**Оланзапин ФС**

**Оланзапин**

**Olanzapinum Вводится впервые**

2-Метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-10*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин



|  |  |
| --- | --- |
| C17H20N4S | М.м. 312,43 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % оланзапина C17H20N4S в пересчете на безводное вещество.

**Описание.** От жёлтого до жёлтого с зеленоватым оттенком цвета кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в хлороформе, растворим в пропаноле, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *1.**ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца оланзапина. Если спектры различаются, то субстанцию и стандартный образец растворяют в 2-пропаноле, упаривают досуха и снимают спектры остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (испытание «Количественное определение»).

*3. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца и иметь максимумы при 203 нм, 226 нм и 271 нм.

**Температура плавления**. От 188 до 197 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 20 ч.

*Буферный раствор*. Растворяют 13 г додецилсульфата натрия в 1450 мл воды, прибавляют 5,0 мл концентрированной фосфорной кислоты и доводят рН раствора до 2,5, медленно прибавляя 40 % раствор гидроксида натрия. Раствор должен быть прозрачным. Объём раствора доводят водой до 1500 мл.

*Растворитель*. К 400 мл ацетонитрила прибавляют раствор 22 мг эдетата натрия в 600 мл буферного раствора.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Буферный раствор—ацетонитрил 52:48.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Буферный раствор—ацетонитрил 30:70.

*Испытуемый раствор*. 10,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 4 мг стандартного образца оланзапина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси B, C и D) растворяют в 10 мл растворителя.

Примечание:

– примесь В: 2-метил-5,10-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин-4-он, CAS 221176-49-4;

– примесь С: 1-метил-4-(2-метил-10*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин-4-ил)-1-(хлорметил)пиперазин-1-ий хлорид, CAS 719300-59-1;

– примесь D: 1-Метил-4-(2-метил-10*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин-4-ил)пиперазин 1-оксид, CAS 174794-02-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см заполненная октилсилилсиликагелем для хроматографии, размер частиц 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–10 | 100 | 0 | Изократический |
| 10–20 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 20–25 | 0 | 100 | Изократический |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используется раствор для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу оланзапина для проверки пригодности системы.

.

*Относительные времена удерживания компонентов.* Оланзапин – 1 (около 13 мин); примесь B – около 0,3; примесь D – около 0,9; С – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси D и оланзапина должно быть не менее 1,5.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания, площадь пика примеси B умножают на 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей B, C и D не должны более чем в полтора раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой 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 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

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

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

**Тяжёлые металлы**.Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, 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 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ .

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 20 ч.

*Буферный раствор*. Около 6,9 г натрия дигидрофосфата могогидрата растворяют в 1 л воды, доводят pH раствора до 2,5 концентрированной фосфорной кислотой, прибавляют 12 г додецилсульфата натрия и перемешивают до растворения.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 47:53.

*Испытуемый раствор*. Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 5,0 мл раствора стандартного образца помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 5,0 мг стандартного образца примеси A оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание:

примесь A: 5-метил-2-(2-нитроанилино)тиофен-2-карбонитрил, CAS 138564-59-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см заполненная октилсилилсиликагелем для хроматографии, размер частиц 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика |

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

*Относительные времена удерживания компонентов.* Оланзапин – 1 примесь A – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

– *разрешение (R)* между пиками примеси A и оланзапина должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) оланзапина должен быть не менее 0,8 и не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика оланзапина должно быть не более 1,0 % (6 определений).–

Содержание оланзапина C17H20N4S в субстанции в пересчёте на безводное вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика оланзапина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика оланзапина на хроматограмме  раствора сравнения; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителе в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце оланзапина, %. |

**Хранение.** В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\* Приводится для информации.

\*\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.