,0 % до 101,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти белый кристаллический порошок.

***Растворимость*:** практически нерастворима в воде, легко растворима в метиленхлориде, умеренно растворима в этаноле безводном.

Температура плавления: около 126 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

ИК-спектрометрия (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *амисульприда.*

ПРОЕКТ

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 3 мл смеси, состоящей из 1 объёма *уксусной кислоты Р* и 4 объёмов *воды Р*, и доводят объём раствора *водой Р* до 20 мл.

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6.

Примесь А. Тонкослойная хроматография (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 0,20 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг фармакопейного стандартного образца *сульпирида примеси А* (амисульприда примесь А) растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 25 мл. 2 мл полученного раствора доводят метанолом до 20 мл.

Раствор сравнения (б). 1 мл испытуемого раствора доводят раствором сравнения (а) до 10 мл.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р*;

– *подвижная фаза*: раствор 50 % (*об/об*) *аммиака раствора концентрированного Р–этанол безводный Р– диизопропиловый эфир Р* (10:25:65 *об/об/об*), используют верхний слой, полученный после встряхивания смеси;

– *объём наносимой пробы*: 10 мкл;

– *пробег фронта подвижной фазы*: более 2/3 пластинки;

– *высушивание*: на воздухе;

– *детектирование*: опрыскивают *нингидрина раствором Р*, нагревают при температуре 100–105 °С в течение 15 мин.

ПРОЕКТ

Факторы замедления: примесь А около 0,2; амисульприд около 0,5.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (в)):

– должны обнаруживаться две чётко разделённые зоны адсорбции.

Предельное содержание примеси:

– *примесь А*: любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, соответствующая примеси А, должна быть не интенсивнее зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 %).

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС* «*Жидкостная хроматография*»).

Смесь растворителей: ацетонитрил Р–метанол Р–подвижная фаза А (12:16:72 *об/об/об*).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в 16 мл *метанола Р*, прибавляют 12 мл *ацетонитрила Р* и доводят объём раствора подвижной фазой А до 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *амисульприда для пригодности системы* (содержащего примесь В) растворяют в 1 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям Р,* с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 40 °С;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А*: 0,7 г *натрия октансульфоната Р* растворяют в 930 мл *воды для хроматографии Р*, прибавляют 45,0 мл 5 % (*об/об*) раствора *серной кислоты разбавленной Р,*

ПРОЕКТ

доводят значение pH до 2,3 *серной кислотой разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой для хроматографии Р* до 1000 мл;

– подвижная фаза Б: *метанол Р1*;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил для хроматографии Р*;

– режим градиентного элюирования:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**	**Подвижная фаза В (*% об/об*)**
0–18	72	16	12
18–35	72→50	16→38	12

– скорость потока: 1,5 мл/мин;

– детектор: спектрофотометрический, длина волны 225 нм;

– объём вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму раствора сравнения (б) для идентификации примеси B.

Относительное удерживание по амисульприду (время удерживания – около 17 мин): примесь B – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (в)):

– отношение пик/впадина: не менее 2,0, где H_p – высота пика примеси B относительно базовой линии и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика амисульприда.

Расчёт содержания примесей в процентах:

– для каждой примеси используют концентрацию амисульприда в растворе сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

– неспецифицированные примеси: не более 0,10 % каждой примеси;

– сумма примесей: не более 0,3 %;

– порог информирования: 0,05 %.

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при

ПРОЕКТ

температуре 105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси 5 мл *уксусного ангидрида Р* и 50 мл *уксусной кислоты безводной Р* и титруют *0,1 М раствором хлорной кислоты,* определяя конечную точку титрования потенциометрически (*ОФС «Потенциометрическое титрование»*).

1 мл *0,1 М раствора хлорной кислоты* соответствует 36,95 мг $C_{17}H_{27}N_3O_4S$.

ПРИМЕСИ

Специфицированная примесь: A.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется)*: B, C, D, E, F, G, H.*

A. [(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метанамин,

B. 4-амино-*N*-[[(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метил]-5-(этилсульфонил)-2-гидроксибензамид,

C. 4-амино-*N*-[[(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метил]-5-йодо-2-метоксибензамид,

D. 4-амино-*N*-[[(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метил]-2-метокси-5-(метилсульфонил)бензамид,

E. 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойная кислота,

F. 4-амино-*N*-[[(2*RS*)-1-этил-1-оксидопирролидин-2-ил]метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид,

G. 4-амино-*N*-[(3*RS*)-1-этилпиперидин-3-ил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид,

H. 4-амино-*N*-[[(2*RS*)-1-этилпирролидин-2-ил]метил]-5-

ПРОЕКТ

(этилсульфонил)-2-метокси-*N*-метилбензамид.

ПРОЕКТ